



# DGN-Kongress 2019

## Abstracts

92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

**25. – 28. September 2019**

**ICS – Internationales Congresscenter  
Stuttgart**

**Angaben für Zitate:**

Titel des Abstracts

Abstract-Nummer, siehe Abstract

Namen der Autoren, siehe Abstract

Quelle: DGN-Kongress 2019 - Abstracts - Stuttgart, 25. – 28. September 2019

URN: urn:nbn:de:101:1-2019091914584308924847

**Copyright ©2019 Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.**

**Titelseite: © Messe Stuttgart**

# DGN-Kongress 2019

## Abstracts

92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

**25. – 28. September 2019**

**ICS – Internationales Congresscenter  
Stuttgart**

## Inhaltsverzeichnis

### **Open Stage: Neuroscience**

- 8 Felgenhauer-Symposium – Primäre zerebrale Vaskulitis:  
State of the Art und neue Methoden in der Diagnostik
- 12 Antikörpertherapie seltener neurologischer Erkrankungen
- 16 Experimentelle Optikusneuritis – Modell für die Erforschung der  
MS-assoziierten Neurodegeneration in vivo und zur Durchführung  
translatationaler Neuroprotektionsstudien
- 20 Induced pluripotent stem cells in neurodegenerative diseases:  
model system to unravel the pathophysiology and to develop novel  
(causative) drug targets
- 24 Pathophysiologisch basierte Diagnostik und Therapie der  
Alzheimer-Krankheit – Fort- und Rückschritte
- 27 Schwindel in der Notaufnahme: innovative Ansätze zur diagnostischen  
Prozessierung

### **30 Late Breaking News**

### **Freie Vorträge in Bench-to-Bedside-Symposien**

- 37 Symposium der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie – Klinische  
Epileptologie 2019
- 38 Eskalation und Deeskalation alkylierender Chemotherapien bei Gliomen
- 41 Individualisierte und zellbasierte Therapien in der Neuroonkologie
- 44 Neues aus dem KKNMS
- 45 Studiendesign und zunehmende Bedeutung longitudinaler  
Beobachtungskohorten in einer komplexen Therapielandschaft
- 48 Induktion von Neuroplastizität nach Schlaganfall – neue Wege für die  
Rehabilitation

## **Freie Vorträge in Symposien**

- 50 ALS-Moleküle, Biomarker und Therapie
- 51 Diagnostik und Autoantikörper bei Immunneuropathien – Überblick und Update
- 53 Hot Topics Neuroinfektiologie
- 54 Kontroversen in der neurologischen Intensivmedizin
- 55 Neue Entwicklungen in der Schlaganfallbehandlung und -prävention
- 57 Neurologische Schmerzsyndrome: von der Pathophysiologie zur Therapie
- 58 Reduzierte Penetranz und Resilienz: Mechanismen endogener Protektion bei neurodegenerativen Erkrankungen
- 60 Symposium der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie: Aktuelles zu Biomarkern in der Labordiagnostik
- 62 Symposium der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen

## **Freie Vorträge**

- 63 Altern und demenzielle Erkrankungen
- 69 Bewegungsstörungen I
- 75 Bewegungsstörungen II
- 81 Bildgebung und experimentelle Neurologie
- 91 Leitlinien und evidenzbasierte Medizin
- 97 Motoneuronerkrankungen
- 106 Multiple Sklerose
- 114 Multiple Sklerose und andere Autoimmunerkrankungen
- 123 Neurogenetik
- 130 Schlaganfall I
- 140 Schlaganfall II

## Poster

- 150 Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose I
- 160 Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose II
- 169 Bewegungsstörungen: andere als Parkinson-Syndrome I
- 176 Bewegungsstörungen: andere als Parkinson-Syndrome II
- 185 Epilepsie & Neuroonkologie
- 197 Experimentelle Neurologie, Translationale Modelle in der Neurologie
- 203 Interessante Fälle
- 218 Motoneuronerkrankungen
- 228 Multiple Sklerose I
- 235 Multiple Sklerose II
- 244 Multiple Sklerose III
- 255 Neurogenetik & Muskelerkrankungen
- 267 Neuroinfektiologie (einschl. Neuro-AIDS) I
- 275 Neuroinfektiologie (einschl. Neuro-AIDS) II
- 283 Neurointensivmedizin
- 297 Neuropsychologie, Verhaltensneurologie & Kopfschmerz
- 310 Parkinson-Syndrome I
- 320 Parkinson-Syndrome II
- 330 Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen I
- 342 Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen II
- 355 Stimulationsverfahren
- 361 Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB I
- 369 Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB II

**377** Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB III

## **Industrieposter**

**384** Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose

**389** Epilepsie & Neuroonkologie

**392** Motoneuronerkrankungen

**396** Multiple Sklerose

**436** Neuropsychologie, Verhaltensneurologie & Kopfschmerz

**448** Parkinson-Syndrome

**454** Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen

**457** Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB

## Open Stage: Neuroscience

### Felgenhauer-Symposium – Primäre zerebrale Vaskulitis: State of the Art und neue Methoden in der Diagnostik

OS 368

#### Biomarker im Blut: zirkulierende Endothelzellen (CEC) bei der PACNS

Milani Deb-Chatterji<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Primäre Angiitis des Zentralen Nervensystems (PACNS) ist eine seltene Erkrankung, die die mittelgroßen und kleinen Gefäße des zentralen Nervensystems betrifft. Die klinische Symptomatik dieser entzündlichen Vaskulopathie ist heterogen und die diagnostischen Methoden sind durch eine geringe Spezifität gekennzeichnet. Häufige Fehldiagnosen sind die Folge. Auch die Abgrenzung zu wichtigen, differenzialdiagnostischen, nicht-inflammatorischen Gefäßerkrankungen des Gehirns (z. B. Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom, RCVS; Moyamoya Erkrankung, MMD) stellt eine besondere Herausforderung dar. Neue Biomarker, die die Diagnose erleichtern können, sind daher wünschenswert.

Zirkulierende Endothelzellen (CECs) sind als Marker für einen (inflammatorischen) Endothelschaden beschrieben. In Studien zur antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) - assoziierten Kleingefäßvaskulitis konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der CECs in Patienten im aktiven Stadium der Erkrankung signifikant erhöht war im Vergleich zu Patienten in Remission und gesunden Kontrollen. Sie gelten somit als wichtige Biomarker bei dieser systemischen Vaskulitis.

**Ziele:** In der aktuellen Studie soll untersucht werden, ob CECs auch die Diagnostik bei der PACNS als Biomarker wesentlich unterstützen können.

**Fragestellung:** Unterscheiden sich die CEC-Werte der Patienten mit aktiver PACNS signifikant von den Werten der Patienten in Remission, gesunden Kontrollen und Patienten mit RCVS und MMD?

**Methoden:** Die Bestimmung der CECs erfolgte bei 34 Personen. Patienten mit aktiver PACNS (n=6), Patienten in Remission nach erfolgreicher Immunsuppression (n=15), gesunde Kontrollen (n=8) sowie Patienten mit RCVS und MMD (n=5) wurden in die Studie eingeschlossen. Die CECs wurden aus peripherem Venenblut mittels Immunmagnetisolierung bestimmt. Die CEC-Werte der einzelnen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen (korrigiert für multiples Testen).

**Ergebnisse:** In Patienten mit aktiver PACNS wurden signifikant höhere CEC-Werte nachgewiesen im Vergleich zu gesunden Personen (520 CEC/ml vs. 42 CEC/ml,  $p=0.001$ ), zu Patienten in Remission (48 CEC/ml,  $p<0.001$ ) und auch zu Patienten mit RCVS/MMD (208 CEC/ml,  $p=0.017$ ). Patienten mit RCVS/MMD zeigten eine höhere Anzahl an CECs als gesunde Probanden ( $p=0.002$ ). CECs bei Patienten mit RCVS/MMD und Patienten mit PACNS in Remission unterschieden sich nicht. Ab einem Schwellenwert von 254 CEC/ml deutete ein erhöhter CEC-Wert mit einer Sensitivität von 100 % (CI 54-100 %) und einer Spezifität von 92 % (CI 82-99 %) auf eine aktive PACNS hin.

**Schlussfolgerungen:** CECs können als diagnostische Biomarker, als Marker für Krankheitsaktivität und somit als Marker für ein Therapiemonitoring dienen. Auch sind sie möglicherweise zur Abgrenzung von wichtigen Differenzialdiagnosen hilfreich. Die CECs beschreiben das Ausmaß einer Endothelschädigung, mit höheren Werten bei inflammatorischen und niedrigeren Werten bei nicht-inflammatorischen Vaskulopathien.



OS 369

**Biomarker im Liquor: Interleukin-17 (IL-17) bei der PACNS**Vivien Häußler<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Diagnosestellung einer primär zerebralen Vaskulitis (PACNS), einer seltenen Erkrankung der Gefäße des zentralen Nervensystems, ist aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität der aktuell zur Verfügung stehenden Diagnostik oft eine Herausforderung. Die Heterogenität der Erkrankung, die sich sowohl durch die Manifestation der klinischen Symptomatik als auch in Bezug auf den Verlauf, die betroffenen Gefäße sowie den histologischen Befund auszeichnet, führt zu häufigen Fehldiagnosen.

Da die Erkrankung potentiell schwerwiegend sein kann, ist eine Abgrenzung zu möglichen Differenzialdiagnosen wichtig, um zeitnah eine adäquate Therapie einzuleiten. Daher sind neue diagnostische Marker notwendig, vielversprechend erscheint hierbei das inflammatorische Zytokin IL-17. Obwohl die pathogenetische Relevanz von IL-17 im Kontext der zerebralen Vaskulitis unbekannt ist, scheint dieses Zytokin jedoch unter anderem bei systemischen Vaskulitiden wie der ANCA-assoziierten Vaskulitis und der Riesenzellarthritis eine Rolle zu spielen. Eine kleine Fallserie konnte bereits zeigen, dass IL-17 möglicherweise Patienten mit einer Vaskulitis des zentralen Nervensystems von Patienten mit Schlaganfällen nicht-entzündlicher Genese unterscheidet.

**Ziele:** Bestimmung des Zytokins IL-17 als potentieller Biomarker bei der zerebralen Vaskulitis.

**Fragestellung:** Gibt es signifikante Unterschiede in der IL-17 Produktion von T-Helferzellen im Liquor zwischen Patienten mit einer zerebralen Vaskulitis und Patienten mit einem Schlaganfall nicht-entzündlicher Ätiologie?

**Methoden:** Die Bestimmung der Zytokinproduktion der expandierten T-Helferzellen aus dem Liquor erfolgte bei 39 Patienten mittels intrazellulärer Färbung und anschließender FACS-Analyse. Hiervon hatten 4 Patienten Schlaganfälle aufgrund einer primären ZNS-Vaskulitis, 5 Patienten aufgrund einer sekundären ZNS-Vaskulitis und 30 Patienten hatten einen Schlaganfall nicht-entzündlicher Genese. Die statistische Signifikanz wurde mittels t-Test ermittelt.

**Ergebnisse:** Patienten mit primärer oder sekundärer ZNS-Vaskulitis haben signifikant mehr IL-17 produzierende T-Helferzellen im Liquor, wobei im Mittel ein Anteil von 7,9 % IL-17 produzierenden Zellen bei Vaskulitispatienten und 3,1 % bei Patienten mit Schlaganfällen nicht-entzündlicher Genese zu finden sind ( $p < 0.001$ ). Ein erhöhter IL-17 Wert wies mit einer Sensitivität von 80 % (CI 45-93) und einer Spezifität von 94 % (CI 78-98) auf eine sekundäre oder primäre ZNS-Vaskulitis hin.

**Schlussfolgerungen:** IL-17 ist ein vielversprechender Biomarker zur Abgrenzung von zerebralen Vaskulitiden von Patienten mit Schlaganfällen nicht-entzündlicher Genese. Die diagnostische Wertigkeit muss nun an einem größeren Patientenkollektiv ermittelt werden. Inwiefern IL-17 eine pathogenetische Rolle spielt wurde nicht untersucht und bleibt unklar.

OS 371

**Aktuelle Diagnostik und innovative Verfahren bei der PACNS**Carolin Beuker<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Die primäre ZNS-Vaskulitis (PACNS) ist eine seltene und schwere inflammatorische Erkrankung, deren Ätiopathogenese bisher nur unzureichend verstanden ist. Die Erkrankung ist durch eine transmurale Entzündungsreaktion mit Schädigung der Gefäßwände charakterisiert. Die unspezifischen klinischen und bildgebenden Befunde sowie die niedrige Prävalenz und das breite Spektrum an Differenzialdiagnosen stellen eine Hürde für die Diagnosesicherung dar. Die State-of-the-art Diagnostik basiert auf der Darstellung der strukturellen Veränderungen der Gefäße, wobei moderne Studien hingegen auf die Darstellung der Entzündungsreaktion als möglichen Marker für verschiedene Subtypen der Erkrankung mit Unterschieden in Verlauf, Therapieansprechen und Outcome fokussieren.

**Ziele:** Etablierung neuer diagnostischer Verfahren mittels innovativer Techniken, um 1. die aktuell verfügbaren diagnostischen Tools zu verbessern, 2. eine mögliche PACNS-spezifische Entzündungsreaktion zu detektieren und 3. mögliche bisher nicht bekannte Subtypen der PACNS zu definieren und charakterisieren.

**Fragestellung:** Gibt es PACNS-spezifische Entzündungsmuster, die eine eindeutige Diagnosesicherung erlauben und möglicherweise Rückschlüsse auf verschiedene Subtypen sowie deren klinische Verläufe und Therapieansprechen ermöglichen?

**Methoden:** Zunächst wurde eine Metaanalyse aller bestehenden Studien, in der die bisher angewandten diagnostischen Verfahren zusammengefasst werden erstellt. Zudem wandten wir innovative Techniken wie die Liquorzellcharakterisierung mittels Durchflusszytometrie und Entzündungs-Imaging anhand [<sup>18</sup>F]DPA-714 TSPO-PET zur Identifizierung möglicher Subtypen mit spezifischem inflammatorischen Muster bei Patienten mit PACNS an. Die durchflusszytometrische Analyse erfolgte retrospektiv an Liquorproben von 18 Patienten mit PACNS. Ein TSPO-PET/MRT zur Darstellung aktivierter Mikrogliazellen und infiltrierender Makrophagen als Marker für die Neuroinflammation wurde bei 4 Patienten mit PACNS sowie einer Patientin mit zerebraler Beteiligung bei systemischer Vasculitis durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es konnten 28 Kohorten-Studien mit insgesamt 635 inkludierten Patienten, bei denen die Diagnose einer PACNS entweder angiographisch oder bioptisch gesichert wurde, identifiziert werden. Es zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptomatik, der Liquorbefunde und der bildgebenden Befunde zwischen den angiographisch und bioptisch gesicherten Fällen. Diese Ergebnisse suggerieren, dass es sich bei angiographisch oder bioptisch gesicherter PACNS um unterschiedliche Subtypen handelt. Die retrospektive Analyse der durchflusszytometrischen Befunde von 18 PACNS-Patienten zeigte Unterschiede in der Komposition der Immunzellen zwischen den rekrutierten Patienten. Beispielsweise konnten Subgruppen mit erhöhter Anzahl NK-Zellen, B-Zellen oder antikörperproduzierender Plasmazellen detektiert werden. Allerdings konnte keine eindeutige PACNS-spezifische Immunsignatur für alle PACNS Fälle identifiziert werden. Darüber hinaus konnten wir mittels [<sup>18</sup>F]DPA-714 TSPO-PET erstmals die zerebrale Entzündung bei PACNS Patienten visualisieren.

**Schlussfolgerungen:** Zur Sicherung der Diagnose bei Verdacht auf PACNS stehen derzeit strukturelle bildgebende Verfahren mit Darstellung der hirnversorgenden Gefäße und/oder eine Hirnbiopsie im Vordergrund. Unsere Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass unter anderem aufgrund der Heterogenität der Erkrankung verschiedene Subtypen der PACNS vorliegen, die mittels der aktuell implementierten diagnostischen Verfahren nicht adäquat erfasst werden. Eine genauere Charakterisierung der verschiedenen Subtypen der PACNS könnte zukünftig anhand weiterführender innovativer Methoden zur Darstellung der Entzündung erzielt werden.

OS 372

## Black-Blood-Imaging bei der PACNS

Caspar Brekenfeld<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** In der Diagnostik einer Primären Angiitis des Zentralen Nervensystems (PACNS) bietet keine Methode bisher eine ausreichende Sicherheit zur Diagnosestellung, sodass sämtliche verfügbaren Informationen mit einbezogen werden müssen. Die verschiedenen Subtypen, die *small-sized vessel*-Variante und die *medium-sized vessel*-Variante, in Abhängigkeit der vorherrschend betroffenen Gefäße des zentralen Nervensystems, erschweren die Diagnostik ebenfalls. Die zerebrale Angiographie (MR-Angiographie oder digitale Subtraktionsangiographie) kann hilfreich sein, Veränderungen und insbesondere Stenosen der mittleren und größeren Hirnarterien nachzuweisen. Allerdings erlaubt sie keine direkte Darstellung der Entzündung der Gefäßwände.

Eine Verbesserung der MRT-Technik, Entwicklung neuer Sequenzen und Untersuchungen bei höherer Feldstärke könnten eine direkte Abbildung der Gefäßwände der intrakraniellen Arterien ermöglichen.

**Methoden:** Zunächst wird eine Übersicht über die verschiedenen MRT-Sequenzen bei unterschiedlichen Feldstärken erstellt. Daraufhin werden die Möglichkeiten der Signalunterdrückung des arteriellen Blutes und umgebenden Liquors im Rahmen der Magnetresonanztomographie und der Benennung der hieraus resultierenden MRT-Sequenz „Black-Blood-Imaging“ (BBI) erläutert. Darüber hinaus werden eine Übersicht des BBI aus der Literatur sowie Erfahrungen und eigene Ergebnisse aus Studien des BBI an Patienten mit PACNS und wichtigen Differenzialdiagnosen vorgestellt.

**Ergebnisse:** Die Sensitivität und Spezifität einzelner und kombinierter MRT-Sequenzen (inkl. BBI) hinsichtlich der Diagnose einer zerebralen Vasculitis werden anhand eigener Studien dargestellt. Darüber hinaus werden Möglichkeiten der Abgrenzung einer PACNS gegenüber wichtigen Differenzialdiagnosen wie atherosklerotischen Plaques, das Reversible

zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) und das Moya-Moya-Syndrom mittels Analyse der Stenosemorphologie und der intramuralen Kontrastmittelaufnahme aufgezeigt. Auch werden Erkennungsmerkmale möglicher Artefakte und Abgrenzung gegenüber physiologischen anatomischen Strukturen erläutert.

**Schlussfolgerungen:** Das BBI liefert einen weiteren Mosaikstein zur Vaskulitis-Diagnostik. Sie kann direkt den entzündlichen Gefäßwandprozess mittels Kontrastmittelaufnahme nachweisen und erlaubt so in vielen Fällen die Abgrenzung der PACNS gegenüber Differenzialdiagnosen wie einer RCVS und atherosklerotischen Plaques. Allerdings existieren bei der Interpretation der Resultate aus dem BBI Fallstricke, die es zu beachten gilt. Eine sichere Unterscheidung zwischen den einzelnen Erkrankungen mittels BBI wird in Einzelfällen weiterhin schwierig sein.

## Antikörpertherapie seltener neurologischer Erkrankungen

OS 163

### Antikörpertherapie seltener neurologischer Erkrankungen: das Susac-Syndrom

Ilka Kleffner<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Das Susac-Syndrom (SuS) geht mit der Trias Enzephalopathie, retinale Astarterienverschlüsse (BRAO) und sensorineurale Hörminderung einher. Die Diagnose kann durch die oft nicht gleichzeitige Manifestation an den drei Organsysteme (Innenohr, Retina, Gehirn) verzögert werden, mit Hilfe eindeutig definierter Diagnosekriterien soll auch die frühe Diagnosestellung erleichtert werden, um die Therapie nicht zu verzögern. Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die Multiple Sklerose, die sich in der Behandlung wesentlich unterscheidet. Die aus Immunsuppressiva und Immunmodulation bestehende Therapie basiert auf Erfahrungen aus Fallberichten und Fallserien sowie pathogenetischen Hypothesen. Sie wird je nach Verlauf, behandelnder Fachdisziplin und Herkunftsland sehr individuell gestaltet. Die Immuntherapie des SuS ist stets eine Gratwanderung zwischen aggressiver Immunsuppression und den daraus resultierenden Nebenwirkungen und einer zu zaghaften, weniger aggressiven Therapie mit der Gefahr von Rezidiven. Bis heute gibt es keine evidenzbasierten Therapiestrategien. Durch die bessere Kenntnis der Pathogenese sollen gezieltere Therapien entwickelt werden. Im Tiermodell konnte eine Beteiligung zytotoxischer T-Zellen bei der Entstehung der Erkrankung gezeigt werden, eine Blockade der T-Zell-Adhäsion durch einen anti- $\alpha 1$ -Integrin-Antikörper verbesserte die Krankheitssymptome im Tiermodell.

**Ziele:** Vorstellung und Bewertung von eigenen Fallberichten sowie Fallberichten aus der Literatur von Patient\*innen (Pat.), die mit einer Antikörpertherapie behandelt worden sind. Pathogenetische Begründung der Therapie mit Natalizumab und Fallberichte.

**Fragestellung:** Welche Rolle spielen moderne Antikörpertherapien beim Susac-Syndrom?

**Methoden:** In Pubmed publizierte Pat. mit SuS sowie Pat. der eigenen Datenbank aus dem EuSaC-Netzwerk, die mit einer Antikörper-Therapie behandelt worden sind, werden bezüglich des beschriebenen Behandlungserfolgs analysiert. Anhand neuer Ergebnisse über die Pathogenese wird eine Therapie mit Natalizumab abgeleitet und angewandt und die entsprechenden Fallberichte im Verlauf vorgestellt.

**Ergebnisse:** Es wurden zehn Pat. mit Rituximab und zwei Pat. mit Infliximab behandelt. Ein Teil der Pat. profitierte von diesen Therapien, jedoch wurde bei den meisten Pat. eine Kombination verschiedener Immuntherapien angewandt, so dass der Erfolg nicht eindeutig den Antikörpertherapien zugeschrieben werden kann. Sechs Pat. erhielten eine Therapie mit Natalizumab, fünf davon aus der eigenen Kohorte. Der sechste Pat. aus der Literatur wies einen wesentlichen Progress unter Natalizumab auf, jedoch handelt es sich bei dem Pat. um einen älteren Mann mit einem eher untypischen SuS, sodass aus dem Fall keine generelle Kontraindikation für Natalizumab beim SuS abgeleitet werden kann. Vier der fünf Pat. der eigenen Kohorte stabilisierten sich unter Natalizumab oder verbesserten sich, bei der fünften Pat. mit einem aggressiven Verlauf kam es nach zwei Gaben Natalizumab zu einer neuen BRAO, so dass die Therapie umgestellt wurde; ob die neue BRAO ein Hinweis auf ein Natalizumab-Versagen oder eine bereits abgemilderte Aktivität einer aggressiven Verlaufsform darstellt, wird diskutiert.

**Schlussfolgerungen:** Moderne Immuntherapien bieten eine wichtige Alternative oder Ergänzung zu den klassischen Immunsuppressiva für die jungen Pat. mit SuS. Insbesondere Natalizumab erscheint aufgrund neuer pathogenetischer Erkenntnisse eine sinnvolle Therapieoption zu sein.

OS 165

## Behandlung zerebraler Vaskulitiden mit monoklonalen Antikörpern

Markus Krämer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Alfried Krupp Krankenhaus Essen Rüttenscheid, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Bei den zerebralen Vaskulitiden unterscheidet man die primär isolierte ZNS-Vaskulitis (PCNSV) von der zerebralen Beteiligung im Rahmen von systemischen Vaskulitiden. Beide Erkrankungsgruppen sind sehr selten. Während sich die Behandlung von ZNS-Beteiligungen bei systemischen Vaskulitiden auf die in Studien erprobten Therapiekonzepte aus der Rheumatologie stützt, ist die Therapie der PCNSV nicht in Studien getestet. Empirisch werden traditionell Glucocorticoide und Cyclophosphamid (CYC) angewendet.

**Ziele:** In diesem Beitrag soll der Stellenwert monoklonaler Antikörper inklusive Nutzen-Risiken-Relationen in der Therapie der ZMS-Vaskulitis herausgearbeitet werden. Insbesondere der Stellenwert von Rituximab (RTX) bei der PCNSV und von Tocilizumab (TOC) bei der Riesenzellerarteriitis soll beleuchtet werden.

**Fragestellung:** Wie ist die Datenlage zur Therapie der zerebralen Vaskulitis und von neurologisch relevanten systemischen Vaskulitiden mit monoklonalen Antikörpern?

**Methoden:** Auswertung und Präsentation von Antikörper-basierten Therapiestrategien aus literarischen Fallbeschreibungen, Übersichtsarbeiten und eigenen Erfahrungen.

**Ergebnisse:** In rheumatologischen Studien bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden konnte jüngst gezeigt werden, dass RTX genauso gut wirksam ist wie CYC. RTX ist bei der PCNSV nur in wenigen Fallserien und Fallberichten erprobt. In Analogie zur systemischen Vaskulitis diskutieren die aktuellen DGN-Leitlinien angesichts des guten Nebenwirkungsprofils jedoch den alternativen Einsatz von RTX statt CYC. Seit September 2017 ist TOC bei der Riesenzellerarteriitis zugelassen. Bei Morbus Behçet werden RTX, Infliximab und TOC angewendet, während bei der Neurosarkoidose-assoziierten granulomatösen Angiitis Infliximab und RTX angewendet werden.

**Schlussfolgerungen:** Bei den zerebralen Vaskulitiden verdichten sich die Hinweise, dass neben klassischen Immunsuppressiva auch B-Zell-gerichtete Antikörpertherapien wirksam sind. Für ANCA-positive systemische Vaskulitiden konnte gezeigt werden, dass RTX der Therapien mit CYC nicht unterlegen ist. Zunehmend wird auch bei anderen Vaskulitiden und der PCNSV RTX erfolgreich angewendet.

OS 166

## Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen mit monoklonalen Antikörpern

Marius Ringelstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) sind charakterisiert durch meist schwer verlaufende Sehnerventzündungen, langstreckige Myelitiden und den Nachweis von spezifischen Serum-Antikörpern gegen Aquaporin-4 (AQP4) Wasserkanäle bei einem Großteil der Betroffenen. Die Erkrankung verläuft fast ausschließlich schubförmig ohne bislang gesicherte Krankheitsprogression zwischen den Schüben. Eine schubprophylaktische Therapie zur Vermeidung einer Akkumulation der Behinderung ist daher dringend zu empfehlen, bislang steht aber in Deutschland keine zugelassene Behandlung zur Verfügung. Erste Ergebnisse kürzlich abgeschlossener Phase-III-Studien bei NMOSD-Patienten deuten nun aber eine deutliche Schubratenreduktion durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen unterschiedliche Zielstrukturen an.

**Ziele:** In diesem Beitrag soll der Stellenwert monoklonaler Antikörper inklusive Nutzen-Risiken-Relationen in der Therapie der NMOSD dargestellt werden. Der Schwerpunkt liegt auf eigenen retrospektiven Erfahrungen sowie den vorläufigen Ergebnissen der Phase-III-Zulassungsstudien.

**Fragestellung:** Zu welchen monoklonalen Antikörpern liegen Erfahrungen in der Behandlung der NMOSD vor und mit welchen Therapierisiken und Zulassungen ist in den kommenden Jahren zu rechnen?

**Methoden:** Auswertung und Präsentation von Therapiestrategien und Studienergebnissen nach PubMed Recherche, aus eigenen Erfahrungen und anhand der abgeschlossenen Zulassungsstudien.

**Ergebnisse:** Der monoklonale Antikörper Inebilizumab, gerichtet gegen CD19+-B-Lymphozyten, zeigte in ersten Ergebnissen der Phase-III-Studien eine 77 %ige Risikoreduktion für Schübe verglichen mit Placebo sowie eine Risikoreduktion der Behinderungsprogression bei akzeptablem Sicherheitsprofil. Ebenfalls eine deutliche Schubrisikoreduktion in den Zulassungsstudien zeigten das gegen Teile der terminalen Komplementkaskade gerichtete Eculizumab (94 %ige Reduktion gegenüber Placebo) sowie Satralizumab subcutan als add-on Therapie (62 %ige Reduktion gegenüber Placebo), das sich gegen Interleukin-6 Rezeptoren richtet. Bei letztgenanntem Wirkmechanismus konnten wir in eigenen retrospektiven Analysen ebenfalls eine Schubratenreduktion bei gutem Nebenwirkungsprofil für Tocilizumab intravenös in der Behandlung von NMOSD Patienten nachweisen. Der Behandlungseffekt scheint durchweg ausgeprägter bei AQP4-seropositiven Patienten im Vergleich zu AQP4-seronegativen Patienten zu sein.

**Schlussfolgerungen:** Neben positiven Erfahrungen in der Schubprophylaxe der NMOSD mit Azathioprin, Mycophenolat Mofetil und Rituximab im off-label Bereich in meist retrospektiven Fallserien, zeigten sich nun auch verheißungsvolle Ergebnisse beim Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CD19+-B-Lymphozyten, Interleukin-6 Rezeptoren und die terminale Komplementkaskade in der schubprophylaktischen Therapie, insbesondere von AQP4-seropositiven NMOSD-Patienten. Hier ist in naher Zukunft mit den ersten in Deutschland zugelassenen Therapeutika zu rechnen.

OS 167

## Behandlung der MOG-IgG-assoziierten Enzephalomyelitis mit monoklonalen Antikörpern

Jan-Markus Dörr<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Oberhavel Kliniken Hennigsdorf, Neurologie, Ambulantes MS Zentrum, Hennigsdorf, Deutschland

**Hintergrund:** Die mit IgG Antikörpern gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) assoziierte Enzephalomyelitis (MOG-EM) bildet sich zunehmend als eigene Entität in der Gruppe der Neuromyelitis optica Spektrumkrankungen (NMOSD) heraus. Systematisch erhobene belastbare Daten sind allerdings noch rar. Manifestationsalter und Geschlechterverteilung der MOG-EM scheinen ähnlich wie bei der Multiplen Sklerose (MS) zu sein, während die klinischen Manifestationen mit Optikusneuritis (ON), Myelitis und Hirnstammmanifestationen eher den klassischen Symptomen der Neuromyelitis optica (NMO) NMOSD entsprechen. Supratentorielle Manifestationen sind allerdings sowohl klinisch als auch MR-tomographisch häufiger als bei der NMO und die spinalen Läsionen können wie bei der MS auch kurzstreckiger sein. Es überrascht daher nicht, dass viele Patienten mit MOG-EM zunächst als MS fehlagnostiziert werden. Die Abgrenzung ist aber wichtig, da wahrscheinlich, wie auch bei der NMO; einige der in der MS-Therapie eingesetzten Medikamente einen ungünstigen Einfluss auf die MOG-EM haben. Richtig diagnostiziert wird die MOG-EM bislang empirisch analog zur NMO behandelt, d. h., es kommen neben klassischen Immunsuppressiva wie Azathioprin und Methotrexat auch insbesondere gegen B-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper zum Einsatz. Systematische Daten zur Wirksamkeit antikörperbasierter Therapien sind kaum verfügbar, prospektive interventionelle Therapiestudien wurden bei der MOG-EM bislang nicht durchgeführt.

**Ziele:** In diesem Beitrag soll der Stellenwert monoklonaler Antikörper inklusive Nutzen-Risiken-Relationen in der Therapie der MOG-EM herausgearbeitet werden. Der Schwerpunkt liegt auf B-Zell-gerichteten Strategien, aber auch vorhandene Daten zu anderen Antikörpern werden berücksichtigt.

**Fragestellung:** Wie ist die Datenlage zur Therapie der MOG-EM mit monoklonalen Antikörpern?

**Methoden:** Auswertung und Präsentation von Antikörper-basierten Therapiestrategien aus literarischen Fallbeschreibungen, Übersichtsarbeiten (PubMed) und eigenen Erfahrungen.

**Ergebnisse:** Erfahrungsberichte zum Einsatz monoklonaler Antikörper in der Therapie der MOG-EM liegen bisher zu Rituximab, Ofatumumab, Tocilizumab und Natalizumab vor. Außer für Rituximab handelt es sich dabei überwiegend um Einzelfallberichte. Rituximab reduziert bei einem Teil der Patienten die Krankheitsaktivität deutlich, allerdings scheint die Wirksamkeit auf die Schubrate im Vergleich zur NMO geringer zu sein. Die meisten Schübe treten kurz nach der Applikation auf. Bei Patienten, die unter der Fehldiagnose einer MS mit Natalizumab behandelt wurden, kam es zu einer z. T. erheblichen Zunahme der Krankheitsaktivität. In zwei Einzelfallberichten zu Ofatumumab und Tocilizumab wurde ein gutes Therapieansprechen berichtet, für Tocilizumab sogar nach Versagen einer vorangegangenen Rituximab-Therapie.

**Schlussfolgerungen:** Neben klassischen Immunsuppressiva sind insbesondere B-Zell-gerichtete Antikörpertherapien bei der MOG-EM grundsätzlich wirksam, wenn auch bei Rituximab mit einer höheren Therapieversagerquote als bei der NMO und mit dem Auftreten früher Schübe gerechnet werden muss. Trotz einem vielversprechenden Einzelfallbericht kann zu Tocilizumab noch keine Aussage getroffen werden. Wichtig hinsichtlich der Abgrenzung zur MS ist, dass Natalizumab vermutlich zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität führt und der Einsatz somit nicht sinnvoll ist.

## Experimentelle Optikusneuritis – Modell für die Erforschung der MS-assoziierten Neurodegeneration in vivo und zur Durchführung translationaler Neuroprotektionsstudien

OS 445

### Experimentelle Optikusneuritis – Übersicht zu Studienlage und etablierten Readouts

Philipp Albrecht<sup>1</sup><sup>1</sup>Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Neurologie, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Während in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Immuntherapie von chronisch entzündlichen ZNS Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) erzielt wurden, werden neue Ansätze mit neuroprotektiver, reparativer oder remyelinisierender Wirkweise weiterhin dringend benötigt. Die Optikusneuritis ist in ca. 20 % der Fälle die erste Manifestation einer MS und tritt im weiteren Verlauf bei über 50 % der MS Patienten auf. Sie eignet sich insofern als paradigmatisches Beispiel eines akuten Schubs, mit dem Vorteil dass mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT), visuell evozierten Potenzialen, Kernspintomographie und Visus-Testungen besonders sensitive und gut standardisierbare Messungen von strukturellem bzw. funktionellem Schaden möglich sind. Daher werden zunehmend Optikusneuritis Studien zur Evaluation der Wirksamkeit neuer Therapieansätze eingesetzt. In diesem Zusammenhang sind Tiermodelle der experimentellen Optikusneuritis von besonderem Interesse, da so präklinische Experimente möglich werden, die sich direkt auf klinische Studien übertragen lassen.

**Ziele:** Es wird ein Überblick über die Datenlage zu Studien am Modell der experimentellen Optikusneuritis gegeben und eigene Studien in diesem Modell präsentiert.

**Fragestellung:** Welchen Beitrag kann die Forschung am Modell der experimentellen Optikusneuritis für die Entwicklung neuer Therapieansätze in der MS spielen?

**Methoden:** Literaturrecherche zur Identifikation der wichtigsten Studien auf dem Feld. Eigene Ergebnisse und Erfahrungen in verschiedenen experimentellen Modellen (MOG und MBP EAE in C57BL/6 Mäusen, spontane 2D2 T-Zellrezeptor transgenen Mäusen) und mit verschiedenen Readouts, wie OCT, optokinetic Response (OKR), konfokalem retinalen in-vivo Imaging fluoreszenzmarkierter Zellen und Histologie werden präsentiert.

**Ergebnisse:** Experimentelle Optikusneuritis im Rahmen der aktiven experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) eignet sich bestens, um retinale Neurodegeneration mittels OCT, visuelle Funktion mittels OKR und die pathophysiologischen Grundlagen mittels konfokalem Imaging fluoreszenzmarkierter Zellen und Histologie zu untersuchen. Dabei zeigen die genannten Readouts eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit und Reliabilität und neben der akuten Demyelinisierung und Neurodegeneration können auch chronisch-degenerative Prozesse in Latenz zur akuten Entzündung nachvollzogen werden.

**Schlussfolgerungen:** Die experimentelle Optikusneuritis eignet sich in besonderem Maße, um die bei akuten Schüben relevanten pathophysiologischen Mechanismen zu untersuchen und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Mit Hilfe neuer in-vivo Readouts werden präklinische Studien möglich, die sich direkt auf klinische Studien mit ganz ähnlicher Methodik übertragen lassen.



OS 449

## Die neuroprotektive Wirkung von 4-Aminopyridin bei experimenteller Optikusneuritis und „optic nerve crush“

Michael Dietrich<sup>1</sup>, Valeria Koska<sup>1</sup>, Christina Hecker<sup>1</sup>, Peter Göttle<sup>1</sup>, Alexander Hilla<sup>2</sup>, Annemarie Heskamp<sup>2</sup>, Klaudia Lepka<sup>1</sup>, Andrea Issberner<sup>1</sup>, Christine Baksmeier<sup>1</sup>, Julia Steckel<sup>1</sup>, Charlotte von Gall<sup>3</sup>, Anne K. Mausberg<sup>4</sup>, Mark Stettner<sup>4</sup>, Patrick Kürty<sup>1</sup>, Norbert Goebels<sup>1</sup>, Orhan Aktas<sup>1</sup>, Carsten Berndt<sup>1</sup>, Dietmar Fischer<sup>2</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, Zellphysiologie, Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie II, Düsseldorf, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Chronische Behinderung bei Multipler Sklerose (MS) ist mit neuroaxonaler Degeneration verbunden. 4-Aminopyridin (4AP) ist als symptomatische Behandlung zur Verbesserung der klinischen Behinderung von MS Patienten zugelassen. Die mutmaßliche Wirkungsweise ist die Blockierung von spannungsabhängigen Kaliumkanälen, wodurch die Leitfähigkeit in demyelinisierten Axonen erhöht wird.

**Ziele:** In dieser Studie soll mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und histologischer Färbungen bei experimenteller Optikusneuritis (EAEON) und „optic nerve crush“ (ONC) gezeigt werden, dass 4AP neben den symptomatischen Effekten auch den neuroaxonalen Verlust im zentralen Nervensystem verhindern kann.

**Fragestellung:** Kann eine protektive Wirkung von 4AP gezeigt werden, die über eine symptomatische Wirkweise hinausgeht?

**Methoden:** Die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, Fragment 35-55 (MOG35-55) induzierte experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis in 6-Wochen alten C57Bl/6J Mäusen dient als Tiermodell für MS und Optikusneuritis. Für den „optic nerve crush“ wird der Sehnerv hinter einem Augapfel von C57Bl/6J Mäusen (6 Wochen alt) temporär abgeklemmt. Das andere Auge diente als Kontrolle. Die 4AP Behandlung (12,5 mg/kg, p.o.) wird mit einer etablierten immunmodulatorischen Therapie (Fingolimod, 3 mg/kg, p.o.) verglichen. Für die Analyse der Netzhautdegeneration wurde ein adaptiertes Spectral Domain (SD)-OCT verwendet. Die „optokinetische Response“ dient zur funktionellen Messung der Sehfähigkeit. Zudem wurden histologische Färbungen von retinalen Ganglienzellen und des Sehnervs zur Analyse herangezogen.

**Ergebnisse:** Wir beobachteten eine Reduktion der retinalen Neurodegeneration nach 4AP-Behandlung in Modellen der EAEON und des ONC. Diese Effekte waren nicht durch eine entzündungshemmende Wirkung oder einen direkten Schutz der retinalen Ganglienzellen zu erklären. Vielmehr zeigten Histologie des Sehnervs und in vitro Experimente eine 4AP-vermittelte Stabilisierung des Myelins. In EAEON potenzierte 4AP die Effekte der immunmodulatorischen Behandlung mit Fingolimod.

**Schlussfolgerungen:** Diese Ergebnisse deuten auf krankheitsmodifizierende Effekte von 4AP hin, welche über die symptomatische Therapie hinausgehen. Sie dienen zudem als Grundlage für den Entwurf einer prospektiven klinischen Studie, welche die visuelle Funktion und strukturelle Messungen der Netzhaut als Ergebnisparameter verwendet.

OS 461

## Diffusion tensor imaging of the afferent visual pathway reveals dense correlations with retinal optical coherence tomography in experimental autoimmune optic neuropathy

Sven Schippling<sup>1,2</sup>, Christine Walker-Egger<sup>1</sup>, Praveena Manogaran<sup>1,3</sup>, Conny Waschki<sup>4</sup>, Markus Rudin<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Department of Neurology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland;

<sup>2</sup>Neuroscience Center Zurich, Federal Institute of Technology (ETH), University of Zurich, Zurich, Switzerland;

<sup>3</sup>Department of Information Technology and Electrical Engineering (D-ITET), Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, Switzerland;

<sup>4</sup>Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, Switzerland; <sup>5</sup>Institute for Biomedical Engineering, Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zurich, Switzerland

**Background:** Visual impairment is a common clinical feature of Multiple Sclerosis (MS). Optic neuropathy and retinal damage have also been shown to appear in a mouse model of MS (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE), induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). Due to the absence of myelin, investigating structural retinal damage might therefore constitute a genuine translational model for assessing neurodegenerative changes and may increase our general understanding of the temporal resolution and basic mechanisms underlying tissue damage in MS. To explore a potential correlation between retinal OCT findings and diffusion tensor imaging (DTI) of the anterior visual pathway, we used DTI to obtain measurements of axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD), and fractional anisotropy (FA) in the optic nerves and tract in addition to retinal OCT of EAE mice.

**Aims:** To explore correlations between OCT derived measures of retinal atrophy and quantitative DTI changes in the anterior visual pathway following MOG-induced experimental optic neuropathy.

**Questions:** Is there an association between focal retinal damage and damage in the visual pathway?

**Methods:** 7 MOG<sub>3555</sub> induced EAE and 5 healthy female C57BL/6J mice have been used for our study. DTI (TE 26.5ms, TR 2500ms, 60 diffusion directions, 75mm<sup>2</sup>) as well as coregistered T2weighted images (TE 33ms, TR 2500ms, 75mm<sup>2</sup>), were performed on a 7T scanner (Pharmascan 70/16, Bruker, Germany) equipped with a CryoProbe. MRI data was acquired at baseline, disease onset, peak and remission. A region of interest (ROI) based analysis was used to calculate FA, AD, and RD of the optic nerves and tract. Linear mixed effects model analyses were used to account for intrasubject dependencies, groups and time points. Spearman's rank correlation assessed the relationship between DTI measures and EAE disability scores.

**Results:** A signal increase on T2weighted images around the optic nerves, most likely indicative of inflammatory edema was seen in most of the EAE mice but none of the healthy control animals. A significant decrease in FA, AD and increase in RD values in EAE optic nerves (FA:  $p=0.003$ , AD:  $p=0.0008$ , RD:  $p=0.003$ ) and tract (FA:  $p=0.00005$ , AD:  $p=0.02$ , RD:  $p=0.004$ ) was observed compared to controls at all time points. DTI measures at peak (optic nerve: FA [ $\rho=0.61$ ], AD [ $\rho=0.86$ ]; optic tract: FA [ $\rho=0.81$ ], AD [ $\rho=0.86$ ], RD [ $\rho=0.66$ ]) and remission (optic nerve: FA [ $\rho=0.75$ ], AD [ $\rho=0.67$ ], RD [ $\rho=0.76$ ]; optic tract: FA [ $\rho=0.62$ ], AD [ $\rho=0.59$ ], RD [ $\rho=0.73$ ]) were significantly correlated with EAE scores (all  $p$ values  $< 0.01$ ). Inner retinal layer thickness derived from OCT at remission was positively correlated with fractional anisotropy ( $r=0.81$ ,  $p=0.03$ ) and axial diffusivity ( $r=0.91$ ,  $p=0.001$ ) and negatively correlated with radial diffusivity ( $r=-0.81$ ,  $p=0.02$ ).

**Conclusions:** DTI of the visual pathway in mice identifies MOGinduced pathology (decreased fractional anisotropy, axial diffusivity, and increased radial diffusivity) *in vivo*. OCT measures of retinal damage densely correlated with DTI markers of demyelination and axonal transection in the optic nerve and tract.

OS 466

## Retinal pathology in experimental optic neuritis is characterized by retrograde degeneration and gliosis

Praveena Manogaran<sup>1,2</sup>, Mariana Samardzija<sup>3</sup>, Anais Nura Schäd<sup>4</sup>, Carla Andrea Wicki<sup>2,5</sup>, Christine Walker-Egger<sup>2</sup>, Markus Rudin<sup>1,6</sup>, Christian Grimm<sup>3</sup>, Sven Schippling<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Information Technology and Electrical Engineering (D-ITET), Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>2</sup>Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Department of Neurology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>3</sup>Lab for Retinal Cell Biology, Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Biology, University of Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>5</sup>Department of Health Sciences and Technology, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>6</sup>Institute for Biomedical Engineering, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>7</sup>Neuroscience Center Zurich (ZNZ), Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

**Background:** Optic neuritis is a common manifestation of multiple sclerosis (MS) and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). The visual pathway including its unmyelinated retinal axons, can serve as a prototypic model to characterize the pathological mechanisms and define the chronological sequence of events leading to neurodegeneration.

**Goals:** To add morphological substrate to OCT-derived retinal measurements using immunohistochemical analyses of retinal and optic nerve tissue. To explore the biological mechanisms and temporal dynamics of visual pathway damage in EAE.

**Question:** Can EAE serve as a model for mechanisms of neurodegeneration in MS?

**Methods:** 30 EAE-MOG<sub>35-55</sub> and 14 healthy C57BL/6J mice were assessed longitudinally (baseline, 7, 9, 11, 15, 20, 28, and 33 days post immunisation; dpi). Inner retinal layer (IRL), inner nuclear layer (INL), and outer plexiform layer (OPL) thicknesses were obtained from volume scans centered over the optic nerve head using the Spectralis OCT-2 Plus device. Distribution of marker proteins was assessed by immunofluorescence staining and retinal mRNA levels were assayed using real-time PCR. Histological morphology was evaluated on light and electron micrographs of the retina and optic nerve.

**Results:** IRL thickness initially increased at 11 dpi followed by thinning, progressing until 28 dpi in EAE mice compared to controls. No difference was observed in INL or OPL thickness at any time point. Retinal pathology including axonal transport impairment was observed early, prior to cellular infiltration (i.e. T-cells) in the optic nerve at 11 dpi. Early microglial activation and astrogliosis (including expression of astrocyte-released cytokines) was detected in the retina of EAE mice and persisted until 33 dpi. Müller cell reactivity (i.e. aquaporin-4 and glutamine synthetase disruption) was present after 11 dpi and was specific to the IRL. Electron micrographs provided evidence for edema in the optic nerve at 11 dpi with severe degeneration by 28 dpi in EAE. Severe neuro-axonal degeneration was observed in both compartments until 33 dpi.

**Conclusions:** The initial inflammatory response and signs of edema at 11 dpi coincided with IRL thickening. While, subsequent neuro-axonal degeneration throughout the disease course contributed to the overall IRL thinning observed. Gliosis (i.e. astrogliosis and Müller cell reactivity) contributed substantially to early retinal pathology and played a unique retina-specific role in neurodegeneration. Demyelination and axonal degeneration occurred concurrently with cellular infiltration in the optic nerve while axonal damage within the retina appeared later; providing support for concepts of retrograde axonal degeneration of retinal ganglion cells. Still, signs of early retinal pathology prior to optic neuritis was observed in EAE mice. The effects of early retinal damage on OCT-derived readouts appears to be minimized by initial inflammatory edema. Although the majority of the IRL damage observed is likely due to retrograde degeneration following optic neuritis, primary pathology (possibly due to gliosis), may contribute to IRL thinning. These results add morphological substrate to our OCT findings. The extent and rapid onset of axonal and neuronal damage in this model appears relevant for testing interventions scaled to human optic neuritis.

## Induced pluripotent stem cells in neurodegenerative diseases: model system to unravel the pathophysiology and to develop novel (causative) drug targets

OS 185

### Modelling myoclonus dystonia using iPSC-derived medium spiny neurons from patients carrying SGCE mutations

Selma Staeger<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Neurologie, Hannover, Deutschland

**Background:** Myoclonus dystonia is a combined dystonia characterized by myoclonic-like appearance of fast dystonic movements. Bilateral, alcohol-sensitive myoclonic jerks predominate in arms and axial muscles and can be accompanied by psychiatric disorders. Myoclonus dystonia (DYT-SGCE, formerly DYT11) is an autosomal dominant disorder caused by mutations in the gene encoding  $\epsilon$ -sarcoglycan (SGCE) leading to a dysfunction of a widely expressed transmembrane protein (as part of the dystrophin-glycoprotein complex). Generally, it is suggested that alterations in the GABAergic system lead to dysfunction of the cerebello-thalamic pathway and impaired striatal plasticity. There is currently no specific treatment for myoclonus dystonia and symptomatic medications usually have limited efficacy.

**Aims and Question:** To investigate pathophysiological mechanisms, human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived medium spiny neurons from two patients carrying a heterozygous mutation in the gene SGCE (SGCE,c.298T>G or SGCE,c.304C>T) are functionally investigated to explore an associated neuronal phenotype.

**Methods:** The directed differentiation of striatal medium spiny neurons (MSNs) is accomplished using double SMAD and WNT inhibition starting with the generation of embryoid bodies from the iPSC stage and further maturation of neuroepithelial cells. The striatal neuronal character of iPSC-derived MSNs is analyzed using immunocytochemistry and gene expression analysis of  $\beta$ -III tubulin (TUJ1) as neuronal marker, gamma-aminobutyric acid (GABA) and forkhead box protein P1 (FOXP1) expressed in the striatal neuronal precursor cells. Expression of dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein 32 (DARPP32) and transcription factor BAF chromatin remodeling complex subunit BCL11B (CTIP2) is analyzed in mature MSNs.

**Results:** After 70 days of differentiation, a large population of GABAergic neurons (78 % GABA-positive cells from neurons expressing TUJ1) and DARPP32-positive striatal MSNs (about 35 % DARPP32-positive cells expressing GABA) was generated. Electrophysiological analysis using calcium imaging and whole-cell patch-clamp recordings are used to analyze neuronal function as well as synaptic activity to identify disease-relevant phenotypes linked to myoclonus dystonia compared to MSNs derived from 3 healthy controls. Furthermore, the expression of GABA receptor subunits in MSNs is evaluated by quantitative real-time PCR.

**Conclusion:** The *in vitro* modelling of myoclonus dystonia using iPSC-derived medium spiny neurons can contribute to identify potential drug targets for novel therapeutic strategies in dystonia with SGCE mutations.

OS 203

## Characterization of cellular phenotypes in iPSC-derived neurons with mutations in *RHOT1* – a new risk gene in Parkinson's disease

Dajana Grossmann<sup>1</sup>, Clara Berenguer-Escuder<sup>1</sup>, Axel Chemla<sup>1</sup>, Francois Massart<sup>1</sup>, Paul Antony<sup>1</sup>, Anne Grünewald<sup>1,2</sup>, Rejko Krüger<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Belvaux, Luxembourg; <sup>2</sup>University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Germany; <sup>3</sup>University of Tübingen, Department of Neurodegenerative Diseases, Center of Neurology and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Germany; <sup>4</sup>Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Parkinson Research Clinic, Luxembourg, Luxembourg

**Background:** Although Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder and research made significant advances over the last decades, the underlying mechanisms of the disease are still not well understood. However, a number of mechanisms and pathways seem to be commonly affected in sporadic and familial forms of PD, amongst them mitochondrial metabolism and dynamics, cellular clearance pathways and calcium homeostasis. The large number of PD-related genes and the affected downstream pathways provide an idea of the complexity of the underlying pathogenesis of neurodegeneration. An interesting protein in this context is Miro1, encoded by the *RHOT1* gene, because it is involved in the regulation of ER-mitochondrial contact sites, calcium homeostasis, mitochondrial quality control and mitochondrial dynamics. Indeed, we identified PD patients harboring different heterozygous point mutations in *RHOT1*. Our initial studies in patient-derived fibroblasts revealed alterations of cellular calcium homeostasis and autophagy pathways.

**Aims:** The present study aims to further investigate the mitochondrial phenotypes caused by mutant Miro1 and the resulting impact on neuronal function, ultimately leading to neurodegeneration in the context of Parkinson's disease.

**Methods:** We obtained skin fibroblasts of the identified Parkinson's disease patients and reprogrammed them into induced pluripotent stem cells (iPSC), which were further differentiated into neuronal precursor cells. These precursor cells served as source for subsequent differentiation into midbrain-specific neurons. We analyzed neuronal calcium levels, mitochondrial dynamics and quality control mechanisms using confocal live cell imaging microscopy. For this purpose, different cellular structures of neurons were either stained with live cell imaging dyes or labeled with reporter constructs.

**Results:** Live cell imaging with the cytosolic calcium indicator Fluo4-AM revealed that Miro1-mutant iPSC-derived neurons are more susceptible to ionomycin-induced calcium stress, which was indicated by high cytosolic calcium levels and increased mitochondrial fragmentation compared to control neurons. Cellular calcium homeostasis is tightly regulated by ER-mitochondrial contact sites. Interestingly, immunocytochemistry of neurons labeled with antibodies against mitochondrial and ER marker proteins showed an increase of those contact sites in Miro1-mutant neurons compared to controls, suggesting a possible link between the observed impaired calcium homeostasis and alterations of ER-mitochondria contact sites. Moreover, previous studies showed that calcium homeostasis and ER-mitochondria contact sites play a role in autophagy and mitophagy pathways. Our analysis also support this link, as Miro1-mutant neurons showed an alteration of the mitophagy pathway compared to control neurons.

**Conclusions:** In summary, our results suggest that dysfunction of Miro1 affects the regulation of the ER-mitochondrial contact sites, thereby disrupting the cellular calcium homeostasis and changing mitochondrial quality pathways.

OS 320

## Impaired DNA damage response and altered stress granule dynamics as core elements of FUS-ALS pathophysiology

Marcel Naumann<sup>1,2</sup>, Barbara Szewczyk<sup>1</sup>, Arun Pal<sup>1</sup>, Anand Goswami<sup>3</sup>, Xenia Lojewski<sup>1</sup>, Julia Japtok<sup>1</sup>, Anne Vehlow<sup>4</sup>, Maximilian Naujock<sup>5</sup>, Rene Günther<sup>1</sup>, Mengmeng Jin<sup>1</sup>, Nancy Stanslowsky<sup>5</sup>, Peter Reinhardt<sup>6</sup>, Jared Sternecker<sup>7</sup>, Marie Frickenhaus<sup>8</sup>, Francisco Pan-Montojo<sup>9</sup>, Erik Storkebaum<sup>10</sup>, Ina Poser<sup>11</sup>, Axel Freischmidt<sup>12</sup>, Jochen Weishaupt<sup>12</sup>, Karlheinz Holzmann<sup>13</sup>, Dirk Troost<sup>14</sup>, Albert C. Ludolph<sup>12</sup>, Tobias M. Boeckers<sup>15</sup>, Stefan Liebau<sup>16</sup>, Susanne Petri<sup>5</sup>, Nils Cordes<sup>4</sup>, Anthony A. Hyman<sup>11</sup>, Florian Wegner<sup>5</sup>, Stephan W. Grill<sup>11</sup>, Joachim Weis<sup>3</sup>, Alexander Storch<sup>17,18</sup>, Andreas Hermann<sup>2,17,18</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Rostock, Section Translational Neurodegeneration "Albrecht Kossel Institute", Rostock, Deutschland; <sup>3</sup>RWTH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland; <sup>4</sup>Technische Universität Dresden, OncoRay—National Center for Radiation Research in Oncology, Dresden, Deutschland; <sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>6</sup>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland; <sup>7</sup>Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Dresden, Deutschland; <sup>8</sup>Max Planck Institute for Molecular Biomedicine, Münster, Deutschland; <sup>9</sup>Klinikum der Universität München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; <sup>10</sup>Radboud University, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Netherlands; <sup>11</sup>Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Deutschland; <sup>12</sup>Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>13</sup>Universität Ulm, Genomics- Core Facility, Ulm, Deutschland; <sup>14</sup>Genomics- Core Facility, Department of Pathology, Division of Neuropathology, Amsterdam, Netherlands; <sup>15</sup>Universität Ulm, Institute of Anatomy and Cell Biology, Ulm, Deutschland; <sup>16</sup>Eberhard Karls University of Tübingen, Institute of Neuroanatomy & Developmental Biology, Tübingen, Deutschland; <sup>17</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; <sup>18</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Rostock, Deutschland

**Background:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most frequent motor neuron disease and mutations in *Fused in Sarcoma (FUS)* were shown to be causative in up to 5 % of genetic ALS cases. Proper shuttling of the FUS protein between the nucleus and cytoplasm is essential for its physiological function in DNA damage response (DDR) signaling, splicing regulation and in stress granule formation. *FUS-NLS* (nuclear localization sequence) mutations are believed to impair this nucleocytoplasmic transport resulting in cytoplasmic FUS aggregates, which are pathological hallmarks of FUS-ALS. However, the upstream event in the pathophysiology of FUS-ALS leading to motor neuron death remains enigmatic.

**Aims:** With this study we aimed to decipher the biomolecular changes that drive the disease onset and progression of FUS-ALS via an up to date in vitro model.

**Questions:** Can we reflect disease relevant phenotypes in a human in vitro motor neuron model that are suitable for medication testing?

**Methods:** We established a human induced pluripotent stem cell (hiPSC) model derived from fibroblasts from affected patients with evident *FUS* mutation. CRISPR-Cas9 was applied to create ideal controls with isogenic background. A number of assays were used to study DDR signaling, movement of organelles and stress granule dynamics, Laser-cut microscopy and the fluorescence recovery after photobleaching technique among them.

**Results:** Using hiPSCs-derived spinal motor neurons (MNs), we show that impairment of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-dependent DDR signaling due to mutations in the *FUS-NLS* induces additional cytoplasmic FUS mislocalization. Furthermore, we demonstrate that cytoplasmic FUS is selectively incorporated into stress granules generated by oxidative stress independent of *FUS* mutation. Stress granule dynamics, however, are altered by *FUS-NLS* mutations themselves.

Collectively, we propose a vicious cycle resulting in progressive cytoplasmic FUS accumulation and loss of its nuclear function leading to neurodegeneration and FUS aggregate formation. Furthermore, a possible secondary toxic gain of cytoplasmic function might aggravate the condition.

**Conclusion:** Our work suggests that a key pathophysiological event in ALS is upstream of aggregate formation. Targeting DDR signaling could lead to novel therapeutic routes for ameliorating ALS.

OS 465

## Morphological analysis of DYT-TOR1A patient-derived neurons

Philipp Capetian<sup>1</sup>, Nicole Wagner<sup>2</sup>, Lorenz Müller<sup>1</sup>, Manfred Heckmann<sup>2</sup>, Jens Volkmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Würzburg, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Würzburg, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Würzburg, Institut für Physiologie - Neurophysiologie, Würzburg, Deutschland

**Background:** Mutations of torsinA (TOR1A), a member of the AAA-ATPase family, cause a debilitating generalized dystonia – the DYT-TOR1A. The most common mutation is a GAG deletion (dE). In numerous cell and animal models, this mutation has been associated with specific morphological changes of the nuclear envelope like accumulation of the mutated protein and “blebbing” of the inner nuclear membrane. These changes have been assumed as being part of the cellular pathology in DYT-TOR1A and not yet been shown in human tissue. However, tissue preservation post-mortem is insufficient to resolve the required cellular organelles. Patient-derived neurons do not underlie these limitations and cell cultures provide optimal preservation for high-resolution and electron microscopy.

**Aims:** Evaluation of the intracellular distribution of TOR1A and occurrence of specific morphological changes in neuronal cell cultures derived from DYT-TOR1A patients in comparison to healthy controls.

**Question:** Are the specific morphological changes known from overexpression and knock-out cell and animal models of DYT-TOR1A also present in patient derived neurons?

**Methods:** Cell lines of induced neural stem cells (iNSC) were generated from two DYT-TOR1A patients and two controls as described before (Capetian et al., Front. Cell. Neurosci., 2016). Neurons were differentiated by addition of BDNF, GDNF, DBcAMP either as monolayer for superresolution imaging by structured illumination microscopy (SIM) after immunofluorescent staining or as free floating neurospheres for electron microscopy.

**Results:** As described before, TOR1A could be found throughout the cell body and neurites co-localized with PDI, an enzyme residing in the endoplasmatic reticulum. No specific changes in its localization were found in patient derived cells. The inner nuclear membrane (INM) of the cells (as visualized by LaminB) showed no thickening or *blebbing* neither in the patient derived nor control neurons. Electron microscopy confirmed the findings with an intact INM and no deposition of pathological protein in the perinuclear space.

**Conclusion:** In contrast to overexpression and knock-out studies, TOR1A patient-derived neurons lacked specific morphological hallmarks. The antibody detection cannot differentiate between wild type and mutant protein – both present in the heterozygous patients – so quantitative changes of the content of mutant protein in cellular compartments could not be fully ruled out. However, the total lack of specific morphological changes in patient derived cells raises questions about the validity of the mentioned disease models.

## Pathophysiologisch basierte Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Krankheit – Fort- und Rückschritte

OS 434

### Die Amyloid-Clearance-Hypothese – die Ursache der Alzheimer-Krankheit?

Oliver Goldhardt<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland

**Hintergrund:** Zerebrale Amyloidablagerungen sind pathognomisch für die Alzheimer-Krankheit und lassen sich bereits im asymptomatischen Stadium nachweisen.

**Ziele:** Diskussion der Amyloid-Clearance-Hypothese.

**Fragestellung:** Die Amyloid-Clearance-Hypothese – die Ursache der Alzheimer-Krankheit?

**Methoden:** Es wurden die Zusammenhänge verschiedener Komponenten des zerebralen Amyloidtransports- und abbaus (LRP1, zerebrale Mikroangiopathie, NEP, KLKs) mit dem globalen und regionalen [11C]-PiB-PET-Signal und mit der A $\beta$ 42-Konzentration im Liquor untersucht.

Weiterhin wurde die Frage, ob Amyloid Ausdruck einer Immunreaktion auf eine Infektion des ZNS am Beispiel des Herpes-Simplex-Virus untersucht.

**Ergebnisse:** Es konnte gezeigt werden, dass die Amyloidproduktion bei der spontanen Alzheimer-Krankheit nicht erhöht ist. Stattdessen existiert zunehmende Evidenz für insuffiziente Abbaumechanismen (Clearance), die zur Amyloidakkumulation und schließlich zu neuronaler Schädigung führen. Der Abtransport von Amyloid aus dem Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke wird durch Transporter wie dem Lipoprotein-receptor related protein 1 (LRP1) vermittelt und erfolgt entlang perivaskulärer Räume entlang kleiner Arterien. Amyloid wird zudem durch das meningeale lymphatische System oder mittels interstitieller Flüssigkeit direkt ins Nervenwasser drainiert. Lokaler Abbau durch Proteasen wie Nephilysin (NEP) oder Kallikrein-related-peptidases (KLKs) sind ein weiterer Clearance-Mechanismus.

Die Lebenszeitprävalenz von Herpes-Effloreszenzen ist bei Patienten mit Alzheimer-niedriger als bei Menschen ohne Hirnkrankungen. Die Effloreszenzen stehen in positive Korrelation mit dem Mini-Mental-Status-Test.

**Schlussfolgerungen:** Unterschiedliche Amyloid-Clearance-Mechanismen stehen mit den Biomarkern für die Amyloid-pathologie in Zusammenhang. Eine Dekompensation dieser Systeme führt zur zerebralen Amyloidakkumulation. Eine Immunreaktivität gegen HSV könnte sich günstig auf die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit auswirken.

OS 435

### Pathophysiologisch basierte Therapien gegen die Alzheimer-Krankheit: Hoffnungen und Scheitern

Timo Grimmer<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland

**Hintergrund:** Erstmals in der Geschichte der Behandlung der Alzheimer-Krankheit richten sich neue Behandlungsverfahren gegen die Pathophysiologie. Diese therapeutischen Ansätze zielen darauf ab, das Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von  $\beta$ -Amyloid günstig zu verändern oder die Ausbreitung der Tau-Pathologie zu verhindern.

**Ziele:** Die Hypothesen und Ergebnisse aktuell erprobter Therapiestrategien werden diskutiert.

**Fragestellung:** Ist es sinnvoll gegen Amyloid und Tau-Protein zu behandeln?

**Methoden:** Die zugrundeliegende Amyloid-Theorie, die bisher am besten untersuchte Hypothese zur Entstehung der Alzheimer-Krankheit, beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau des  $\beta$ -Amyloid 1-42 als ein frühes und ursächliches Ereignis im Krankheitsprozess. Während eine Überproduktion nur für einen geringen Teil der Erkrankten verantwortlich scheint, mehren sich die Hinweise auf Beeinträchtigungen in der Amyloid-Clearance. Im Weiteren stoßen die  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen weitere pathologische Veränderungen wie die Hyperphosphorylierung von Tau, den Verlust von Synapsen und schließlich den Neuronen-Verlust an.



**Ergebnisse:** Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Entwicklung sind passive Immunisierungen, bei denen die Betroffenen monoklonale Antikörper gegen  $\beta$ -Amyloid erhalten. Doch auch beta-Sekretase-Hemmer Immunisierungen gegen Tau werden in großen Studien untersucht. Die Ergebnisse von klinischen Phase II und Phase III-Studien lassen hoffen, dass damit erstmals eine Verzögerung des Fortschreitens der Pathologie erreicht werden kann, so dass sich der Krankheitsverlauf der Patienten verlangsamt. In den vergangenen Monaten wurden vielversprechende Therapiestudien gegen  $\beta$ -Amyloid vorzeitig gestoppt, weil sie nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer deutlichen Verlangsamung des Krankheitsprozesses innerhalb der Studiendauer geführt hätten.

**Schlussfolgerungen:** In diesem Symposium werden sowohl die Ergebnisse bisheriger Studien, in denen die Effektstärken geringer als angenommen waren, und daher eine Zulassung bisher nicht erreicht wurde, diskutiert, als auch die daraus gezogenen Lehren, die in den aktuell laufenden Studien berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse geben Anlass zum Nachdenken über die Größe der Erwartungen an die Effektstärke eines einzelnen Therapieansatzes und über die Vereinfachungen bei der Betrachtung einer komplexen Pathophysiologie.

OS 496

### Amyloid-PET – eine klinisch verfügbare bildgebende Diagnostik

Igor Yakushev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland

**Hintergrund:** Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können im lebenden Menschen Amyloid-Ablagerungen nachgewiesen und quantifiziert werden. 2012-2014 wurden drei Radiopharmaka für die PET zugelassen. Die Grundlage für die Verwendung der Amyloid-PET bilden mehrere nationale und internationale Leitlinien.

**Ziele:** Es werden mehrere Fälle aus der klinischen Routine vorgestellt und diskutiert.

**Fragestellung:** Laut aktueller S3-Leitlinie „Demenzen“ kann die Untersuchung in klinisch unklaren Fällen eines vorliegenden Demenzsyndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung erfolgen. Die Autoren des Abstracts sind der Meinung, dass die Indikation auf Patienten mit einer leichten kognitiven Störung erweitert werden sollte.

**Methoden:** Im aktuellen Beitrag werden u. a. Indikationen, Kontraindikationen, praktische sowie finanzielle Aspekte des diagnostischen Verfahrens eingehend beleuchtet. Zudem werden mehrere Fälle aus der klinischen Routine vorgestellt und diskutiert.

**Ergebnisse:** Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Amyloid-PET bereits jetzt eine wertvolle Zusatzdiagnostik von kognitiven Störungen darstellt.

**Schlussfolgerungen:** Ihre Rolle kann nicht überschätzt werden, sobald die ersten verlaufsverzögernden Therapeutika zur Verfügung stehen.

OS 497

### Tau-PET-Bildgebung bei der Alzheimer-Erkrankung: eine Nutzenbewertung

Gérard Nisal Bischof<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Moderne Bildgebungsverfahren mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET), die die molekularen Veränderungen wie Beta-Amyloid oder Tau Pathologie der Alzheimer Erkrankung sichtbar machen, ermöglichen eine ganz neue Perspektive auf das Zusammenwirken der Ursachen, die für die Alzheimer Erkrankung verantwortlich sind.

**Ziele:** Tau-PET Bildgebung bei der Alzheimer Erkrankung: Eine Nutzenbewertung.

**Fragestellung:** Im Zentrum des Vortrages stehen die potentiellen Möglichkeiten und Grenzen der Tau-PET Bildgebung, die sowohl im wissenschaftlichen als auch im klinischen Kontext beleuchtet werden.

**Methoden:** Gerade die innovative Tau-PET Bildgebung ermöglicht es, neue Forschungsfragen und Gebiete zu erschließen, die ein genaueres Bild über den Krankheitsverlauf liefern könnten.

**Ergebnisse:** Eine detaillierte Nutzenbewertung der zur Verfügung stehenden Tau-Tracer bezüglich Validierungsstudien, differenzial- und frühdiagnostischen Einsatzmöglichkeiten.

**Schlussfolgerungen:** Erkenntnisse über den Nutzen der Tau-PET Bildgebung bei klinischen Prüfungen ermöglichen diese innovative Methode in ihrer Anwendung zu evaluieren.

## Schwindel in der Notaufnahme: innovative Ansätze zur diagnostischen Prozessierung

OS 528

### CATCH<sup>2</sup> – ein neuer diagnostischer Indextest für Schlaganfall als Ursache akuter Schwindel-Syndrome

Andreas Zwegal<sup>1</sup>, Ken Möhwald<sup>1</sup>, Hristo Hadzhikolev<sup>1</sup>, Stanislavs.Bardins<sup>2</sup>, Thomas Brandt<sup>3</sup>, Marianne Dieterich<sup>1</sup>, Eva Grill<sup>4</sup>, Klaus Jahn<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>3</sup>Klinikum der Universität München, Klinische Neurowissenschaften, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>4</sup>Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindelzentrum, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland; <sup>5</sup>Schönklinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland

**Hintergrund:** Die reliable Erfassung eines Schlaganfalls als Ursache von akuten Schwindelsyndromen in der Notaufnahme bleibt eine Herausforderung.

**Ziele:** Im Rahmen der prospektiven EMVERT (EMergencyVERTigo) Studie sollten neue diagnostische Algorithmen entwickelt werden, um Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko zu identifizieren.

**Fragstellung:** Etablierung eines sensitiven und spezifischen diagnostischen Indextests für Schlaganfall bei akuten Schwindelsyndromen.

**Methoden:** 335 Patienten mit akuten Schwindelpräsentationen unklarer Ätiologie wurden in die Studie eingeschlossen und mit einem standardisierten klinischen und apparativen Testprotokoll (einschließlich videookulographischer, posturographischer und psychometrischer Verfahren) untersucht. Weiterhin wurden die Symptomcharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren systematisch erhoben. Als Referenzuntersuchung für einen Schlaganfall wurde nach 3-7 Tagen eine standardisierte MRT Untersuchung durchgeführt. Die erhobenen Basisdaten wurden benutzt, um einen diagnostischen Indextest für die Prädiktion eines Schlaganfalls als Ursache des Schwindels zu entwickeln. Die Prädiktoren wurden mittels einer logistischen Regressionsanalyse für die Selektion und Validierung eines optimalen Modells analysiert.

**Ergebnisse:** Bei 44 Patienten wurde im MRT eine zerebrale Ischämie nachgewiesen. Patienten mit einem Schlaganfall waren signifikant älter als die anderen Patienten (67.1 vs. 57.3 Jahre). Der mittlere ABCD<sup>2</sup> Score war 4 bei Patienten mit und 3 bei Patienten ohne Schlaganfall ( $p < 0.0001$ ). Der mittlere TriAge+ Score war 8 in der Schlaganfallsgruppe und 6 in der Vergleichsgruppe ( $p < 0.001$ ). ROC-Analysen ergaben ein AUC=0.65 für den ABCD<sup>2</sup> Score und AUC=0.79 für den TriAge+ Score für die korrekte Detektion eines Schlaganfalls. Der HINTS Test hatte ein AUC=0.68 über alle Schwindelpräsentationen und ein AUC=0.91 für Patienten mit einem akut vestibulären Syndrom. Eine variable Selektion von Einzelfaktoren resultierte in einem neuen Prädiktionsmodell bestehend aus C: Central signs (z. B. Paresen, sensible Defizite), A: Age, T: Triggers (z. B. Lageänderung, körperliche Anstrengung), C: Cover test (Vertikaldeviation der Augen ja/nein), H: Head impulse test (pathologisch ja/nein) und H: History of vertigo/dizziness (ja/nein) (CATCH<sup>2</sup>). Die Kombination dieser Einzelfaktoren zu einem diagnostischen Index resultierte in einer AUC=0.87 für die Detektion eines Schlaganfalls.

**Schlussfolgerungen:** Durch die Erhebung von Symptomcharakteristika (Trigger, zentrale Symptome, Schwindelvergeschichte), Alter und von klinischen Tests (Kopfpulstest, Cover Test) kann ein Schlaganfall bei Patienten mit akuten Schwindelsyndromen mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert werden. Der diagnostische Indextest CATCH<sup>2</sup> scheint eine besser diagnostische Validität als bestehende Indextests für die Erfassung eines Schlaganfalls bei akuten Schwindelsyndromen zu haben. Eine weitere prospektive Überprüfung ist allerdings nötig.

OS 532

## Okulomotorische Zeichen in der Differenzierung von akuten peripheren und zentralen vestibulären Syndromen: prospektive Validierung mittels Videookulographie

Ken Möhwald<sup>1</sup>, Andreas Maier<sup>1</sup>, Hristo Hadzhikolev<sup>1</sup>, Stanislavs.Bardins<sup>2</sup>, Marianne Dieterich<sup>1</sup>, Klaus Jahn<sup>3</sup>, Andreas Zwergal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>3</sup>Schönklinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland

**Hintergrund:** Die okulomotorische Untersuchung spielt eine besondere Rolle bei der Differenzierung akuter peripherer und zentraler vestibulärer Syndrome.

**Ziele:** In der Literatur sind zahlreiche okulomotorische Zeichen beschrieben, die zur Differenzierung von peripheren und zentralen Ursachen bei akutem Schwindel dienen sollen. Ziel der hier beschriebenen Studie war es, diese Zeichen prospektiv mittels Videookulographie an einer großen Studienpopulation zu validieren.

**Fragstellung:** Welche okulomotorischen Zeichen sind für die Differenzierung peripherer und zentraler vestibulärer Syndrome am besten geeignet?

**Methoden:** Im Rahmen der EMVERT (EMergency VERTigo) Studie wurden 335 Patienten mit akuten Schwindelsyndromen prospektiv charakterisiert. Dabei wurde bei 44 Patienten ein Schlaganfall und bei 66 Patienten eine akute unilaterale periphere Vestibulopathie (AUPV) diagnostiziert. Als Vergleichsgruppe wurden 67 Normalpersonen untersucht. Bei allen Patienten und Kontrollen wurden folgende okulomotorische Funktionen mittels eines standardisierten Videookulographieprotokolls (EyeSeeCam®) erhoben: Kopfpulstest, Spontannystagmus, Fixationsnystagmus, Kopfschüttelnystagmus, Blickrichtungs-nystagmus, Blickfolgebewegungen, Sakkaden in allen Richtungen und Suppression des vestibulookulären Reflexes (VOR). Alle Parameter wurden quantitativ ausgewertet und zwischen den Gruppen statistisch verglichen.

**Ergebnisse:** Bei Patienten mit peripheren und zentralen vestibulären Syndromen zeigten sich folgende okulomotorische Unterschiede: 1) Der Verstärkungsfaktor des VOR war 0.62 auf der betroffenen Seite bei Patienten mit AUPV, 0.89 bei Patienten mit Schlaganfall und 0.96 bei den Kontrollen. 2) 29.7 % der Patienten mit Schlaganfall, aber nur 5.7 % der AUPV Patienten hatten einen Blickrichtungs-nystagmus in die Gegenrichtung eines Spontannystagmus. 3) Bei 40.9 % der Patienten mit einem Schlaganfall und 8.2 % der Patienten mit AUPV kam es zu einer paradoxen Umkehr der Nystagmusrichtung nach Kopfschütteln. 4) Die VOR-Suppression war bei Schlaganfallpatienten signifikant häufiger gestört als bei AUPV-Patienten und Kontrollen ( $p < 0.005$ ). 5) Während die Suppression einer horizontalen Nystagmuskomponente bei Schlaganfall- und AUPV-Patienten gleich stark ausgeprägt war, wurde die vertikale Komponente in der Schlaganfallgruppe signifikant weniger unterdrückt. 6) Der Verstärkungsfaktor für Sakkaden und Blickfolgebewegungen war in allen Richtungen bei Schlaganfallpatienten niedriger als bei AUPV-Patienten und Kontrollen.

**Schlussfolgerungen:** Zahlreiche okulomotorische Zeichen können bei der Differenzierung zwischen akuten peripheren und zentralen Schwindelsyndromen hilfreich sein. Besonders sensitiv sind eine Veränderung des Verstärkungsfaktors des VOR, eine Umkehr der Richtung des Spontannystagmus bei Wechsel der Blickrichtung oder beim Kopfschütteln, sowie die Suppression des VOR. Nur die Kombination mehrerer Zeichen ergibt eine ausreichende Trennschärfe zwischen peripheren und zentralen Syndromen.

OS 595

## Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionalität bei Patienten mit akuten Schwindel-Syndromen in der Notaufnahme

Hristo Hadzhikolev<sup>1</sup>, Ken Möhwald<sup>1</sup>, Ralf Strobl<sup>2</sup>, Klaus Jahn<sup>3</sup>, Andreas Zwergal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindelzentrum, München, Deutschland; <sup>3</sup>Schönklinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland

**Hintergrund:** Akuter Schwindel ist ein häufiges Leitsymptom in der Notaufnahme. Die wichtigsten neurootologischen Differenzialdiagnosen sind vestibuläre Schlaganfälle, akute unilaterale periphere Vestibulopathien und rezidivierende Schwindelsyndrome (u. a. BPPV, M. Menière, vestibuläre Migräne).

**Ziele:** Ziel der Studie war es, bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme die Einschränkung der Lebensqualität und Funktionalität im Akutstadium zu quantifizieren und dabei Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichen vestibulären Syndromen herauszuarbeiten.

**Fragstellung:** Inwieweit unterscheidet sich die Symptomintensität, Lebensqualität und Funktionalität bei verschiedenen akuten vestibulären Syndromen?

**Methoden:** Im Rahmen der prospektiven EMVERT-Studie (EMergency VERTigo) wurden 335 Patienten mit akuten Schwindelsyndromen eingeschlossen und charakterisiert. Bei der Akutvorstellung wurden etablierte und standardisierte Lebensqualitäts-Scores erhoben (primärer Outcome: EQ-5D-5L, sekundäre Outcomes: Dizziness Handicap Inventory (DHI) and modified Rankin Scale (mRS)). Die Beurteilung von Symptomcharakteristika sowie kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte über den ABCD2 und TriAGE+ Score. Die Einordnung in Patientengruppen basierte auf den diagnostischen Leitlinien der Barany-Society und DGN. Die Fragebögen wurden komplett erfasst bei 1) 40 Patienten mit vestibulärem Schlaganfall (VS), 2) 68 Patienten mit akuter unilateraler peripherer Vestibulopathie (AUPV) und 3) 67 Patienten mit rezidivierenden Schwindelsyndromen (RS). Die statistische Auswertung erfolgte über eine Analyse der Varianz (ANOVA) mittels einfacher linearer Regression sowie durch ein multivariablen lineares Regressionsmodell mit Adjustierung für relevante Kovariaten.

**Ergebnisse:** Das Durchschnittsalter aller 175 Patienten war 58,6±15,0 Jahre. Männer waren insgesamt häufiger betroffen (60 %). Die Lebensqualitäts-Scores bei akuter Vorstellung zeigten sich wie folgt: EQ-5D-5L index score in der AUPV-Gruppe (0,53) < VS-Gruppe (0,66) < RS-Gruppe (0,75); EQ-VAS in der AUPV-Gruppe (46,5) < VS-Gruppe (57,2) < RS-Gruppe (57,6); DHI in der AUPV-Gruppe (56,1) > RS-Gruppe (46,7) > VS-Gruppe (43,2); mRS in AUPV-Gruppe (3,8) > VS-Gruppe (3,0) > RS-Gruppe (2,8).

Hinsichtlich des EQ-5D-5L Scores zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede sowohl in der ANOVA ( $p=0.0001$ ), als auch im multivariablen Regressionsmodell adjustiert für Alter, Geschlecht, Symptomcharakteristika und kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $p<0.0001$ ). Insbesondere waren die Patienten aus der AUPV-Gruppe im Akutstadium deutlich stärker betroffen als Patienten mit VS und RS. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der weiteren Scores wie EQ-VAS ( $p<0.01$ ), DHI ( $p=0.016$ ) und mRS ( $p<0.0001$ ), wobei die AUPV-Patienten jeweils die höchste Symptomintensität und geringste Funktionalität zeigten.

**Schlussfolgerungen:** Patienten mit einseitigem Vestibularisausfall scheinen im Rahmen der akuten Vorstellung in der Notaufnahme deutlich eingeschränkter und schwerer betroffen zu sein als Patienten mit vestibulärem Schlaganfall oder Patienten mit rezidivierenden Schwindelsyndromen. Diese Ergebnisse sollten bei der diagnostischen Einordnung, Therapiesteuerung und Nachsorge von Patienten mit akuten Schwindelsyndromen beachtet werden.

## Late Breaking News

LB 630

### Schlaganfall induzierte Modulation von Myeloid-derived suppressor cells und Monozyten Subsets

Lennart Achmus<sup>1</sup>, Juliane Schulze<sup>1</sup>, Sascha Grothe<sup>2</sup>, Barbara Bröker<sup>3</sup>, Alexander Dressel<sup>4</sup>, Johanna Ruhnau<sup>1</sup>, Antje Vogelgesang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Greifswald, Experimentelle Neuroimmunologie, Greifswald, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin

Greifswald, Radiologie, Greifswald, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Greifswald, Immunologie, Greifswald, Deutschland;

<sup>4</sup>Cottbus Carl-Thiem-Klinikum, Neurologie, Cottbus, Deutschland

**Hintergrund:** Teil der post-ischämischen Immunalterationen ist eine Immunsuppression. Damit einhergehende Folgeinfektionen erhöhen die Mortalität und verschlechtern das Outcome der Schlaganfallpatienten. Myeloide Suppressorzellen (MDSC engl. Myeloid-derived suppressor cells) bilden eine kleine heterogene Population aus monozytären, granulozytären und frühen Vorläuferzellen („early“ MDSC), welche in pathophysiologischen Ereignissen extrem expandieren kann. In der Literatur werden diese Zellen als stärkste Suppressorzellen diskutiert. Auch Monozyten sind von der Immunalteration nach Schlaganfall betroffen und zeigen einen reduzierten Burst sowie eine verminderte HLA-DR Expression auf der Zelloberfläche. Bisher ist die immunsuppressive Wirkung von IL10 produzierende Monozyten nach Schlaganfall unbekannt.

**Ziele:** Zelluläre Faktoren für die Induktion der Immunsuppression nach Schlaganfall wurden vielfach diskutiert. Unklar ist jedoch, welchen Einfluss MDSC im Maus und Mensch sowie immunsuppressive IL10 produzierende Monozyten auf die Immunantwort haben.

**Fragestellung:** Haben MDSC oder IL10+ Monozyten einen immunsuppressiven Einfluss auf die Immunantwort nach Schlaganfall?

**Methoden:** *Humane Daten:* Durchflusszytometrische Analyse von MDSC und Subpopulationen (granulozytäre, monozytäre und „early“ MDSC) mittels CD11b, CD33, CD15, CD14, HLA-DR und Lineage Markern (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56) im Vollblut von 27 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Tage: 0, 1, 3, 5) im Vergleich zu 19 gesunden Kontrollpatienten. Messung von intrazellulärem STAT3 und Arginase 1 zur Funktionsanalyse.

Messung von immunsuppressiven Monozyten durch CD11b, CD34, CD14, CD86, HLA-DR, CD33, PD-L1, PD-L2, IL10.

*Murine Daten:* Analyse von Milz - MDSC mittels Durchflusszytometrie im Mausmodell als monozytäre MDSC (CD11b+ Ly6G- Ly6C high) und granulozytäre MDSC (CD11b+ Ly6G+ Ly6Clow).

**Ergebnisse:** Schlaganfallpatienten zeigen einen Anstieg von monozytären MDSC im Vollblut ohne Nachweis eines Funktionsverlusts. Für die anderen Subgruppen konnte kein Unterschied zur Kontrollkohorte nachgewiesen werden. Murin zeigt sich ein Anstieg monozytärer MDSC in der Milz. IL10 positiven Monozyten werden im Vergleich zur Kontrollkohorte nicht anders reguliert. Allerdings findet sich eine unterschiedliche Regulation von HLA-DR und PD-L1 in Abhängigkeit der IL10 Produktion von Monozyten.

**Schlussfolgerungen:** Hinsichtlich der heterogenen Regulation von MDSC Subpopulationen im Menschen und Mausmodell – ohne Hinweis auf einen Funktionsverlust – scheinen MDSC keinen supprimierenden Einfluss in der post-ischämischen Phase zu spielen. Zudem sind IL10 produzierende Monozyten keine Hauptregulatoren der Immunsuppression. Die unterschiedliche HLA-DR Expression auf Monozytenpopulationen könnte aufgrund ihrer intakten Funktion die Aktivierung der adaptiven Immunantwort steuern. Ob dies die Verbindung zur erhöhten CD25 Expression auf T-Zellen trotz bestehender Lymphopenie ist, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

LB 633

## Humane monoklonale GABA<sub>A</sub>R-Antikörper aus Autoimmunenzephalitis-Patienten führen zu Katatonie und epileptischen Anfällen

Jakob Kreye<sup>1,2</sup>, Sukhvir Wright<sup>3</sup>, Marie-Luise Machule<sup>1,2</sup>, Sebastian Momsen Reincke<sup>1,2</sup>, Adriana van Casteren<sup>1</sup>, Marc Joachim Nikolaus<sup>4</sup>, Jonathan Wickel<sup>5</sup>, Gavin Woodhall<sup>3</sup>, Christian Geis<sup>5</sup>, Harald Prüß<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>DZNE e. V., Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Experimentelle Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Aston University, School of Life & Health Sciences, Birmingham, United Kingdom; <sup>4</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Jena, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

**Hintergrund:** Im Jahr 2014 wurde die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren(GABAAR)-Enzephalitis, eine neue Form der autoimmunen Hirnentzündungen, erstmals beschrieben. Das Krankheitsbild ist durch den Nachweis von GABAAR-Antikörpern im Liquor sowie durch epileptische Anfälle, kognitive Störungen und MRT-Veränderungen gekennzeichnet. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Serumproben von GABAAR-Enzephalitis Patienten zu neuronalen Funktionsstörungen in vitro führen. Jedoch blieb unklar, ob die GABAAR-Antikörper alleine diese pathogenen Effekte verursachen und ob diese auch in vivo relevant sind.

**Ziele:** Ziel dieser Arbeit ist es, das Repertoire monoklonaler Antikörper (mcAB) aus dem Liquor einer pädiatrischen GABAAR-Enzephalitis-Patientin rekombinant zu erstellen und funktionell zu charakterisieren.

**Fragstellung:** Führen monoklonale GABAAR-reaktive Antikörper aus Enzephalitis-Patienten zu neuronalen Funktionsstörungen in vitro und einem charakteristischen Phänotyp in vivo?

**Methoden:** Einzelne Antikörper-sezierende Zellen und B-Zellen unterschiedlicher Populationen aus dem Liquor einer pädiatrischen Indexpatientin wurden über Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (FACS-Sort) isoliert. Die variablen Domänen der Immunglobulin-codierenden Gene der schweren und leichten Kette wurden aus jeder Einzelzell-cDNA amplifiziert und in ein Expressionsvektorsystem kloniert. Mit den entsprechenden Vektorenpaaren wurden humane Zellen (HEK) transient cotransfiziert. Auf Gewebeschritten und mittels zellbasierter Tests wurde das Reaktivitätsprofil der HEK-Zellüberstände, die rekombinante mcABs enthalten, bestimmt. Ausgewählte mcABs wurden aus dem HEK-Zellüberstand unter Verwendung von Protein-G-Sepharose-Beads aufgereinigt und für funktionelle Untersuchungen verwendet.

**Ergebnisse:** Wir generierten 68 rekombinante humane mcABs aus dem Liquor einer GABAAR-Enzephalitis-Patientin. Fünf mcABs waren reaktiv gegen GABAAR, aber nur vier davon wurden von kommerziellen Tests erkannt. GABAAR mcABs binden an Hirngewebe mit unterschiedlicher Intensität und können dabei die Bindung anderer GABAAR mcABs verdrängen oder verstärken. In funktionellen Untersuchungen führten humane monoklonale GABAAR-Antikörper zu einer Abnahme der spontanen inhibitorischer Aktivität an akuten Hirnschnitten und zu einer spezifischen Reduktion der GABAergen Ströme auf autaptischen Neuronen. Nach intraventrikulärer Applikation zeigen Mäuse, die mit GABAAR mcABs behandelt wurden, gesteigerte epileptiforme Aktivität in der EEG-Dauerableitung sowie eine erhöhte Mortalität. Neben der GABAAR-Autoreaktivität beobachteten wir, dass eine Vielzahl der weiteren monoklonalen ZNS-Antikörper der Indexpatientin spezifisch an verschiedene hirnspezifische Epitope binden, einschließlich neuronaler Oberflächen, glialer Strukturen und Endothel.

**Schlussfolgerungen:** Monoklonale GABAAR-Antikörper verursachten in vitro und in vivo spezifische Störungen GABAerger Funktionen, die mit einer hohen Frequenz epileptischer Anfälle und erhöhter Mortalität einhergingen. Damit können diese GABAAR -Antikörper als direkt pathogen gewertet werden. Kommerzielle Tests, die nur gegen die Untereinheiten  $\alpha 1$  und  $\beta 2$  testen, könnten dabei den funktionell relevanten Antikörpertiter unterschätzen oder falsch negativ sein. Die Antikörperperpetoireanalyse aus Patientenliquor ist eine vielversprechende Methode zur Identifizierung und Charakterisierung humaner monoklonaler Antikörper sowohl gegen etablierte Autoantigene, als auch gegen bisher unbekannte Epitope. mcABs sind neurowissenschaftlich anwendbar als Tool zur Entwicklung von Tiermodellen, Durchführung von Tierstudien sowie in der hochauflösenden Bildgebung. Auch klinisch könnte prinzipiell jeder dieser aus Patienten isolierten mcABs vielfältig relevant sein; diagnostisch als Krankheitsbiomarker oder therapeutisch als Targets für die krankheitsspezifische Immuntherapie.

LB 648

## Validation of tablet-based testing of patients with Mild Cognitive Impairment – The Oxford Cognitive Screen Plus (OCS-Plus)

Clara Hübner<sup>1</sup>, Kathrin Finke<sup>1</sup>, Marleen Haupt<sup>1,2</sup>, Christoph Preul<sup>1</sup>, Nele Demeyere<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Jena, Memory Center, Department of Neurology, Jena, Germany; <sup>2</sup>Ludwig-Maximilians-University Munich, Department of Psychology, Munich, Germany; <sup>3</sup>Oxford University, Department of Psychology, Oxford, United Kingdom

**Background:** The prevalence of amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI), indicating a high risk for further cognitive decline and development of Alzheimer's dementia, grows. However, especially in rural areas without specific centers, identification of aMCI patients for early treatment with the existing screening tools is difficult. A solution could be the application of a sensitive, tablet-based test that is usable also in primary care settings. The Oxford Cognitive Screen Plus (OCS-Plus) is such an innovative tablet-based screening instrument designed for detection of aMCI. It offers automated data analysis of test scores and process data and can be used as a mobile, tele-medical instrument.

**Aims:** The OCS-Plus has proven validity in healthy elderly participants, as demonstrated by significant correlations with established cognitive tests. Our aim is to show the validity of the OCS-Plus in the target group (patients with aMCI).

**Question:** We expect that the OCS-Plus can differentiate between healthy control participants and patients diagnosed with aMCI and that the OCS-Plus subscales correlate with those of established test instruments.

**Methods:** 50 Patients with aMCI were recruited at the Jena University Hospital Memory Center. The diagnostic process included comprehensive neuropsychological testing with ACE-III and CERAD, neurological examination and a third-party interview on the severity of dementia in daily life, the CDR. The OCS-Plus with a duration of approximately 20 minutes was applied following the diagnosis. The patients were guided by the examiner when working with a stylus on the tablet tasks. The tested domains included language, orientation, memory, executive functions, praxis and attention. Convergent validity was measured by correlations of OCS-Plus subscales with those of respective scales in the established dementia tests and interview. Divergent validity was measured by correlations with depression and anxiety scores (HADS-D). In order to analyze the discriminatory power of the OCS-Plus, the results of the aMCI patients were compared to those of a demographically matched control group (N = 350, from Oxford, Munich and Jena).

**Results:** Significant correlations of the OCS-Plus sum score and subscales with those of ACE, CDR and CERAD indicate good convergent validity. In addition, good divergent validity was indicated by a lack of significant correlations to depression and anxiety scores. The OCS-Plus sum score has a high discriminatory power, with sensitivity of .83 and specificity of .78. Among the subscales, the memory score had the highest discriminatory power (sensitivity .72 and specificity .89).

**Conclusion:** The results show that the OCS-plus can validly differentiate between healthy control participants and patients at high risk for developing Alzheimer's disease. Combined with a tele-medical approach, it has a high potential for detecting first symptoms of Alzheimer's disease also in regions lacking specified medical infrastructure e.g. in rural areas.



LB 652

## Neurosjögren: periphere Neuropathie mit Paresen bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

Tabea Seeliger<sup>1</sup>, Nils K. Prenzler<sup>2</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Benjamin Seeliger<sup>3</sup>, Sonja Körner<sup>1</sup>, Thea Thiele<sup>4</sup>, Lena Bönig<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Torsten Witte<sup>4</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland

Das Sjögren-Syndrom ist bekannt für seine typische Manifestation im Bereich der Tränen- und Mundspeicheldrüsen mit daraus resultierender Siccasymptomatik. Extraglanduläre Manifestationen im neurologischen Bereich sind insbesondere assoziierte Neuropathien, die bislang vorwiegend als sensorische Nervenaffektion beschrieben wurden. Es war das Ziel dieser Studie, den Anteil von Sjögren-Patienten unter allen Vorstellungen mit Polyneuropathie und konsekutiven Paresen herauszuarbeiten und entsprechende Patienten in ihrem Krankheitsbild des Neurosjögrens mit Polyneuropathie und Paresen zu charakterisieren.

Es wurden 184 stationäre Patienten mit Polyneuropathie und Paresen identifiziert, die zwischen 10/2015 und 02/2018 in der Medizinischen Hochschule Hannover vorstellig waren. Hiervon erfüllten 44 (24 %) die aktuellen ACR/EULAR-Sjögren-Klassifikationskriterien. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren mit einer 1:1 Geschlechterverteilung. Anti-SSA-(Ro)-Antikörper wurden in 48 % nachgewiesen, wobei seronegative Patienten die Klassifikationskriterien über Nachweis von einer Sialadenitis (Focus score  $\geq 1$ ) und einer objektiven Xerophthalmie/Xerostomie erfüllten. In 93 % der Fälle wurde die Sjögren-Diagnose erst im Verlauf der neurologischen Symptomatik gestellt. Das Verteilungsmuster der Paresen war symmetrisch in 84 % (57 % Tetraparese, 27 % Paraparese). Eine Aussparung sensorischer Nervenanteile fand sich in 11 % der Patienten. Elektrophysiologische Messungen ergaben keine pathognomonischen Schädigungsmuster. Interessanterweise erfüllten mehr als die Hälfte der Patienten die gültigen EFNS-Kriterien der CIDP, sodass die Abgrenzung hier eine zukünftige Herausforderung darstellt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine deutliche Assoziation von schwerer Neuropathie (also mit Vorliegen von Paresen) mit dem Sjögren-Syndrom existiert. Dies sollte daher verstärkt differenzialdiagnostische Beachtung bei Abklärung immunvermittelter Neuropathien ergeben.

LB 653

## ROPAD (Rostock)/LIPAD (LRRK2/Lübeck) International Parkinson's Disease Study

Nathalie Schell<sup>1</sup>, Tatiana Usnich<sup>1</sup>, Eva-Juliane Vollstedt<sup>1</sup>, Volha Skrahina<sup>2</sup>, Toni Förster<sup>2</sup>, Ilona Csoti<sup>3</sup>,

Natalia Koleva-Alazeh<sup>3</sup>, Meike Kasten<sup>1,4</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Peter Bauer<sup>2</sup>, Arndt Rolfs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>CENTOGENE AG, Rostock, Deutschland; <sup>3</sup>Gertrudis-Klinik, Parkinson-Zentrum GmbH, Leun-Biskirchen, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Die Parkinsonkrankheit (PD) ist mit 1 % der über 60-Jährigen die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimerdemenz. Etwa 5 % aller Parkinson-Syndrome werden monogen vererbt, am häufigsten über das *LRRK2* (*Leucine-rich repeat kinase 2*)-Gen. Die *LRRK2*-assoziierte PD (PARK-LRRK2) ähnelt klinisch und im Erkrankungsalter der idiopathischen PD. PARK-LRRK2 wird autosomal-dominant vererbt, die Penetranz ist altersabhängig und variabel, insbesondere zeigen sich Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen.

Ein besseres Verständnis der Determinanten der variablen Penetranz kann dazu beitragen, den Krankheitsausbruch zumindest zu verzögern. Aktuell ist es in klinischen Studien geplant, die Wirksamkeit eines *LRRK2*-Kinase-Inhibitors zu untersuchen.

**Ziele:** Die internationale multizentrische ROPAD/LIPAD Studie ist eine Kooperation zwischen dem Institut für Neurogenetik (Lübeck) und CENTOGENE AG (Rostock) mit dem Ziel, Epidemiologie, Penetranz und Expressivität von *LRRK2*-Mutationen zu untersuchen sowie eine „clinical trial-ready“-Kohorte zu etablieren. In ROPAD werden ca. 10.000 Personen

aus etwa 100 Zentren weltweit auf das Vorliegen einer *LRRK2*-Mutationen getestet. In LIPAD werden die Patienten mit *LRRK2*-Mutationen umfassend klinisch charakterisiert. Ebenso werden Umweltfaktoren analysiert, die die Penetranz beeinflussen können.

**Fragestellung:** Was sind die weltweite Häufigkeit, Penetranz und Expressivität von *LRRK2*-Mutationen, welche Einflussfaktoren der Penetranz und Expressivität lassen sich identifizieren?

**Methoden:** Innerhalb der geplanten Kohorte von 10.000 Parkinsonpatienten (ROPAD) wird erwartet, ca. 1.500 *LRRK2*-positive Patienten zu identifizieren. Diese 1.500 Personen mit *LRRK2*-assoziiierter PD werden gemeinsam mit 500 asymptomatischen *LRRK2*-Mutationsträgern, 500 gesunden Kontrollen und 500 Parkinsonpatienten mit Mutationen in anderen PD-relevanten Genen detailliert klinisch charakterisiert. Bei fehlenden *LRRK2*-Hotspotmutationen und positiver Familienanamnese oder jungem Erkrankungsalter folgt eine Testung mittels eines genetischen Panels (68 Gene) und bei nochmals negativem Ergebnis schließt sich eine Whole Exome-Sequenzierung an. Falls eine *LRRK2*-Mutation gefunden wird, werden die Probanden für LIPAD zu einer umfassenden persönlichen Untersuchung zu Parkinsonsymptomen, Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren und Medikation eingeladen.

**Ergebnisse:** Die ersten 11 Zentren wurden bis Juli 2019 initiiert und haben mit dem Patienteneinschluss begonnen. Die erste Zentrumsinitiierung war in der Gertrudsklinik Biskirchen, wo bereits 107 Patienten eingeschlossen werden konnten. Von diesen wurden bei 5 Patienten eine Mutation im *LRRK2*-Gen bzw. im *GBA*-Gen detektiert.

**Schlussfolgerungen:** ROPAD/LIPAD ist die aktuell größte internationale Studie zu *LRRK2*-assoziiertem Parkinson und anderen monogenen PD. Diese Studie ist eine der noch seltenen, aber zugleich sehr nachhaltigen Industrie-Universitäts-Kooperationen und wird Aussagen zur weltweiten Prävalenz, Penetranz, Expressivität und deren Einflussfaktoren ermöglichen. Zudem baut sie eine angesichts pharmakologischer Fortschritte unmittelbar benötigte „clinical trial-ready“-Kohorte auf und schafft die Infrastruktur, um diese Kohorte aktiv und aktuell zu halten.

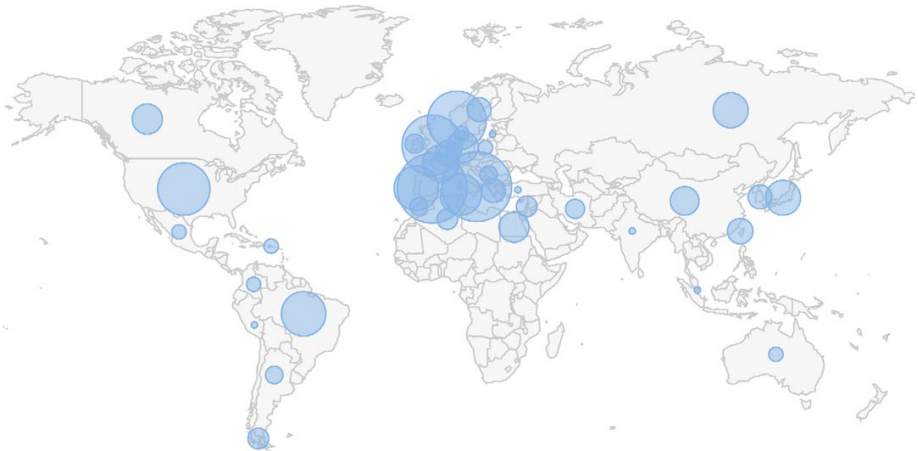


Abb. 1: Bislang weltweit in der Literatur beschriebene Patienten mit *LRRK2*-Mutationen und individueller klinischer Beschreibung ([www.mdsgene.org](http://www.mdsgene.org)).

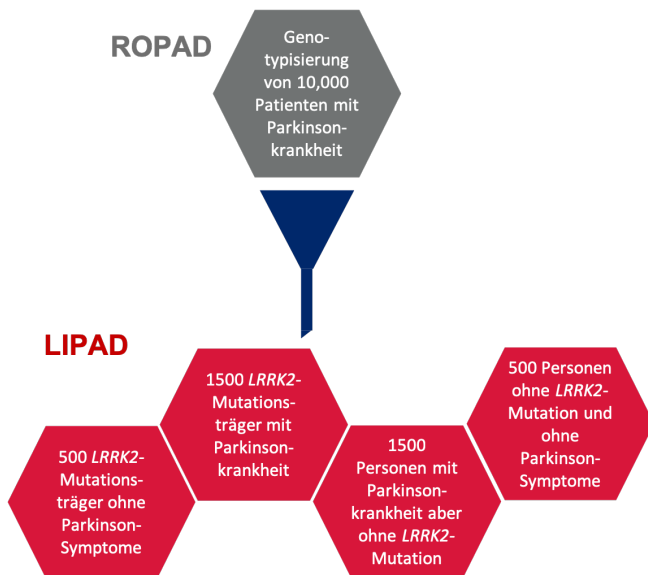


Abb. 2: Studiendesign von ROPAD und LIPAD.

LB 659

## Erenumab in der Behandlung der Migräne: erste Real-World-Daten aus Deutschland

Armin Scheffler<sup>1</sup>, Steffen Nägele<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Sebastian Wurthmann<sup>1</sup>, Dagny Holle-Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Erenumab ist ein Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor, der für die Behandlung therapierefraktärer Migräne eingesetzt wird. In den Zulassungsstudien konnte ein positiver Effekt auf die Kopfschmerzstage und Migränetagete nachgewiesen wurde, Daten bezüglich der Wirkung unter Realbedingungen außerhalb von klinischen Studien sind noch rar. Dies ist auch insofern interessant, weil in den klinischen Studien die schwer therapierefraktären Patienten, die aktuell nun behandelt werden, überwiegend gar nicht untersucht wurden.

**Fragestellung:** Real-World-Therapieansprechen bezüglich Kopfschmerz- und Migränetageten sowie Einnahme von Akutmedikation unter 3-monatiger Erenumab-Therapie.

**Methoden:** 79 therapierefraktäre Patienten (Nichtansprechen, Nebenwirkungen oder Kontraindikationen von 4 bzw. 5 prophylaktischer Vormedikationsgruppen, 52 mit chronischer Migräne, 27 mit episodischer Migräne) wurden bezüglich ihrer Migräne vor und nach 3-monatiger Erenumab-Therapie evaluiert. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten wurde mit einer Startdosis von 70mg begonnen (N= 75 Patienten), bei den übrigen mit 140mg. Kopfschmerzstage/Migränetagete im Verlauf sowie die Einnahme von Akuttherapien wurden im Rahmen der Kontrolluntersuchung anhand von Kopfschmerzstagebücher dokumentiert. Eine retrospektive nicht-parametrische Analyse erfolgte bei nicht-normalverteilten Daten mittels dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

**Ergebnisse:** Im Rahmen der Untersuchungen fanden sich in der Analyse aller Patienten eine Reduktion der Kopfschmerzstage ( $17,862 \pm 7,072$  vs.  $12,914 \pm 9,031$ ;  $p < 0,001$ ), der Migränetagete ( $14,1692 \pm 6,343$  vs.  $9,24 \pm 7,684$ ;  $p < 0,001$ ) sowie der Tage, an denen eine Akutmedikation eingenommen wurde ( $11,243 \pm 6,094$  vs.  $7,018 \pm 5,832$ ,  $p < 0,001$ ). 58 % der Patienten

mit einer chronischen Migräne konvertierten unter Therapie zu einer episodischen Migräne. Die 50 % Responder-Rate bezüglich der Kopfschmerztagel betrug 35,5 %. Die Rate an Patienten, die keine Besserung unter Therapie erreichten oder die Anzahl der Kopfschmerztagel noch zunahm, betrug 27,6 %.

**Schlussfolgerungen:** Auch unter Realbedingungen konnte unter einer Erenumab-Therapie ein signifikantes Therapieansprechen nachgewiesen werden. Vor allem die Konversionsrate von einer chronischen zu einer episodischen Migräne ist klinisch relevant. Nahezu ein Drittel der Patienten zeigte jedoch kein Ansprechen auf die Therapie. Inwieweit diese von einer Dosiserhöhung, einer längeren Therapie oder einem Präparatwechsel auf einen CGRP-Liganden-Antikörper profitieren könnten, ist bislang unklar. Auch der Langzeitverlauf des Therapieansprechens muss noch genauer untersucht werden.

## Freie Vorträge in Bench-to-Bedside-Symposien

### Symposium der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie – Klinische Epileptologie 2019

FV 454

#### Psychogene nicht epileptische Anfälle – Charakteristika und Outcome-assoziierte Faktoren im Langzeit-Follow-up

Bastian Volbers<sup>1</sup>, Katrin Walther<sup>1</sup>, Laura Erdmann<sup>1</sup>, Mijgan Dogan Onugoren<sup>1</sup>, Stephanie Gollwitzer<sup>1</sup>, Burkhard Kasper<sup>1</sup>, Katrin Kurzbuch<sup>1</sup>, Johannes Lang<sup>1</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Michael Schwarz<sup>1</sup>, Hajo M. Hamer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Psychogene nicht-epileptische Anfälle (PNES) bestehen aus epilepsie-ähnlichen Episoden, welche jedoch nicht durch abnorme zerebrale elektrische Entladungen, sondern durch psychologische Prozesse getriggert werden. Die bestehende Datenlage bezüglich Charakteristika dieser Patienten, prognostischer Faktoren und Outcome ist dünn bei insgesamt häufig langfristigen Krankheitsverläufen mit nicht zufriedenstellender therapeutischer Effektivität.

**Ziele:** Retrospektive Kohortenstudie mit Langzeit Follow-Up von Patienten eines Epilepsiezentrums mit im Video-EEG-Monitoring nachgewiesenen PNES.

**Fragestellung:** Wie ist der Outcome-Verlauf und welche Faktoren beeinflussen das Outcome von PNES-Patienten?

**Methoden:** Alle Patienten, die am Epilepsiezentrum Erlangen nach einem stationären Video-EEG-Monitoring zwischen 01/2000 und 04/2016 die Diagnose PNES erhalten hatten, wurden eingeschlossen. Einschlusskriterien waren typische PNES-Symptome bei fehlenden Hinweisen auf eine Epilepsie sowie die Aufzeichnung eines typischen Ereignisses im Monitoring, wobei in letzterem Falle eine zusätzliche Epilepsie kein Ausschlusskriterium darstellte. Patienten mit unklaren Befunden wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden in den Jahren 2016/2017 per Telefon und Fragebogen kontaktiert. Soziographische, medizinische und PNES-spezifische Faktoren wie auch die aktuelle Lebenssituation inkl. Lebensqualität (QOL-Skala von 0=keine Lebensqualität bis 10=sehr gute Lebensqualität) wurden abgefragt. Patienten, deren letzter Anfall zum Kontaktzeitpunkt länger als 1 Jahr zurücklag, wurden als anfallsfrei definiert.

**Ergebnisse:** 99 Patienten (40.4 Jahre (Standardabweichung (SD) 13.9), 68 Frauen (69 %)) wurden eingeschlossen. 28 Patienten (28 %) hatten eine zusätzliche Epilepsie, 25 Patienten (25 %) wurden als anfallsfrei definiert. Die Follow-Up-Zeit unterschied sich nicht zwischen anfallsfreien Patienten (3.6 Jahre (Interquartilen Range (IQR) 2.1-9.6) und Patienten mit kontinuierlicher Anfallsaktivität (4.1 Jahre (IQR 2.1-7.6),  $p=0.615$ ). In der Gesamtkohorte zeigten sich in der multivariaten logistischen Regression eine zusätzliche Epilepsie (Odds Ratio (OR) 0.164, 95 % CI 0.033-0.828), ein höheres Alter bei Symptombeginn (OR 0.947, 95 % CI 0.904-0.991), eine zusätzlich bestehende Angsterkrankung (OR 0.147, 95 % CI 0.036-0.606) sowie ein Zungenbiss (OR 0.217, 95 % CI 0.052-0.908) während eines Anfalls als unabhängige Prädiktoren für eine weiterhin bestehende Anfallsaktivität. In der Sensitivitätskohorte ( $n=63$ ) ohne Patienten mit zusätzlicher Epilepsie bestätigten sich das höhere Alter bei Symptombeginn (OR 0.891, 95 % CI 0.815-0.974) sowie der Zungenbiss (OR 0.002, 95 % CI 0.000-0.097), es fanden sich jedoch weiterhin das Bestehen einer zusätzlichen Bipolaren Störung/Depression (OR 0.031, 95 % CI 0.003-0.336) sowie ein Dissoziativer Status ( $\geq 30$  Minuten) in der Anamnese (OR 0.061, 95 % CI 0.007-0.508) als unabhängige Prädiktoren für eine kontinuierliche Anfallsaktivität. Anfallsfreie Patienten der Sensitivitätskohorten berichteten eine höhere Lebensqualität (QOL 8 (IQR 7-9) vs. 5 (IQR 3-7),  $p<0.0001$ ) und waren seltener auf staatliche finanzielle Unterstützung angewiesen (6 (29 %) vs. 26 (62 %),  $p=0.017$ ) als Patienten mit kontinuierlicher Anfallsaktivität. 50 % aller anfallsfreien Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung anfallsfrei, 80 % innerhalb von 2 Jahren.

**Schlussfolgerungen:** In unserer Kohorte zeigten sich lediglich 25 % der Patienten anfallsfrei, was mit der Lebensqualität sowie der Abhängigkeit von staatlicher finanzieller Unterstützung assoziiert war. Hohes Alter bei Symptombeginn, das Bestehen einer zusätzlichen Epilepsie sowie psychiatrische Komorbiditäten (Angststörung und Bipolare Störung/Depression) stellen hierbei mögliche negativ-prognostische Faktoren dar.

## Eskalation und Deeskalation alkylierender Chemotherapien bei Gliomen

FV 135

### Physicians' bias – influence on Clinician reported outcomes (ClinRO) in brain tumor patients – Post-hoc analysis of a bicenter study

Mirjam Renovanz<sup>1</sup>, Helena Tsakmaklis<sup>2</sup>, Sari Soebianto<sup>2</sup>, Naureen Keric<sup>2</sup>, Florian Ringel<sup>2</sup>, Anne-Katrin Hickmann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Sektion Neuroonkologie, Zentrum für Neurologie & Klinik für Neurochirurgie, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Neurochirurgische Klinik, Mainz, Deutschland;

<sup>3</sup>Kantonsspital, Neurochirurgie, St. Gallen, Switzerland

**Background:** Assessing psycho-oncological needs in patients with intracranial tumors is challenging, especially when patient reported outcomes (PROs) are not feasible due to neurocognitive decline. Yet, these patients may particularly be in need of support.

**Objective and scientific Question:** We analyzed the application of a ClinRO in brain tumor patients with regard to its correlation with PRO results.

**Methods:** For the bi-center study, patients with benign and malignant intracranial tumors were recruited postsurgically. Their level of distress (distress thermometer (DT), psycho-oncological burden (Hornheide Screening Instrument (HSI)) and quality of life (EORTC QLQ-C30+BN20) were assessed after surgery, at 3 and 6 months. Additionally, the clinician completed the basic documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado) each time. Demographic and tumor-specific data were collected and analyzed descriptively. We compared the clinicians' to the patients' assessment and analyzed the correlation for EORTC vs. PO-Bado and DT vs. PO-Bado.

**Results:** Data of 140 patients (mean age: 56y; male: 46 %) were available for analysis. The majority (37 %, n = 50) harbored a glioma, followed by meningiomas (31 %, n = 42) and metastasis (22 %, n = 30). The mean of DT was  $4.2 \pm 2.6$ ,  $DT \geq 6$  was seen in 100 of 329 assessments (23 %, missing: n = 99). We observed in ClinROs higher means (PO-Bado) at t1-3 in patients harboring gliomas (t1:  $8.6 \pm 4.2$ , t2:  $9.3 \pm 5.5$ , t3:  $8.8 \pm 5.5$ ) and metastases (t1:  $7.9 \pm 2.2$ , t2:  $9.5 \pm 5.3$ , t3:  $8.6 \pm 5.3$ ) than in patients with meningiomas (t1:  $6.6 \pm 3.9$ , t2:  $7.9 \pm 5.3$ , t3:  $6.5 \pm 5.7$ ).

Although strong correlation was found for PO-Bado and DT ( $r=0.65$ ,  $p < 0.001$ ) as well as PO-Bado and EORTC Health ( $r=-0.525$ ,  $p < 0.001$ ) as well as EORTC QLQ ( $r=0.531$ ,  $p < 0.001$ ), the results were not in concordance with the patients self-assessment: patients with metastases scored similar to meningioma patients on the DT (t1-t3: 3.4 – 4.5) and lower than glioma patients (t1-t3: 4.0 – 5.7), which was not reflected by the ClinRO.

**Conclusions:** ClinROs may serve as an additional estimation in neuro-oncological patients. However, optimally patients should be assessed simultaneously as clinicians' perspective is still subjective as it may be influenced by the histopathology.

FV 302

## KPS and not age influences health related quality of life and distress in patients with high-grade gliomas of the ERASMUS study population – comparison of the younger vs. elderly patients

Miriam Renovanz<sup>1</sup>, Anne-Katrin Hickmann<sup>2</sup>, Elke Weimann<sup>3</sup>, Minou Nadji-Ohl<sup>4</sup>, Florian Ringel<sup>5</sup>, Jan Coburger<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Sektion Neuroonkologie, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Kantonsspital St. Gallen,

Neurochirurgische Klinik, St. Gallen, Switzerland; <sup>3</sup>RKH Kliniken Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland;

<sup>4</sup>Klinikum Stuttgart, Neurochirurgische Klinik, Stuttgart, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsmedizin Mainz, Neurochirurgische Klinik,

Mainz, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurochirurgische Klinik, Ulm, Deutschland

**Background:** Half of all newly diagnosed patients with glioblastoma are older than 65 years and this number is expected to increase due to the aging population. The prognosis in the elderly remains poor. Preserving quality of life is of high importance. However, patient reported outcome (PRO) data in this patient group are rare.

**Objective:** To analyze influence of age on health-related quality of life (HRQoL) and psycho-oncological distress in high-grade glioma (HGG) patients.

**Question:** Is HRQoL in elderly patients worse than in the younger population?

**Methods:** PRO assessment results of patients  $\geq 65$ y with high-grade glioma (GBM/AA<sup>III</sup>) were obtained during the ERASMUS study using the Distress Thermometer (DT), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30), and the brain cancer specific module (BN20). The cohort of patients harboring a HGG was split by age  $\geq 65$ y and  $< 65$ y. Scores of DT and subscales of EORTC instruments were exploratively compared using Wilcoxon test. We tested for influence of secondary outcome parameters on HRQoL and DT by multivariate models (content driven variables: age  $\geq 65$ y, KPS  $\geq 70$ , sex and time since diagnosis to assessment).

**Results:** A total of  $n = 309$  patients were assessed,  $n = 93$  (30 %) had an age  $\geq 65$ y. The majority harbored a GBM ( $n = 77$ , 83 %),  $n = 53$  (57 %) were male, median KPS was 70 (range 40-100). The younger population had a mean age of 48y (range 19-64),  $n = 126$  were male (57 %), less patients had a GBM ( $n = 103$ , 47 %) and the median KPS was 80 (range 40-100). In explorative analyses we found significantly lower physical (physf) and emotional functioning (emof) (median elderly vs. younger: physf 60 vs. 86.7,  $p = .001$ ; emof: 58.3. vs. 66.7,  $p = 0.04$ ). In regression analyses however,  $KPS \geq < 70$  revealed to be the only independent variable significantly influencing DT ( $\beta = -.39$ ,  $p < .0001$ , 95 %CI 3.2 -1.6) but also physf ( $\beta = .53$ ,  $p < .0001$ , 95 % CI 30.7-47.3).

**Conclusion:** We found that KPS has a stronger influence on HRQoL and DT than age  $\geq 65$ y. Calendrical age should not be a sole factor in decision making, rather biological age and functioning status should play a greater role in order to maintain quality of life.

FV 526

## Machine learning-enhanced differentiation between multiple sclerosis and glioma II<sup>o</sup> or III<sup>o</sup> with O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) positron emission tomography

Sied Kebir<sup>1</sup>, Laurèl Rauschenbach<sup>1</sup>, Manuel Weber<sup>1</sup>, Lazaros Lazaridis<sup>1</sup>, Teresa Schmidt<sup>1</sup>, Ann-Kathrin Stoppek<sup>1</sup>, Kathy Keyvani<sup>1</sup>, Niklas Schäfer<sup>2</sup>, Daniela Pierscianek<sup>1</sup>, Martin Stuschke<sup>1</sup>, Gerald Antoch<sup>3</sup>, Michael Forsting<sup>1</sup>, Ulrich Sure<sup>1</sup>, Ulrich Herrlinger<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Domenico Rubello<sup>4</sup>, Ralph A. Bundschuh<sup>2</sup>, Ken Herrmann<sup>1</sup>, Lale Umutlu<sup>1</sup>, Martin Glas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>University of Bonn Medical Center, Bonn,

Deutschland; <sup>3</sup>University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, Radiology,

Neuroradiology, Clinical Pathology, S. Maria della Misericordia Hospital, Rovigo, Italy

**Background:** The non-invasive differentiation of glioma World Health Organization (WHO) II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup> (glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup>) from a chronic demyelinating inflammatory disease, such as multiple sclerosis (MS), is a clinically relevant matter and may be challenging by virtue of standard MRI alone.

**Objectives:** To test the diagnostic significance of FET positron emission tomography (FET PET) imaging for the differentiation between MS and glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup>.

**Questions:** Is FET PET feasible to differentiate MS from glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup>?

**Methods:** Our medical database was interrogated for patients in whom FET PET imaging was performed for the diagnostic workup of newly-diagnosed lesions evident on MRI of the brain or spine and suspicious for glioma. Among those, we identified patients with histologically confirmed glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup> and those who later turned out to have MS pursuant to 2017 McDonald criteria. For each group, the mean and maximum tumor-to-brain ratios (TBR) of FET were computed. In addition to standard statistical modelling, a support vector machine (SVM) based machine learning algorithm was built and evaluated relying on receiver operating characteristic analysis with area under the curve (AUC) as performance metric.

**Results:** A total of 33 patients met selection criteria, including 7 patients with MS and 26 patients with glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup>. TBR values were significantly higher in the glioma group (TBRmean glioma group:  $2.16 \pm 0.93$ , MS group:  $1.33 \pm 0.14$ ,  $p = 0.03$ ; TBRmax glioma group:  $2.01 \pm 0.79$ , MS group:  $1.23 \pm 0.19$ ,  $p = 0.02$ ). In a subgroup analysis, TBR values significantly discriminated between MS and oligodendroglioma (ODG) II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup> (TBRmean OGD group:  $2.75 \pm 0.91$ , MS group:  $1.33 \pm 0.14$ ,  $p = 0.002$ ; TBRmax OGD group:  $2.47 \pm 0.71$ , TBRmean MS group:  $1.23 \pm 0.19$ ,  $p = 0.003$ ). Interestingly, the ability to differentiate between MS and glioma increased from 78.6 % (AUC) using standard TBR based statistical modelling to 93.0 % using an SVM based machine learning algorithm.

**Conclusion:** FET PET imaging using an SVM based machine learning algorithm enhanced classification performance for the differentiation of MS from glioma II<sup>o</sup>/III<sup>o</sup>. Future studies are needed to validate these findings.



## Individualisierte und zellbasierte Therapien in der Neuroonkologie

FV 39

### Overlap-Syndrom aus akuter Neuropathie, Myositis und Myasthenia gravis als Folge einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren – Präsentation von vier Fällen

Nora Möhn<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Yenny Angela<sup>2</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Ralf Gutzmer<sup>2</sup>, Imke Satzger<sup>2</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Haut-Tumor-Zentrum, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Maligne Erkrankungen mit Hilfe des Immunsystems zu behandeln, indem man nicht die Tumorzellen selbst angreift sondern Immunzellen zur Tumorzell-Bekämpfung stimuliert, ist eine seit Jahren bekannte Idee. Diese konnte im Rahmen der Entwicklung sogenannter „Immun-Checkpoint-Inhibitoren“ (ICI) in die Tat umgesetzt werden. Die beiden am besten beschriebenen „Immun-Checkpoints“ sind CTLA-4 (engl. für *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) und PD-1 (engl. für *programmed death cell protein-1*) bzw. dessen Ligand PD-L1. Im Jahr 2011 wurde Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4, für die Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen. Seitdem konnte das Indikationsspektrum für die ICI-Therapie deutlich ausgeweitet werden. Mittlerweile sind 6 Präparate für die Therapie von insgesamt 7 malignen Erkrankungen zugelassen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind dermatologisch, gastroenterologisch oder endokrinologisch. Neurologische Nebenwirkungen wurden bisher im Vergleich nur selten beschrieben, ihre Inzidenz wird in der Literatur mit 1-1,7 % angegeben. Behandlungskonzepte für diese Art von Nebenwirkungen sind bisher nicht ausreichend implementiert.

**Ziele:** Das Ziel bestand darin, die bisher nur seltenen beschriebenen neurologischen Nebenwirkungen unter ICI-Therapie systematisch zu erfassen und einzuordnen, um Konzepte für eine strukturierte diagnostische Herangehensweise und letztlich eine effektive Therapie zu entwickeln.

**Fragstellung:** Es stellte sich die Frage, wie häufig neurologische Nebenwirkungen unter der o.g. Therapie auftreten, welche Symptome die Patienten aufweisen können und welche diagnostischen Mittel eingesetzt werden müssen, um die jeweiligen Auffälligkeiten zu erfassen. Zudem musste geklärt werden, ob sich die Beschwerden der Patienten bekannten neurologischen Krankheitsbildern zuordnen lassen, oder ob es sich um eine völlig neue Entität auf dem Boden eines medikamentös induzierten Autoimmunprozesses handelt. Zuletzt galt es, für jeden Patienten eine adäquate Therapie zu finden, wobei möglichst Therapiestandards erarbeitet werden sollten.

**Methoden:** Patienten, die zwischen März 2017 und August 2018 im Haut-Tumor-Zentrum der Medizinischen Hochschule Hannover mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden und im Verlauf neurologische Nebenwirkungen aufwiesen, wurden gezielt neurologisch untersucht. Zudem wurden Liquor- und Serumanalysen, elektrophysiologische Messungen und MRT-Untersuchungen durchgeführt, um die spezifischen Symptome näher zu charakterisieren. Alle Patienten wurden einer konsequenten Behandlung zugeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten im oben genannten Zeitraum sieben Patienten identifiziert werden, die unter ICI-Therapie neurologische Nebenwirkungen entwickelten. Vier von ihnen präsentierten sich mit einer ähnlichen Symptomkonstellation aus Extremitätenschwäche, Gangstörung, Augenmuskelparesen und z.T. auch kardialer Beteiligung. Bei einigen Patienten konnte eine milde Liquorpleozytose festgestellt werden, die Elektrophysiologie ergab z.T. Hinweise für demyelinisierende Veränderungen. Antikörper-Diagnostik und MR-Bildgebung waren in den meisten Fällen nicht wegweisend. Insgesamt fanden sich jedoch bei allen Patienten klinische und diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer demyelinisierenden Polyneuropathie, einer Myositis oder einer Myasthenia gravis bzw. Symptome für mehrere dieser Erkrankungen. Eine frühzeitige, intensive immunmodulierende Behandlung u. a. mit intravenösen Immunglobulinen war nötig, um die Symptome adäquat zu behandeln.

**Schlussfolgerungen:** Neurologische Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind zwar selten, können aber schwerwiegende Folgen für den Patienten haben und z.T. zum Tod führen. Eine strukturierte Diagnostik und die frühzeitige, konsequente immunsuppressive Behandlung sind essentiell. In unserer Serie weisen die Patienten alle Symptome bestehender neurologischer Krankheitsbilder auf, unterscheiden sich von den bekannten Entitäten jedoch in einigen Punkten, sodass u.E. eine neue Erkrankungs-Entität im Sinne eines Overlap-Syndroms aus akuter Neuropathie, Myositis und Myasthenia gravis postuliert werden kann.

FV 588

## Comparison of Fluoroethyl-L-tyrosine (FET) positron emission tomography with magnetic resonance spectroscopy in detecting newly diagnosed glioma using machine learning

Lazaros Lazaridis<sup>1</sup>, Sied Kebir<sup>1</sup>, Manuel Weber<sup>2</sup>, Teresa Schmidt<sup>1</sup>, Ann-Kathrin Stoppek<sup>1</sup>, Kathy Keyvani<sup>3</sup>, Daniela Pierscianek<sup>4</sup>, Martin Stuschke<sup>5</sup>, Gerald Antoch<sup>6</sup>, Michael Forsting<sup>7</sup>, Ulrich Sure<sup>4</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Domenico Rubello<sup>8</sup>, Ken Herrmann<sup>2</sup>, Lale Umutlu<sup>7</sup>, Cornelius Deuschl<sup>7</sup>, Martin Glas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie, Essen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>7</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland; <sup>8</sup>Hospital Santa Maria della Misericordia, Klinik für Nuklearmedizin, Rovigo, Italy

**Background:** Amino acid positron emission tomography (PET) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) are among the leading non-invasive imaging techniques used for detection and subtyping of glioma-suspicious lesions. Here, we compare FET PET and MRS for their ability to predict glioma subtypes.

**Aims:** In this pilot study, we aimed to explore the predictive value of FET PET and MRS with regard to glioma subtyping.

**Question:** Is FET PET superior to MRS in preoperative glioma subtyping?

**Methods:** Twenty-eight patients with histologically confirmed newly diagnosed glioma underwent preoperative FET PET and MRS during one single diagnostic session. According to the molecular portfolio and histopathological diagnosis, patients were subdivided in isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype glioblastoma (GBM), IDH wildtype grade II/III glioma (IDHW), IDH mutant grade II/III glioma without 1p/19q codeletion (IDHMnc) and with 1p/19q codeletion (IDHMcod). Mean and maximum tumor-to-brain ratio (TBRmean and TBRmax), N-acetyl aspartate, choline, and creatine peaks were correlated with postoperative histopathological tumor diagnosis. To gain generalizable implications from our data we subdivided the full study cohort into a randomly assigned development and validation subcohort. A support vector machine model was fitted to the development subcohort and evaluated on the validation subcohort. Receiver operating characteristic curve with area under the curve (AUC) as metric served to assess model performance.

**Results:** TBRmax was highest in GBM patients (mean, 3.6) followed by IDHMcod patients (2.6). The TBRmax values in the IDHW and IDHMnc group were low and comparable (1.6 and 1.7). MRS marker distribution among glioma subgroups showed no clear trend. The performance of glioma subgroup prediction was rather low using standard TBR features (AUC, 0.68) and slightly worse using MRS markers (AUC, 0.63).

**Conclusions:** FET PET based on standard TBR parameters and MRS bear limited potential in glioma subgrouping. There is a need for non-invasive techniques that ameliorate the classification of glioma subtypes. Still, this study is suited as a benchmark study against which future investigations using more advanced techniques can be compared.

FV 594

## Therapie mit Regorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenen höhergradigen Gliomen

Irina Gefpner-Tuma<sup>1,2</sup>, Theophilos Tzaridis<sup>3,4</sup>, Sophie Hirsch<sup>1,2</sup>, Marco Skardelly<sup>1,2</sup>, Benjamin Bender<sup>2,5</sup>, Frank Paulsen<sup>2,6</sup>, Christina Schaub<sup>3</sup>, Johannes Weller<sup>3</sup>, Niklas Schäfer<sup>3</sup>, Ulrich Herrlinger<sup>3</sup>, Ghazaleh Tabatabai<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Interdisziplinäre Sektion Neuroonkologie, Zentrum für Neurologie und Klinik für Neurochirurgie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Zentrum für Neuroonkologie, Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart; Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>3</sup>Sektion Klinische Neuroonkologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie und Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland; <sup>4</sup>Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland; <sup>5</sup>Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>7</sup>Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Daten der Phase II Studie REGOMA zeigten ein verlängertes Gesamtüberleben durch den Einsatz von Regorafenib bei erster Glioblastom-Progression (Lombardi et al., Lancet Oncol 2019).

**Ziele:** Diese Auswertung dient der klinischen Charakterisierung einer retrospektiven Patientenkohorte mit fortgeschrittenen höhergradigen Gliomen, die mit Regorafenib behandelt wurden.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Fallserie wurden Patienten mit fortgeschrittenem, höhergradigem Gliom aus zwei Universitätskliniken (Bonn und Tübingen) analysiert. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit Regorafenib in 4-wöchigen Zyklen (Zyklusablauf: 21 Tage Therapie mit täglicher Einnahme von 80-160mg Regorafenib, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause) bis zur Tumorprogression oder bis zur Therapie-limitierenden Toxizität.

**Ergebnisse:** Es wurden 24 erwachsene Patienten im 1.-7. Rezidiv eines höhergradigen Glioms (19 mit Glioblastom, IDH-Wildtyp, 2 mit Glioblastom, IDH-mutiert, 1 mit Astrozytom, IDH-mutiert, 1 mit Oligodendrogliom und 1 mit diffusum Mittelliniengliom) und mit einem initialen KPS  $\geq$  50 % eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben nach Initiierung der Regorafenib-Therapie lag bei 4.1 Monaten für alle Patienten und bei 4.2 Monaten für Patienten mit einem IDH-Wildtyp Gliom. Eine cMRT-Verlaufskontrolle 6-12 Wochen nach Initiierung von Regorafenib wurde bei 18/24 (75 %) Patienten durchgeführt. Dabei zeigte sich ein Therapieansprechen nach RANO-Kriterien in 6/24 Patienten (25 %, davon 3 mit partial response und 3 mit stable disease). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2.1 Monate.

Die häufigsten Nebenwirkungen CTCAE 1-3<sup>o</sup> waren Fatigue (13/24, 54 %), dermatologische Toxizität (8/24, 33 %), erhöhte Lipasewerte (5/24, 21 %) und endokrine/metabolische Veränderungen (4/24, 17 %). Wir beobachteten erstmalig unter Regorafenib bei einem Patienten eine aseptische Meningitis und bei einem weiteren Patienten eine intrazerebrale Blutung. Patienten mit einer dermatologischen Nebenwirkung (überwiegend Hand-Fuß-Hautreaktion) wiesen ein verlängertes Überleben auf (medianes OS 6.7 Monate vs. medianes OS 2.6 Monate,  $p=0.008$  Logrank Test).

**Schlussfolgerungen:** Regorafenib ist eine mögliche Option für die Behandlung von Patienten mit progredienten höhergradigen Gliomen, hat jedoch in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium einen limitierten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das Auftreten einer Hand-Fuß-Hautreaktion korrelierte in unserer retrospektiven Kohorte mit einem längeren Überleben, sodass diese Nebenwirkung als Biomarker im klinischen Alltag dienen könnte. Eine abschließende Beurteilung hinsichtlich Wirksamkeit von Regorafenib bei fortgeschrittenen höhergradigen Gliomen kann nur in einer randomisierten Phase III Studie erfolgen.

## Neues aus dem KKNMS

---

FV 162

### Immunadsorption vs. Plasmapherese bei steroid-refraktärem MS-Schub

Johannes Dorst<sup>1</sup>, Tanja Fangerau<sup>1</sup>, Daniela Taranu<sup>1</sup>, Pia Eichele<sup>1</sup>, Jens Dreyhaupt<sup>1</sup>, Sebastian Michels<sup>1</sup>, Joachim Schuster<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Makkule Senel<sup>1</sup>, Hayrettin Tumanı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Plasmapherese (Plasmaaustausch, plasma exchange, PE) stellt die Standardtherapie des steroid-refraktären Schubs bei Multipler Sklerose (MS) und Klinisch Isoliertem Syndrom (Clinically Isolated Syndrome, CIS) dar. Immunadsorption (IA) ist eine alternative Apherese-Methode, mit der selektiv Immunglobuline entfernt werden, während andere Plasmaproteine erhalten bleiben. Obwohl die IA als gut verträgliche, nebenwirkungsarme Methode bekannt ist, existiert keine hochrangige Evidenz für ihre Wirksamkeit.

**Ziele:** Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit der IA bei steroid-refraktärem Schub bei MS und CIS.

**Fragestellung:** Ist die IA der PE hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von Patienten mit steroid-refraktärem Schub überlegen?

**Methoden:** Zwischen Januar 2016 und Oktober 2018 wurden 60 Patienten mit akutem Schub bei MS oder CIS und ohne komplette Symptom-Remission nach mindestens einem Zyklus einer hochdosierten intravenösen Methylprednisolon-Therapie in einem randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studiendesign an 5 aufeinanderfolgenden Tagen entweder mit IA oder PE behandelt. Studienvisiten erfolgten unmittelbar vor der ersten und nach der letzten Therapiesitzung sowie 2 und 4 Wochen nach Therapieende. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich eine mediane Verbesserung des MSFC nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline von 0.385 (IQR 0.200–0.675,  $p < 0.001$ ) in der IA-Gruppe und von 0.265 (IQR 0.100–0.408,  $p < 0.001$ ) in der PE-Gruppe. Die Verbesserung des MSFC in der IA-Gruppe war damit signifikant größer ( $p = 0.034$ ). Beide Verfahren waren gut verträglich. Als einzige relevante Komplikation trat in beiden Gruppen jeweils eine tiefe Venenthrombose auf.

**Schlussfolgerungen:** Sowohl IA als auch PE sind sichere Verfahren zur Behandlung des steroid-refraktären Schubs und führten zu signifikanten Verbesserungen des MSFC. IA-Patienten zeigten signifikant größere Verbesserungen. Die Ergebnisse weisen auf eine mögliche Überlegenheit der IA im Vergleich zur PE hin.

## Studiendesign und zunehmende Bedeutung longitudinaler Beobachtungskohorten in einer komplexen Therapielandschaft

FV 531

### Verlauf der Multiplen Sklerose bei Beginn im Kindesalter – Analyse des MS-Registers der DMSG, Bundesverband e. V.

Judith Haas<sup>1,2,3</sup>, David Ellenberger<sup>4</sup>, Firas Fneish<sup>4</sup>, Anna-Lena Röper<sup>2</sup>, Uwe K. Zettl<sup>5</sup>, Alexander Stahmann<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Jüdisches Krankenhaus Berlin, MS-Zentrum, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>für die wissenschaftliche Begleitgruppe des MS-Registers, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, Hannover, Deutschland; <sup>5</sup>Universität Rostock, Klinik für Neurologie, Sektion Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Die kindliche Multiple Sklerose (MS) ist durch eine hohe Krankheitsaktivität geprägt. Lebensbedrohliche Verläufe und sogenannte Break Through MS sind häufiger als bei Erwachsenen. Die MS trifft darüber hinaus ein sich entwickelndes Gehirn und Kinder haben gegenüber jungen Erwachsenen ausgeprägtere neuropsychologische Defizite, während sich die körperlichen Symptome in der Regel gut zurückbilden.

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, basierend auf den Daten des MS-Registers der DMSG, Besonderheiten der MS im Kindesalter zu erfassen.

#### Fragestellungen:

- Hat die Häufigkeit der Manifestation der MS im Kindesalter (<18) zugenommen?
- Gibt es Unterschiede im Verlauf der kindlichen MS hinsichtlich der Progressionsrate, gegebenenfalls in Abhängigkeit vom Geschlecht, im Vergleich zur Manifestation im Erwachsenenalter?
- Gibt es Unterschiede bei Ausbildungschancen und Berentungsalter?

**Methoden:** In die Auswertung eingeschlossen wurden 21.124 MS-Patienten aus dem MS-Register der DMSG [Datenexport: 06.02.2019], davon 929(4,4 %) mit Manifestation im Kindesalter (MA<18 Jahre). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die Basis-, soziodemographische- und klinische Verlaufsdaten verfügbar sind. P-Werte < 0,001 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Als Testverfahren kamen der Chi<sup>2</sup>-Test und der Wilcoxon-Test zum Einsatz.

**Ergebnisse:** Das mittlere Manifestationsalter (MA) bei MS im Kindesalter lag mit 15,21(±2.39) Jahren im Wesentlichen um die Pubertät herum. Bei Patienten mit Manifestation im Erwachsenenalter lag dieses bei 33,7(±10,2) Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer bei MA<18 Jahre betrug 20,2(±12,74) Jahre, der mediane EDSS 2,5. Die mittlere Krankheitsdauer bei MA>18 Jahre lag bei 13,2(±9,74) Jahren und der mediane EDSS bei 2,5. Die mittlere Progressionsrate (EDSS/Erkrankungsdauer) bei MA>18 Jahre unterschied sich signifikant [0,74(±4,51)] von MA<18 Jahre mit 0,23(±0,99).

Bezüglich des Geschlechts ergab sich bei MA>18 Jahre ein signifikanter Unterschied in der Progressionsrate, die 0,62 (w) bzw. 0,82 (m) betrug, während der Unterschied bei MA<18 Jahre mit 0,19 (w) und 0,37 (m) statistisch nicht signifikant war. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Erstsymptome ergaben sich bei den Visusstörungen und Depression/Fatigue/Konzentrationsstörungen (Abb.1).

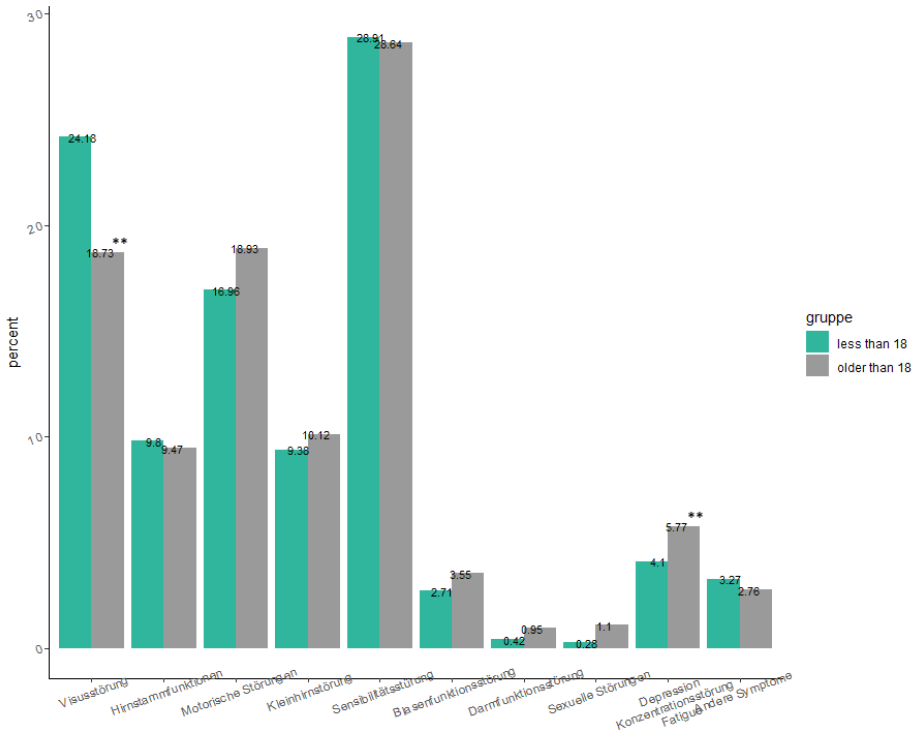


Abbildung 1. Erstsymptomatik im Vergleich (\*\*= $p < 0,001$  Chi<sup>2</sup>-Test)

Der Anteil der kindlichen MS bei einer Manifestation vor 1990 ist deutlich höher (Tabelle\_1) und spiegelt nach mehr als 30 Jahren Krankheitsdauer möglicherweise bereits die besseren Verläufe wider. Ab 1990 ergibt sich kein Anhalt für eine Zunahme der Manifestation im Kindesalter.

Zeitraum	Zeitraum der Erstsymptomatik						
	<1960	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019
MA $\geq$ 18 (n)	5	48	303	1353	3902	7083	7503
MA < 18 (n)	9	17	74	137	201	330	163
MA < 18 (%)	64	26.1	19.6	9.19	4.9	4.45	2.13

Tabelle 1. Manifestationen im Kindesalter nach Jahrzehnten

Einen fehlenden (Haupt-)Schulabschluss hatten mit 2,8 % bei MA<18 Jahre im Vergleich zu 0,93 % bei MA>18 Jahre signifikant mehr Patienten.

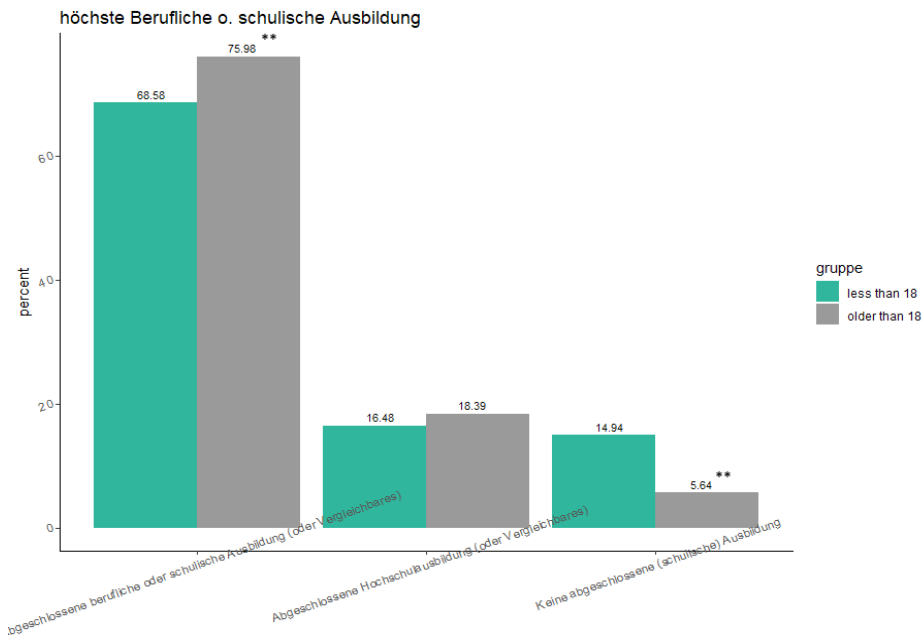


Abbildung 2. Höchste abgeschlossene Ausbildung (\*\*=  $p < 0,001$   $\chi^2$ -Test)

Nach 10 bis 20 Jahren Krankheitsdauer waren mit 23,4 % bei MA>18 Jahre signifikant mehr berentet im Vergleich zu 7,26 % bei MA<18 Jahre.

**Schlussfolgerungen:** Die Analyse ergab, dass (ab 1990) keine Zunahme in der Häufigkeit der kindlichen MS-Diagnosen zu verzeichnen war. Die bei Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter beobachteten Unterschiede in der jährlichen Progressionsrate zwischen den Geschlechtern zeigten sich nicht bei pädiatrischem Krankheitsbeginn. Generell ist bei pädiatrischem Krankheitsbeginn die Progressionsrate jedoch signifikant niedriger.

Trotzdem haben 14,9 % der Patienten mit Manifestation im Kindesalter keine abgeschlossene Berufsausbildung (Abb.2) und waren 3-mal so häufig nach einer Krankheitsdauer von 10-20 Jahren berentet. Dies spiegelt möglicherweise die frühe Beeinträchtigung der Hirnleistung wider und bestätigt indirekt das deutlich höhere Ausmaß gegenüber MA>18 Jahren.

## Induktion von Neuroplastizität nach Schlaganfall – neue Wege für die Rehabilitation

FV 376

### Movement-preparatory low-frequency brain oscillations track motor recovery in human stroke

Marlene Bönstrup<sup>1,2</sup>, Lutz Krawinkel<sup>2</sup>, Robert Schulz<sup>2</sup>, Bastian Cheng<sup>2</sup>, Jan Feldheim<sup>2</sup>, Götz Thomalla<sup>2</sup>, Leonardo G. Cohen<sup>1</sup>, Christian Gerloff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Human Cortical Physiology and Neurorehabilitation Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

**Background:** The majority of patients with stroke survive the acute episode and live with enduring disability. Effective therapies to support recovery of motor function after stroke are yet to be developed. Key to this development is the identification of neurophysiologic signals that mark recovery and are suitable and susceptible to interventional therapies. Movement-preparatory low-frequency oscillations (LFOs) play a key role in cortical control of movement. Recent animal data point to a mechanistic role of motor cortical LFOs on stroke motor deficits and demonstrate exogenous signal recruitment with therapeutic benefit.

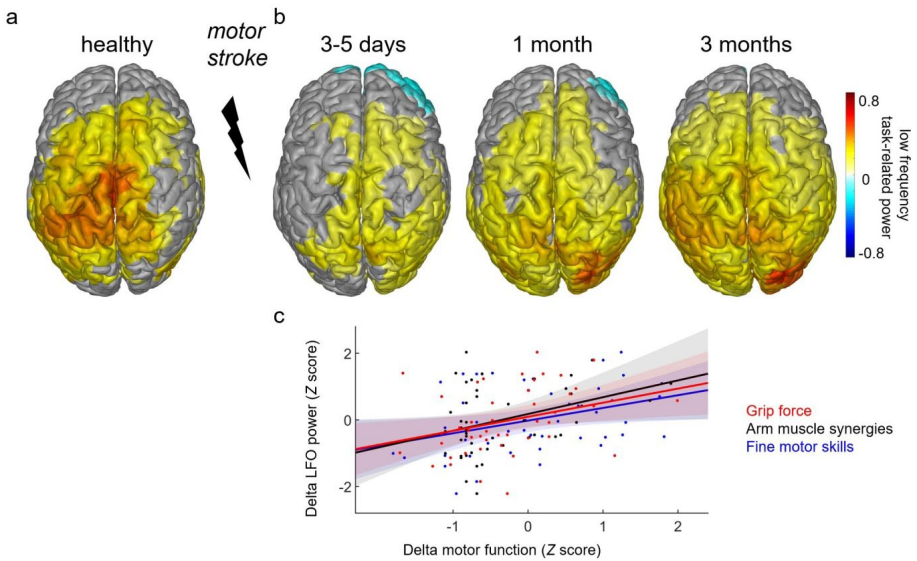
**Aim:** Their relevance in human stroke pathophysiology is unknown. The aim of this study was to characterize the spatiotemporal evolution of movement-preparatory LFOs in humans and to relate stroke-induced pathophysiology as well as motor deficit to aberrant LFO dynamics.

**Methods:** A total of 3,544 stroke patients were screened between 06/12 and 09/17 at the Stroke Unit of the University Hospital Hamburg-Eppendorf for study eligibility including first ever stroke causing a motor deficit involving the hand function. 61 patients entered the study and were subjected to high-density task-related electroencephalography, magnetic resonance imaging and standardized clinical testing at <5 days and longitudinally at 1- and 3-months post stroke. We studied the relationship between movement-preparatory LFOs during the performance of a visuomotor grip task and motor function in 33 patients without loss of follow-up and in 19 healthy volunteers.

**Results:** Acute stroke-lesioned brains fail to generate the LFO signal. Whereas in healthy humans, a transient occurrence of LFOs preceded movement onset at predominantly contralateral frontoparietal motor regions (Fig. 1a), recordings in patients revealed that movement-preparatory LFOs were substantially diminished to a level of 38 % after acute stroke (Fig. 1b). LFOs progressively increased at 1 and 3 months (Fig. 1b). This re-emergence closely tracked the recovery of motor function across several movement qualities (Fig. 1c).

**Interpretation:** Our results provide the first human evidence for a link between movement-preparatory LFOs and functional recovery after stroke, a finding whose causal relevance had been demonstrated previously in rodents. Our data promote the relevance of LFOs for movement control in humans. The results pave the way for a targeted, LFOs-restorative brain stimulation therapy in human stroke patients.





**Figure 1:** *a*, Movement-preparatory LFO power emerges in a widespread cortical cluster, predominantly at the contralateral sensorimotor cortices, including premotor, SMA and parietal areas. *b*, In acute stroke patients, this pattern of LFOs is abolished and re-emerges with time after stroke. Each topography depicts average movement-preparatory LFO power (3-5 Hz, -600-0 ms around grip onset, normalized by a resting period 4-2 s before grip onset) projected onto the entire cortical sheet ( $P < 0.05$ , two-sided one-sample t test against 0, corrected for multiple comparisons using permutation-based cluster thresholding). Warm colors indicate movement-related increases in power. Hemispheres were mirrored in cases where the contralateral active hemisphere was the right. *c*, The increase in motor function, reflected in various qualities including grip force, arm muscle synergies and fine motor skills, covaried with increase in movement-related LFO power (linear mixed effects model,  $P < 0.05$ ).

## Freie Vorträge in Symposien

### ALS-Moleküle, Biomarker und Therapie

FV 184

#### In-vivo-Staging bei familiären ALS-Patienten mit C9ORF72-Mutation

Jan Kassubek<sup>1</sup>, Antje Knehr<sup>1</sup>, Jochen Hans Weishaupt<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Hans-Peter Müller<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** TDP43-basierte neuropathologische Studien bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zeigen, dass die ALS in eine regionenspezifische Sequenz von vier Stages nach Braak eingeteilt werden kann, einschließlich familiärer Formen mit C9ORF72-Mutation [1]. Der *in vivo*-Transfer dieses Propagationsschemas mittels Diffusionstensorbildung (DTI)-basierter Analyse spezifischer Traktsysteme ist bei ALS (einschließlich klinischer Varianten) erfolgt [2,3].

**Ziele:** Das *in vivo* DTI Propagationsschema der spezifischen kortikoefferenten Traktsysteme wird auf familiäre ALS-Patienten mit C9ORF72-Mutation angewendet.

**Fragestellung:** Lässt sich beim *in vivo*-Transfer mittels DTI für ALS-Patienten mit C9ORF72-Mutation ebenfalls das neuropathologische Propagationsschema darstellen?

**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 27 ALS Patienten mit nachgewiesener C9ORF72-Mutation und alters- und geschlechtsgemachte Kontrollpersonen durchgeführt, um spezifische Veränderungen der Weißen Substanz darzustellen.

**Ergebnisse:** Mittels WBSS zeigten sich charakteristische Veränderungsmuster bei C9ORF72-Mutationsträgern der ALS (N=27) entlang der kortikospinalen Trakte (Stage 1) mit multiplen zusätzlichen Clustern regionaler FA-Reduktion ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche). Die TOI-Analyse stellte Veränderungsmuster dar, welche verglichen mit der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen der weiteren Traktsysteme über den CST hinaus zeigten, entsprechend der Braak'schen Staginghypothese für die ALS. Von den 27 ALS Patienten wurden 19 % als ALS-Stage 4 klassifiziert, 19 % als ALS-Stage 3, 7 % als ALS-Stage 2 und 44 % als ALS-Stage 1.

**Schlussfolgerungen:** Mittels DTI-basiertem Staging können ALS-Patienten mit C9ORF72-Mutation *in vivo* hinsichtlich des TDP43-basierten neuropathologischen Propagationsschema nach Braak stratifiziert werden.

#### Referenzen:

- [1] Bretschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74:20-38.
- [2] Kassubek J, Müller H-P, del Tredici K, et al. Imaging the pathoanatomy of amyotrophic lateral sclerosis in vivo: targeting a propagation-based biological marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:374-381.
- [3] Müller H-P, Kassubek J. MRI-based mapping of cerebral propagation in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci* 2018;12:655.

## Diagnostik und Autoantikörper bei Immunneuropathien – Überblick und Update

FV 484

### Untersuchung von antineuronalen Autoantikörpern bleibt unter IVIG hochspezifisch – Ergebnisse eines systematischen Screenings

Thomas Grüter<sup>1</sup>, Anthonina Ott<sup>2</sup>, Wolfgang Meyer<sup>2</sup>, Markus Kinner<sup>1</sup>, Sven Jarius<sup>3</sup>, Jeremias Motte<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoil<sup>1</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Lars Komorowski<sup>2</sup>, Ilya Ayzenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für experimentelle Immunologie, Euroimmun AG, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, AG Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** Eine Behandlung mit intravenösen IgG Immunglobulinen (IVIg) ist eine etablierte Therapie für eine Reihe von neuroimmunologischen Erkrankungen (z. B. Autoimmunenzephalitis, CIDP, Myasthenia gravis). Da die verwendeten Immunglobuline aus einem Pool von tausenden Spendern gewonnen werden, stellt jedes Präparat ein Unikat mit inter-individuell verschiedenen Antikörpern dar. Hierbei können den Empfängern Antikörper gegen Infektionserkrankungen (z. B. Hepatitis B und C, Syphilis, Tollwut) sowie Vaskulitis-spezifische Autoantikörper (AAK) übertragen werden und nachträglich zu falsch positiven Laborbefunden führen (Arnold et al., 2010; Jolles et al., 1999). Weiterhin scheinen aus IVIg Präparaten gewonnene ANCA die Fähigkeit zu besitzen neutrophile Granulozyten zu aktivieren (Jarius et al., 2007).

Unklar ist bislang in wieweit antineuronale Autoantikörper übertragen werden können bzw. ob eine begonnene IVIg Behandlung eine weitere Antikörperdiagnostik beeinflusst.

**Ziele:** Verifizierung bzw. Falsifizierung der Korrektheit einer Autoantikörperdiagnostik nach IVIg Therapie.

**Fragstellung:** Ist es möglich eine zuverlässige Autoantikörperdiagnostik bei neuroimmunologischen Erkrankungen nach einer IVIg Therapie durchzuführen?

**Methoden:** Es wurden 50 Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 59 Jahren $\pm$ 13 (Frauen : Männer 1:1,8) mit unterschiedlichen Immunglobulin-Präparaten (Privigen, Kiovig, Gamunex, Octagam und Intratect) bei autoimmunen neurologischen Erkrankungen (39 Autoimmunneuritiden, 5 Myasthenia gravis, 3 Enzephalitiden und 3 Stiff-Person-Syndrome) behandelt. Die mittlere IVIG-Dosis betrug 82,8 g $\pm$ 35,2. Vor und nach IVIG-Gabe wurden antinukleäre AAK inkl. 23 Subtypen und folgende bei neuroimmunologischen Erkrankungen relevante AAK systematisch verblindet untersucht:

- Gangliosid-AK (Methode: Immunblot; Subtypen: GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b und GQ1b, jeweils von IgG- und IgM-Klasse);
- Klassische onkoneurale AAK (Methode: Immunblot; IgG-Klasse-Antikörper gegen: TR, GAD65, Zic4, Titin, SOX1, Recoverin, Hu, Yo, Ri, Ma2/Ta, CV2 und Amphiphysin);
- Häufigste AK gegen Oberflächen-Antigene (Methode: indirekte Immunfluoreszenz; IgG-Klasse-Antikörper gegen: Aquaporin-4, MOG, NMDAR, LGI1 und CASPR2)

**Ergebnisse:** Nach IVIg-Behandlung zeigten sich eine Vielzahl (90 %) von Patientenseren bezüglich ANA *de novo* positiv. Besonders auffallend war, dass sich von diesen Proben alle für Ro-52 (100 %) positiv, sowie in mehreren Fällen für SS-A (16 %) und DFS-70 (7 %) positiv zeigten. Eine Zuordnung der *de novo* positiven Befunde zu einem bestimmten Immunglobulinpräparat war nicht möglich.

Bezüglich der antineuronalen Antikörper zeigten sich lediglich 3 falsch positive Proben (6 %). Die Signalstärke war hierbei nur gering bis grenzwertig: jeweils ein Serum bezüglich Recoverin (einfach positiv), Gangliosid GM1 IgM (einfach positiv) und MOG (1:10).

Von 29 Patienten mit bekannten AAK waren nach IVIg-Gabe bei 25 Proben (86 %) die entsprechenden AAK weiterhin nachweisbar, wenn auch bei 8 von diesen Proben (32 %) in reduzierter Signalstärke.

**Schlussfolgerungen:** Wir haben zum ersten Mal eine systematische Analyse von Patientenseren auf rheumatische und antineuronale Antikörper vor und nach IVIg Behandlung durchgeführt.

1. ANA und darunter insb. Ro-52 Autoantikörper sind nach der IVIg Behandlung auffällig häufig *de novo* nachzuweisen. Auf Populationsebene sind Ro-52 AAK die am häufigsten nachzuweisende ANA (Defendenti et al., 2011), was vermutlich dieses Ergebnis erklärt.

2. Demgegenüber waren in 94 % Proben keine *de novo* antineuronalen AAK nachweisbar. Die Signalstärke von drei *de novo* positiven Proben war nur grenzwertig bis gering.
3. Der Nachweis von hoch- bis mitteltitrig positiven antineuronalen AAK kann trotz IVIg Therapie als diagnostisch relevant interpretiert werden. Bei niedrigtitrigen Befunden ist eine Verlaufskontrolle angezeigt.

## Hot Topics Neuroinfektiologie

FV 406

### Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases

Gildas Lepenietter<sup>1</sup>, Zsuzsanna Hracsko<sup>2</sup>, Marina Unger<sup>3</sup>, Martijn van Griensven<sup>3</sup>, Verena Grummel<sup>1</sup>, Markus Krumbholz<sup>4</sup>, Achim Berthele<sup>1</sup>, Bernhard Hemmer<sup>1</sup>, Markus Kowarik<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurologische Klinik, München, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Department of internal medicine I, Erlangen, Deutschland; <sup>3</sup>Klinikum rechts der Isar der

Technischen Universität München, Department of Experimental Trauma Surgery, München, Deutschland; <sup>4</sup>Tübingen Crona-Kliniken, Neurologische Universitätsklinik, Tübingen, Deutschland

**Background:** Cytokines within the cerebrospinal fluid (CSF) play differential roles during neuro-inflammatory processes. Certain subsets of CSF cytokines have already been studied in specific diseases, but detailed analyses on multiple cytokines in combination with other CSF parameters have hardly been performed so far.

**Aims:** The aim of this study was to provide a more comprehensive picture of cerebrospinal fluid changes during neuro-inflammation by simultaneously analyzing multiple cytokines in combination with immune cell subsets and standard CSF parameters in different neuro-inflammatory diseases.

**Methods:** Using multiplex assays, we measured 41 cytokines (CCL1, CCL2, CCL3, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL17, CCL19 - 27, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL8 - 13, CXCL16, CX3CL1, IL1 $\beta$ , IL2, IL4, IL6, IL10, IL16, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MIF, TNF- $\alpha$  and MIB-1 $\beta$ ) in the CSF and serum of 75 subjects. Diagnoses included clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis (CIS / MS, n = 18), secondary progressive MS (SPMS, n = 8), syphilis (n = 6), Lyme neuroborreliosis (n = 13), bacterial and viral meningitis (n = 20), and patients with non-inflammatory neurological diseases (NIND, n = 10). CSF cytokine concentrations were correlated with standard CSF parameters (e.g. cell count, Q<sub>Albumin</sub> and intrathecal Ig synthesis) and CSF immune cell subsets (CD4 and CD8 T-cells, B-cells, plasmablasts, monocytes, and NK-cells) quantified by flow-cytometry.

**Results:** We observed increased levels of multiple cytokines (29/41) that consistently correlated with CSF cell count and Q<sub>Albumin</sub> in patients with neuro-inflammatory diseases when compared to NIND. Most CSF cytokine concentrations correlated with each other but correlations between CSF and serum values were limited (4/41). Within the CSF compartment, CXCL13 showed a strong correlation with B-cells when analyzing all patients, and also just within the group of patients with an intact blood-brain barrier (BBB, as defined by a normal albumin quotient). NK-cells positively correlated with CSF concentrations of multiple cytokines (25/41) when analyzing all patients. However, these correlations were maintained when looking at patients with a disrupted BBB but not detectable in patients with an intact BBB.

**Conclusions:** Under conditions of neuro-inflammation, multiple CSF cytokines are regulated in parallel and most likely produced locally. A combined increase of CSF CXCL13 levels and B-cells occurs under conditions of an intact BBB. After breakdown of the BBB, CSF NK-cells significantly increased and seemed to have a major contribution to overall inflammatory processes, which was reflected by a strong correlation with multiple cytokines. Further studies are necessary to address the exact kinetics of these cytokines during neuro-inflammation and its relation to specific diseases phenotypes.

## Kontroversen in der neurologischen Intensivmedizin

FV 215

### Behandlung des Benzodiazepin-refraktären Status epilepticus in der älteren Bevölkerung (ToSEE) – eine prospektive, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-IV-Studie zum Vergleich zweier Behandlungsarme

Annekatriin Müller<sup>1</sup>, Anett Schmiedeknecht<sup>2</sup>, Meinhard Mende<sup>3</sup>, Joseph Claßen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Zentrum für klinische Studien, Leipzig, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Die Inzidenz des Status epilepticus erreicht in der älteren Bevölkerung in Deutschland mit 55 auf 100.000 Menschen ihr Maximum, auch zeigt das Erkrankungsbild in dieser Altersgruppe die höchste Mortalitätsrate. Während die Wirksamkeit der ersten Therapiestufe, die Gabe von Benzodiazepinen, durch mehrere prospektive Studien belegt ist, existieren bislang keine Daten, welche die Überlegenheit eines Medikamentes zur Behandlung des Benzodiazepin-refraktären (etablierten) Status epilepticus (eSE) unterstützen. Außerdem gibt es keine Studien, welche altersspezifische Charakteristika berücksichtigen.

**Ziele:** Mit der Studie soll Evidenz geschaffen werden für die Therapie des eSE in der älteren Bevölkerung. Zu diesem Zweck werden die beiden Medikamente Levetiracetam (LEV) und Valproat (VPA) bezüglich ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen. Außerdem soll das Sicherheitsprofil beider Medikamente untersucht werden.

**Fragestellung:** Ist eines der beiden Medikamente gegenüber dem anderen in der Wirksamkeit der Behandlung des eSE überlegen? Welche unerwünschten Ereignisse treten im Zusammenhang mit der Behandlung auf? Wie ist das funktionelle Outcome von Patienten nach eSE?

**Methoden:** In über 20 Zentren deutschlandweit sollen insgesamt n=477 ältere Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit der Diagnose eines eSE eingeschlossen werden. Hierbei werden sowohl Patienten mit der Diagnose eines konvulsiven eSE als auch Patienten mit einem nonkonvulsiven eSE (NCSE) berücksichtigt, für letztere ist die Bestätigung über eine EEG-Messung erforderlich. Die eingeschlossenen Patienten werden 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert und erhalten als einmalige Infusion entweder VPA 30 mg/kgKG (maximal 3 g) oder LEV 45 mg/kgKG (maximal 4,5 g) über 10 Minuten. Patienten wie auch das Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Als Behandlungserfolg gelten das Durchbrechen der klinischen und/oder elektroenzephalographischen Anfallsaktivität und zusätzlich das stabile Sistieren des eSE über einen Zeitraum von 60 Minuten nach Start der Infusion. Die EEG-Messung wird bei Patienten mit NCSE für den gesamten Beobachtungszeitraum von 60 Minuten fortgesetzt, zudem finden bei allen Patienten in definierten Abständen klinische Kontrollen statt. Eine Entblindung erfolgt bei Behandlungsversagen frühestens 15 Minuten nach Start der Infusion, bei Erfolg der Behandlung 60 Minuten nach Start der Infusion. Unerwünschte Ereignisse werden bis nach Ablauf von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung dokumentiert. Alle Studienpatienten werden bis zu dem Zeitpunkt ihrer Entlassung (spätestens Tag 30) nachbeobachtet; hierbei werden wesentliche Daten über den Krankheitsverlauf und stationären Aufenthalt inklusive funktioneller Parameter zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben.

**Ergebnisse:** Seit der Bewilligung der Projektförderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und Beginn der Förderung im Oktober 2018 fanden bei 31 potentiellen Prüfzentren Vorbesuche statt. Nach Finalisierung der studienbezogenen Prozesse und des Prüfplans konnte im März 2019 der Primär Antrag bei den Ethikkommissionen und der Bundesoberbehörde (BfArM) eingereicht werden. Die Studieninitiation ist für Sommer 2019 vorgesehen.

**Schlussfolgerungen:** Mit der Studie „ToSEE“ soll die Evidenzlücke in der Behandlung des eSE in der älteren Bevölkerung geschlossen werden. Darüber hinaus werden mit der Studie wesentliche Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung und prognostisch relevante Parameter gewonnen.

Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen: 01GL1804; EudraCT-Nr. 2018-003917-16

## Neue Entwicklungen in der Schlaganfallbehandlung und Prävention

FV 133

### Myokardiale Schädigungen bei Patienten mit transients globaler Amnesie – eine Fall-Kontroll-Studie

Hebun Erdur<sup>1</sup>, Bob Siegerink<sup>1</sup>, Ramanan Ganeshan<sup>1</sup>, Heinrich J. Audebert<sup>1</sup>, Matthias Endres<sup>1</sup>, Christian H. Nolte<sup>1</sup>, Jan Scheitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Myokardiale Schädigungen können mithilfe hoch-sensitiver kardialer Troponin-Assays (hs-cTn) bereits in geringen Mengen nachgewiesen werden und korrelieren mit strukturellen kardialen Veränderungen. Nach akuten neurologischen Erkrankungen (z. B. ischämischer Schlaganfall) werden häufig erhöhte Troponin-Werte nachgewiesen. Eine zugrundeliegende Störung der zentralen autonomen Kontrolle des Herzens wird diskutiert. Einzelfallberichte hatten auch nach transients globaler Amnesie (TGA) von Troponinerhöhungen berichtet.

**Ziele und Fragestellung:** Ziele der Studie waren, die Häufigkeit von Myokardschädigungen bei Patienten mit TGA systematisch zu untersuchen, assoziierte Faktoren zu identifizieren und einen Vergleich mit 3 Kontrollgruppen mit ebenfalls akuter transients neurologischer Störung, jedoch unterschiedlicher Altersstruktur und Ausmaß von kardiovaskulären Komorbiditäten durchzuführen.

**Methoden:** Wir führten eine monozentrische Fall-Kontrollstudie durch. Zwischen 2010 und 2015 wurden anhand einer Abfrage von ICD-Diagnosecodes alle stationär behandelten Patienten mit der Diagnose TGA identifiziert und hinsichtlich des Vorliegens etablierter TGA-Diagnosekriterien geprüft. Eine Bestimmung von hs-cTn (Roche, Elecsys, Erhöhung = Wert  $\geq$  99. Perzentile 14ng/l) erfolgte routinemäßig in der Notaufnahme bei allen Patienten mit akutem neurologischen Defizit. Als Kontrollgruppen wurden Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA), akuter einseitiger Vestibulopathie (VN) und Migräne mit Aura herangezogen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 113 Patienten mit TGA untersucht (mittl. Alter 69 $\pm$ 9, 45 % weiblich). Erhöhte hs-cTn-Werte wurden bei 28 von 113 Patienten mit TGA gefunden (25 %). Keiner der Patienten hatte kardiale Beschwerden oder EKG-Auffälligkeiten. TGA-Patienten mit erhöhtem hs-cTn waren älter, häufiger weiblich und hatten höhere, systolische Blutdruckwerte bei Aufnahme (172 mmHg versus 158 mmHg,  $p < 0.05$ ) als solche mit normalem hs-cTn. Die Häufigkeit von erhöhtem hs-cTn ( $>14$  ng/l) bei TIA, VN und Migräne mit Aura betrug 27 % (120/449), 16 % (31/192) und 2 % (2/102). Oberhalb eines Myokardinfarkt-suspekten Grenzwert erhöhte hs-cTn-Werte ( $>50$ ng/l) fanden sich bei 5/113 (4,4 %) der TGA-Patienten, 10/449 (2,2 %) der TIA-Patienten, 1/192 (0,5 %) der VN-Patienten und keinem Patienten mit Migräne. Die akuten Blutdruck- und CK-Werte waren bei der TGA signifikant höher als in allen 3 Kontrollgruppen. Elf der 26 TGA-Patienten mit Verlaufsbestimmung von hs-cTn (42 %) hatten Hinweise auf eine akute Myokardschädigung ( $>20$  % Dynamik). Bei TIA-Patienten war dies seltener der Fall (54/284, 19 %),  $p < 0.01$ . Im Vergleich zu den Kontrollgruppen war die Diagnose einer TGA unter Berücksichtigung des Alters und kardiovaskulärer Komorbiditäten mit einer mehr als 2-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer hs-cTn-Erhöhung assoziiert (Vergleich zu TIA: adjustierte OR 2,3, 95 % CI, 1,3–4,2; VN: adjustierte OR 2,2, 95 % CI 1,2–4,4; Migräne mit Aura: adjustierte OR 5,5, 95 % CI 1,2–26,4).

**Schlussfolgerungen:** Einer von 4 Patienten mit TGA weist bei Aufnahme erhöhte hs-cTn Werte als Zeichen einer myokardialen Schädigung auf. Nach Berücksichtigung des Alters und der kardiovaskulären Komorbidität trat eine Troponin-Erhöhung bei Patienten mit TGA signifikant häufiger auf als bei Patienten mit TIA, VN und Migräne mit Aura. Diese Beobachtungen weisen auf eine TGA-assoziierte Störung der zentralen autonomen Kontrolle hin. Weitere, prospektive Untersuchungen sind notwendig, um die langfristige Bedeutung der myokardialen Schädigung zu evaluieren.

FV 85

## Signalintensität in Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)-Sequenzen und Behandlungseffekte in der WAKE-UP-Studie

Bastian Cheng<sup>1</sup>, Alina Nickel<sup>1</sup>, Florent Boutiste<sup>2</sup>, Anke Wouters<sup>3</sup>, Martin Ebinger<sup>4,5</sup>, Matthias Endres<sup>6,7</sup>, Jochen Fiebach<sup>7</sup>, Ivana Galinovic<sup>7</sup>, Vincent Thijs<sup>8</sup>, Robin Lemmens<sup>9</sup>, Keith Muir<sup>9</sup>, Salvador Pedraza<sup>10</sup>, Claus Simonsen<sup>11</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Hamburg Eppendorf, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, Lyon, France; <sup>3</sup>Department of Neurology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Neurologie der Rehaklinik Medical Park Humboldtühle, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>6</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>7</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>Stroke Division, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Victoria, Australia; <sup>9</sup>Institute of Neuroscience & Psychology, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>10</sup>Department of Radiology, Institut de Diagnostic per la Image (IDI), Hospital Dr Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona, Spain; <sup>11</sup>Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

**Hintergrund:** In der MRT-Bildgebung beim akuten Schlaganfall deuten höhere Signalintensitäten der ischämischen Läsionen in FLAIR-Sequenzen auf eine längere Zeit seit Symptombeginn hin. Dieser Zusammenhang war die Grundlage der WAKE-UP-Studie, in der Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns anhand der visuellen Beurteilung von diffusionsgewichteten (DWI) und FLAIR-Sequenzen zur Behandlung ausgewählt wurden. Mittels des „DWI-FLAIR-Mismatch“ konnte die Thrombolysetherapie in WAKE-UP sicher und effektiv durchgeführt werden.

**Ziele:** Die quantitative Bestimmung von Signalintensitäten der Schlaganfallläsionen in FLAIR-Sequenzen und die Untersuchung von Behandlungseffekten in Abhängigkeit der ermittelten Signalintensitäten gemessen am primären Endpunkt der WAKE-UP-Studie.

**Fragestellung:** Ist der Effekt einer Thrombolysetherapie bei Patienten der WAKE-UP-Studie durch die quantitativ bestimmten FLAIR-Signalintensitäten von Schlaganfallläsionen beeinflusst?

**Methoden:** FLAIR-Signalintensitäten (FLAIR-SI) der Schlaganfallläsionen wurden in Relation zu korrespondierenden Arealen auf der nicht betroffenen Hemisphäre semiautomatisch quantitativ bestimmt. Der Einfluss von FLAIR-SI auf einen Behandlungseffekt der Thrombolysetherapie wurde mittels binärer logistischer Regression untersucht, wobei der primäre Endpunkt der WAKE-UP-Studie gewählt wurde (gute klinische Erholung 3 Monate nach dem Schlaganfall definiert als 0-1 Punkte auf der modified Rankin Scale, mRS). Das lineare Modell wurde korrigiert für Behandlung (Placebo oder rtPA), NIHSS bei Einweisung und das Läsionsvolumen.

**Ergebnisse:** FLAIR-SI wurde erfolgreich in Schlaganfallläsionen von 433 Patienten bestimmt (bei 86 % der Patienten der WAKE-UP-Studie, N=503). Die mittlere relative FLAIR-SI betrug 1,06 (Standartabweichung 0,09). Wir fanden keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und FLAIR-SI in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie (mRS 0-1 nach 3 Monaten; p=0,34). Allerdings zeigte sich ein moderater, nicht-signifikanter Trend zu schlechteren Behandlungseffekten bei Patienten mit höherer FLAIR-SI in Schlaganfallarealen.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten in WAKE-UP, die nach visueller Beurteilung eines „DWI-FLAIR-Mismatch“ zur Behandlung ausgewählt wurden, fand sich kein signifikanter Einfluss einer höheren FLAIR-SI auf den Behandlungseffekt.



## Neurologische Schmerzsyndrome: von der Pathophysiologie zur Therapie

---

FV 301

### Efficacy and safety of oral prednisone as add-on therapy for the initial prophylactic treatment of episodic cluster headache: a randomised placebo-controlled, parallel study – PredCH-Study

Mark Obermann<sup>1</sup>, Steffen Nägele<sup>2</sup>, Peter Storch<sup>3</sup>, Charly Gaul<sup>4</sup>, Andreas Böger<sup>5</sup>, Torsten Kraya<sup>6</sup>, Jan-Peter Jansen<sup>7</sup>, Andreas Straube<sup>8</sup>, Tobias Freilinger<sup>9</sup>, Holger Kaube<sup>10</sup>, Tim Jürgens<sup>11</sup>, Hans-Christoph Diener<sup>2</sup>, Zaza Katsarava<sup>12</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>2</sup>, Dagny Holle-Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asklepios Kliniken Schilda, Zentrum für Neurologie, Seesen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; <sup>4</sup>Migräne- und Kopfschmerzklinik, Königstein, Deutschland; <sup>5</sup>Rot Kreuz Klinik Kassel, Kassel, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland; <sup>7</sup>Schmerzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; <sup>9</sup>Klinikum Passau, Passau, Deutschland; <sup>10</sup>Neurologie und Kopfschmerzzentrum Münchener Freiheit, München, Deutschland; <sup>11</sup>Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; <sup>12</sup>Evangelisches Krankenhaus Unna, Unna, Deutschland

**Background:** The treatment of cluster headache (CH) is difficult. Treatment with prophylactic medication should start early. Sufficient scientific evidence has only been demonstrated for the use of verapamil so far. However, its effect does usually not start before 10-14 days. Therefore, prednisone is used as additional medication to bridge these initial days and possibly terminate the current cluster episode early. The possible benefit of prednisone is based on few, mostly uncontrolled studies, and case descriptions.

**Objectives:** To investigate the efficacy and safety of 100 mg oral prednisone over five days in the early treatment of episodic CH as add-on therapy for prophylactic therapy with verapamil.

**Methods:** Multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial.

**Results:** A total of 117 patients were included. 107 patients were available for the intention-to-treat analysis (55 placebo, 52 prednisone). Prednisone showed a significant reduction in CH attacks within the first 7 days of treatment compared to placebo (prednisone 7 vs. placebo 9.5 attacks,  $p = 0.0125$ ). Relevant side effects were not observed during this time.

**Conclusion:** Prednisone reduces the CH attack rate at the beginning of an episodic CH bout and therefore can be recommended for the use as initial short-term prophylaxis.

## Reduzierte Penetranz und Resilienz: Mechanismen endogener Protektion bei neurodegenerativen Erkrankungen

FV 559

### Erkennung von Parkinson-Patienten durch hierarchisches maschinelles Lernen von einseitigen Handgelenk-Sensordaten in einem frühen Krankheitsstadium

Anna von Schumann<sup>1,2</sup>, Urban Fietzek<sup>1,2</sup>, Bernd Bischl<sup>3</sup>, Kai Bötzel<sup>1</sup>, Andres Ceballos-Baumann<sup>2,4</sup>, Franz Pfister<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; <sup>2</sup>Schön Klinik München

Schwabing, Neurologie und klinische Neurophysiologie, München, Deutschland; <sup>3</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Statistik, AG computationale Statistik, München, Deutschland; <sup>4</sup>Technische Universität München, Neurologie, München, Deutschland;

<sup>5</sup>ConnectedLife GmbH, München, Deutschland

**Hintergrund:** Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit zunehmender Inzidenz. Die Diagnose wird zumeist klinisch gestellt, konfirmatorische Tests existieren nicht. Die existierenden adjunktiven diagnostischen Untersuchungen sind teuer (z. B. nuklearmedizinische Verfahren, Mittelhirnsonographie), zeitaufwendig (z. B. Schlaflabor), ungenügend verfügbar (z. B. Hautbiopsie) oder unspezifisch (z. B. Riechtest). Für ein einfach verfügbares, günstiges, objektives und interpretierbares Verfahren zur Sicherung der Diagnose besteht ein hoher klinischer Bedarf. Die zeitnahe Diagnosesicherung in frühen Krankheitsstadien ist sinnvoll, um Patienten von ihrer Diagnose zu überzeugen, um symptomatische und möglicherweise in Zukunft auch kausale Therapien zeitnah zu beginnen, und um letztlich wirtschaftliche Ressourcen zu schonen. Machine Learning kann zur aussagekräftigen Analyse von Bewegungssensordaten eingesetzt werden. Solche Daten können z. B. durch am Körper getragene Geräte (*wearables*) erhoben werden. Die Verknüpfung einer miniaturisierten und zunehmend vernetzten Internet-of-Things (*IoT*) Sensordiagnostik mit Methoden des maschinellen Lernens bietet die Chance für eine kostengünstige und gleichzeitig hocheffektive diagnostische Methodik.

**Ziele:** Die Durchführung einer *proof-of-concept* Studie für einen datengetriebenen Diagnoseansatz mit einem hierarchischen Modell in einem frühen Krankheitsstadium der Parkinsonkrankheit

**Fragstellung:** Feststellung klinimetrischer Kenngrößen eines diagnostischen Algorithmus mittels Machine Learning und Handgelenksensordaten

**Methoden:** Wir erfassten 3D-Akzelerometerdaten von N=25 Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (Krankheitsdauer <2 Jahre), sowie bei N=25 Kontrollen. Die Aufzeichnungen erfolgten mit einem Microsoft Band 2, das Bewegungen des Armes mit einer Sampling Rate von 62,5 Hz bei freier Beweglichkeit der Probanden (*free living setting*) aufzeichnete. Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch einen Experten anhand der UK BB Diagnosekriterien. Die Sensordaten wurden präprozessiert und in ein hierarchisches Modell gefügt, das (i) mithilfe eines Aktivitäts-Layers einer Vorstudie die Aktivität „Gehen“ erkannte und (ii) die Daten dieser Gangepisoden in einem Diagnose-Layer mittels Random-Forest Modellen klassifizierte. Die Ergebnisse wurden mittels 5-facher Cross-Validierung bestätigt.

**Ergebnisse:** Die Parkinsongruppe umfasste 12 Männer und 13 Frauen, das mittlere Alter war 70,5 Jahre, die mediane Hoehn & Yahr Stadieneinteilung war 2. Die gesunden Kontrollprobanden waren im Mittel 64 Jahre alt (7 Männer und 18 Frauen). Der Algorithmus klassifizierte 22 der 25 Parkinsonpatienten als positiv, und 21 der 25 Gesunden als negativ. Die Spezifität lag bei 0,85, die Sensitivität bei 0,84. Der positive Vorhersagewert war 0,88, der negative Vorhersagewert war 0,84. Die Genauigkeit (*accuracy*) lag bei 0,86.

**Schlussfolgerungen:** Wir zeigen die Machbarkeit einer diagnostischen Erkennung der Parkinsonkrankheit anhand der Auswertung von Handgelenksensordaten, die in einem freien Setting erfasst und mit einem hierarchischen Modell analysiert wurden. Die diagnostische Genauigkeit (*accuracy*) liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie weitaus aufwendigere Untersuchungen. Weitere methodische Verbesserungen und größere Datensätze lassen eine Steigerung der Genauigkeit der Methode erwarten. Die Ergebnisse sind vielversprechend und sollten in weiteren Kohorten mit optimierten Modellen validiert werden.

FV 616

## Evaluation von Gangparameter-Schwellenwerten zur Unterscheidung von idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen mittels klinisch-apparativer Ganganalyse

Ken Möhwald<sup>1,2</sup>, Julian Decker<sup>3</sup>, Max Wuehr<sup>2</sup>, Roman Schniepp<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland;

<sup>2</sup>Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, DSGZ, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland; <sup>3</sup>Schön Klinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland

**Hintergrund:** Die hypokinetische Gangstörung bei Parkinson-Syndromen ist charakterisiert durch ein kleinschrittig-verlangsamtes Gangmuster mit verlängerten Doppelstandphasen. Häufig kommt es zu Stürzen und zu Freezing-Phänomenen. Idiopathische Parkinson-Syndrome (IPS) weisen meist eine Asymmetrie der Arm- und Beinbewegungen auf. Atypische Parkinson-Syndrome (APS) wie z. B. Multisystematrophie, progressive supranukleäre Parese, kortikobasale Degeneration oder Lewy-Body-Demenz zeigen zusätzliche Symptome und haben im Vergleich zu idiopathischen Parkinson-Syndromen eine schlechtere Prognose sowie ein limitiertes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Die Unterscheidung von IPS und APS anhand der klinischen Ganganalyse kann schwierig sein.

**Fragstellung und Ziele:** Das Ziel dieser Studie ist die Bestimmung von Gangparameter-Schwellenwerten zur Unterscheidung von IPS und APS mittels klinisch-apparativer Ganganalyse.

**Methoden:** Patienten mit klinisch gesichertem IPS und APS wurden in die Studie aufgenommen mit Durchführung einer klinisch-apparativen Gangmessung durch eine 6,7 m lange drucksensitive GAITRite®-Matte. Die Patienten führten acht verschiedene Gangkonditionen nach dem Münchner Gangparadigma durch (selbst gewählte/langsame/schnelle Ganggeschwindigkeit, Kopfreklination, Augenschluss, „serial sevens“/semantischer/motorischer Dual Task) mit gleichzeitiger Erfassung von spatiotemporalen Gangparametern. Eine binäre logistische Regression (BLR) und „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Analyse wurde durchgeführt um die „area under the curve“ (AUC) zu evaluieren mit Gewichtung der Sensitivität und Spezifität im Rahmen einer inversen BLR zur Bestimmung des Schwellenwertes. Die statistische Analyse erfolgte über R und MATLAB®.

**Ergebnisse:** In der vorläufigen Analyse wurden 68 IPS (Durchschnittsalter 70,6 Jahre) mit 208 APS-Patienten (Durchschnittsalter 69,6 Jahre) verglichen mit folgendem Ergebnis nach Evaluation der AUC: Das Hauptmerkmal zur Unterscheidung der Patienten war eine vergrößerte Spurbreite in APS in allen Gangkonditionen (u. a. im selbst gewählten Gehen 12,5 cm, 0,56, 0,78 | Augenschluss 13,8 cm, 0,63, 0,64 | semantischer Dual Task 13,9 cm, 0,59, 0,71). Zudem waren im semantischen Dual Task bei APS sowohl die Doppelstandphasen als auch die Standphasen verlängert (30,2 %, 0,61, 0,52 | 65,3 %, 0,59, 0,51) und die Schwungphasen reduziert (35,2 %, 0,64, 0,46). Die Evaluation weiterer Gangparameter und -konditionen zeigte keine konsistenten Veränderungen.

**Schlussfolgerungen:** Im Rahmen unserer systematischen Studie wurden Gangparameter-Schwellenwerte bestimmt, die die Unterscheidung von IPS und APS anhand des Gangmusters unterstützt. APS-Patienten zeigten in allen Gangbedingungen einen breitbasigeren Gang im Vergleich zu IPS-Patienten. Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Gangzyklusphasen während der semantischen Dual Task Kondition. Auch wenn APS eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen mit Affektion unterschiedlicher Hirnregionen, des Okulomotorsystems oder des autonomen Nervensystems umfasst, konnten wenige klare Gangparameter identifiziert werden. Zukünftig könnte dieser Ansatz dazu beitragen, weitere Schwellenwerte für die Untergruppen der APS zu etablieren.

## Symposium der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie: Aktuelles zu Biomarkern in der Labordiagnostik

FV 481

### Assoziation von Kappa-freien Leichtketten mit der intrathekalen polyspezifischen antiviralen Immunantwort bei der Multiplen Sklerose

André Huss<sup>1</sup>, Fatemeh Mojib-Yezdani<sup>1</sup>, Franziska Bachhuber<sup>1</sup>, Tanja Fangerau<sup>1</sup>, Jan Lewerenz<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>1</sup>, Hayrettin Tumanli<sup>1,2</sup>, Makbule Senel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Schwendi, Deutschland

**Hintergrund:** Bei der Multiplen Sklerose (MS) lässt sich eine intrathekale IgG Synthese anhand von Oligoklonalen Banden (OKBs), Kappa (κ-) und Lambda (λ-) freien Leichtketten (FLC) oder der polyspezifische B-Lymphozytenreaktion auf neurotrope Viren wie Masern (M), Röteln (R) und Varicella Zoster (Z), die so genannte MRZ-Reaktion nachweisen, wobei Letzterer der bisher spezifischste neurochemische Marker für die MS ist.

**Ziele und Fragestellung:** Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob eine Assoziation von κ- und λ-FLC mit der MRZ-Reaktion bei der MS besteht. Dies könnte das Verständnis über die bisher nicht ganz verstandene pathogenetische Rolle der MRZ-Reaktion bei der MS erweitern.

**Methoden:** κ- und λ-FLCs, MRZ-Reaktion, OKBs und weitere Liquor-Routineparameter (Albumin, Gesamt IgG, IgG index, intrathekale IgG Synthese nach Reiber und Zellzahl) wurden bei 65 MS-Patienten bestimmt.

**Ergebnisse:** OKBs wurden bei 97 % der MS-Patienten nachgewiesen, eine intrathekale IgG-Synthese nach Reiber war bei 57 % nachweisbar, ein erhöhter IgG-Index (>0,7) bei 66 % und eine positive MRZ-Reaktion bei 45 %. Alle untersuchten κ-Werte (CSF κFLC, CSF-Serum-Quotient von κFLCs (QκFLC) und κFLC-Index (κFLC/QAlb)) waren bei Patienten mit positiver MRZ-Reaktion signifikant höher als bei MRZ-negativen MS-Patienten. Im Gegensatz dazu zeigten die λ-Werte keine signifikanten Unterschiede.

**Schlussfolgerungen:** Aufgrund der bekannten diagnostischen Sensitivität und dem prognostischen Wert von κFLC bei der MS und der Assoziation von κFLC mit der für die MS-Diagnose sehr spezifischen MRZ-Reaktion, eignet sich κFLC als informativer und quantitativer Indikator der B-Zell-Reaktion bei MS-Patienten.

FV 614

### Die diagnostische Bedeutung isolierter oligoklonaler Banden und einer positiven MRZ-Reaktion im Liquor im höheren Lebensalter

Felix Brauchle<sup>1</sup>, Makbule Senel<sup>1</sup>, Jan Lewerenz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Uniklinik der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU), Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** In der Liquordiagnostik gilt die simultane intrathekale Synthese von Antikörpern gegen zumindest zwei der Erreger der Masern, der Röteln und/oder des Zosters (MRZ-Reaktion), als Beweis einer chronisch-autoimmunologischen Entzündungsreaktion und als noch spezifischer für die Multiple Sklerose (MS), einer häufigen neuroimmunologischen Erkrankung des jüngeren Lebensalters, als der Nachweis isolierter oligoklonaler Banden im Liquor. Da zur Stellung einer MS-Diagnose andere Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen, ist es wichtig, die anderen ebenfalls mit einer positiven MRZ-Reaktion assoziierten Krankheitsbilder zu definieren.

**Ziele:** Ziel des Projektes war es, durch Wahl eines für die MS ungewöhnlichen Patientenalters (≥ 50 Jahre), Patienten mit einer positiven MRZ-Reaktion, die eben keine MS hatten, zu identifizieren und charakterisieren.

**Fragestellung:** Welche Erkrankungen müssen bei positiven MRZ-Reaktionen im Liquorbefund in Betracht gezogen werden und welche klinischen, liquoranalytischen und bildgebenden Auffälligkeiten zeigen sich bei diesen Patienten?

**Methoden:** Es wurden retrospektiv Patienten  $\geq 50$  Jahre, deren Liquoruntersuchung in den Jahren 2007 bis 2017 isolierte oligoklonale Banden und eine positive MRZ-Reaktion ergeben hatte, hinsichtlich des Vorliegens einer MS oder MS-ähnlichen Erkrankung (RIS, CIS) oder einer nicht MS entsprechenden Erkrankung analysiert.

**Ergebnisse:** Von 758 Patienten  $\geq 50$  Jahre mit isolierten oligoklonalen Banden im Liquor war bei 415 (55 %) eine MRZ-Reaktion bestimmt worden, die in 76 Fällen (18 %) positiv war. Die Überprüfung der aktuellen MS-Diagnosekriterien als auch der für ein klinisch oder radiologisch isoliertes Syndrom ergab, dass bei 25 Patienten (33 %) keine Erkrankung des MS-Spektrums diagnostiziert werden konnte. Mehr als ein Drittel (36 %) dieser 25 Nicht-MS-Spektrum-Patienten zeigte chronisch-progrediente auf das zentrale Nervensystem (ZNS) zu beziehende Symptome. Halb so viele Patienten (16 %) zeigten neuropathisch bzw. radikulitisch aufzufassende Symptome. Ein Viertel der 25 Patienten (24 %) zeigte eine Kombination aus beidem. 12 % zeigten zerebrale Ischämien, sodass in Zusammenhang mit dem Liquorbefund eine Vaskulitis mit ZNS-Beteiligung diagnostiziert wurde. Weitere 12 % konnten keiner dieser Gruppen zugeordnet werden, sodass die positive MRZ-Reaktion nicht mit den zur Lumbalpunktion führenden Beschwerden in Zusammenhang stand und somit einen Zufallsbefund darstellte. Im Vergleich zu Patienten des MS-Spektrums zeigten die 25 Patienten des Nicht-MS-Spektrums häufiger eine anderweitige Autoimmunerkrankung (28 % vs. 8 %, exakter Fisher-Test,  $p=0,034$ ). Die MRT-Bildgebung zeigte bei 49 % der MS-Spektrum-Patienten entzündliche T2-Läsionen in drei oder allen der vier Prädilektionsstellen für MS-Läsionen (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal). Keine der Nicht-MS-Spektrum-Patienten zeigte T2-Läsionen in mehr als zwei dieser ZNS-Regionen. MS-Spektrum-Patienten unterschieden sich von Patienten, die nicht dem MS-Spektrum zugeordnet werden konnten, durch höhere Liquorzellzahlen (2 vs. 1/ $\mu$ l, Median, Mann-Whitney-Test,  $p<0,03$ ), häufigere (69 % vs. 28 %, Chi-Quadrat-Test,  $p<0,001$ ) sowie höhere (2,0 vs. 1,4, Median, Mann-Whitney-Test,  $p<0,0001$ ) quantitative intrathekale IgG-Synthese und höhere quantitative intrathekale IgM-Synthese (1,2 vs. 0,7, Median, Mann-Whitney-Test,  $p<0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Trotz der hohen Spezifität der MRZ-Reaktion sollten gerade bei Patienten im höheren Lebensalter weitere Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Diese sind bisher schlecht definiert, sind aber zumeist chronische Autoimmunerkrankungen des ZNS und/oder PNS, z. T. mit Zeichen einer Vaskulitis. Klinisch ähneln diese häufig einer primär chronisch-progredienten MS, was die klinische Differenzierung meist erschwert. Liquoranalytisch zeichnen sich die Nicht-MS-Erkrankungen durch geringfügigere entzündliche Liquorveränderungen aus.

## Symposium der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen

FV 554

### Präzise Motor-State-Erkennung im klinischen Setting mittels maschinellen Lernens und Bewegungssensoren

Urban Fietzek<sup>1,2</sup>, Josefa Bemetz<sup>1,2</sup>, Kamer Yukse<sup>3</sup>, Jann Goschenhofer<sup>4</sup>, Janek Thomas<sup>4</sup>, Bernd Bischl<sup>4</sup>, Kai Bötzel<sup>1</sup>, Andres Ceballos-Baumann<sup>2,5</sup>, Franz Pfister<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; <sup>2</sup>Schön Klinik München Schwabing, Neurologie und klinische Neurophysiologie, München, Deutschland; <sup>3</sup>ConnectedLife GmbH, München, Deutschland; <sup>4</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Statistik, AG computationale Statistik, München, Deutschland; <sup>5</sup>Technische Universität München, Neurologie, München, Deutschland

**Hintergrund:** Klinische Entscheidungen für Menschen mit fluktuierender Parkinsonerkrankung wie beispielsweise zum Einsatz Ressourcen-intensiver Verfahren wie DBS oder Pumpentherapie werden eher auf der Grundlage des Motor State (OFF/ON/ON+) getroffen als auf der Analyse einzelner motorischer Symptome. Eine kontinuierliche und hochaufgelöste automatisierte Erfassung und damit Quantifizierung des Motor States ist bislang nicht realisiert. Durch maschinelles Lernen ausgewertete Sensordaten ermöglichen eine nahtlose und unauffällige Registrierung der Bewegungen des Patienten in einem unüberwachten Umfeld. In Vorarbeiten haben wir gezeigt, dass supervidierte Neuronale Netze den Motor State mit einer minutengenauen Auflösung beschreiben können.

**Ziele:** Unser Forschungsziel ist die objektive Erkennung des Motor State über mehrere Tage mit einminütiger zeitlicher und 9-stufiger Schwereauflösung (PD9) anhand von Handgelenksensordaten.

**Fragestellung:** Verbessert ein teil-supervidierter Ansatz die Präzision der Motor State Erkennung und liefert so validere Motor State Tagesprofile von Parkinsonpatienten?

**Methoden:** Die Studie wurde mit Parkinsonpatienten der Schön Klinik München Schwabing durchgeführt und von der Ethikkommission der TU München begutachtet. Die gezeigten Daten stammen von drei Kohorten mit N=28, N=15 und N=100 Parkinsonpatienten sowie N=46 gesunden Kontrollen, die alle einen Handgelenksensor über mehrere Stunden trugen. Ein Teil der Patienten wurde jede Minute auf einer neunstufigen Skala (PD9) beurteilt (*gelabelled*). Als Sensoren nutzen wir das Microsoft Band 2 (Speicherung der Daten in einem mitgeführten Smartphone) sowie den Shimmer Device (Speicherung der Daten auf Speichermedium am Sensor). Wir setzten sowohl supervidierte wie teil-supervidierte Lernmodelle ein, um einminütige 3D-Akzelerometerdatensequenzen zu klassifizieren, bzw. zu regressieren. Die Validierung erfolgt mit der Leave-One-Subject-Out Prozedur. Als Qualitätsmass reportieren wir die balanzierte Genauigkeit für eine Vorhersage von +/- 1 (*relaxed balanced accuracy*) der PD9-Skala.

**Ergebnisse:** Die Erfassung der Daten gestaltete sich als komplikationslos und wurde von den Patienten vorbehaltlos akzeptiert. Die Datenqualität war gut, so dass wir unterschiedliche maschinelle Lernmethoden implementieren konnten. Neuronale Netze zeigten sich als die wirkungsvollste Methode für die Aufgabe. Die balanzierte Genauigkeit, bei der die zufällige Richtigerkennung korrigiert ist, lag bei 0,69. Durch teil-supervidierte Verfahren konnte dieser Wert um weitere 10 % auf 0,76 verbessert werden. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Reliabilität der Beurteilung durch Bewegungsstörungsexperten und entspricht einer substantiellen Übereinstimmung.

**Schlussfolgerungen:** Wir zeigen die Implementierung aktueller Verfahren des maschinellen Lernens für Handgelenksensordaten von Parkinsonpatienten. Diese erlaubt es, hochrelevante Informationen über den klinischen Zustand der Patienten automatisiert zu erlangen. Wir können den Motor State über Tage objektiv mit hoher zeitlicher und überlegener neunstufiger Symptomauflösung erkennen. Wir zeigen, dass die Daten unterschiedlicher Devices genutzt werden können. Der Algorithmus ist generalisierend, d. h. es können auch Tagesprofile aus unsupervidierten Datensätzen erzeugt werden. Optimale Ergebnisse wurden dabei durch eine Kombination von supervidierten und teil-supervidierten Ansätzen erreicht. Obgleich weitere Forschung für die Methode notwendig ist, glauben wir schon jetzt, dass diese Technologie das Potenzial hat, die klinische Praxis zu transformieren, da sie eine objektive Messung der Parkinsonschwere in hoher Granularität ermöglicht.

## Freie Vorträge

### Altern und demenzielle Erkrankungen

FV 30

#### Ist der Normaldruckhydrozephalus eine klinische Entität? – eine monozentrische Analyse

Tim Lipka<sup>1</sup>, Katharina Müller-Schmitz<sup>1</sup>, Natalia Krasavina-Loka<sup>1</sup>, Tugba Yardimci<sup>1</sup>, Aschwin Kolman<sup>1</sup>, Sabine Robbers<sup>1</sup>, Diamandis Toutzaris<sup>1</sup>, Til Menge<sup>1</sup>, Milenko Kujovic<sup>1</sup>, Rüdiger Seitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LVR-Klinikum Düsseldorf, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Der Normaldruckhydrozephalus (NPH) wurde nach Erstbeschreibung durch Hakim and Adams (1965) als klinisches Syndrom mit Urininkontinenz, Gangstörung und kognitiver Beeinträchtigung bei normalem Liquorerdru ck bekannt. In jüngerer Zeit wurde der NPH als eigenständige Erkrankung aber in Frage gestellt (Espay et al., 2017, Santangelo et al., 2017). Mögliche Differenzialdiagnosen sind die Alzheimer Krankheit (Ventrikelvergrößerung bei Hirnatrophie), das Parkinson-Syndrom (Gangstörung) und die Subkortikale arteriosklerotische Angiopathie (mikroangiopathische Leukenzephalopathie). Die Gangverbesserung nach Ablassen von ca. 50 ml Liquor (TAP-Test) gilt als diagnostisch sicher und prädiktiv für den Behandlungserfolg mit einem ventrikuloperitonealen oder ventrikulocavalen Shunt.

**Fragstellung:** Wir untersuchten die Hypothese, ob Patienten mit NPH und pathologischen Destruktionsmarkern im Liquor (beta-Amyloid, Tau und Phospho-Tau) sich im TAP-Test anders verhalten als Patienten mit NPH und normalen Destruktionsmarkern im Liquor.

**Methoden:** 64 konsekutive Patienten der Jahre 2016-2018, die auf Grund der typischen Klinik und einem korrespondierenden MRT-Befund zum TAP-Test aufgenommen wurden, wurden vor und 24 Stunden nach Ablassen von ca. 50 ml Liquor neuropsychologisch hinsichtlich der verbalen und räumlichen Gedächtnisleistungen, der Reaktionsgeschwindigkeit und der visuell-räumlichen Organisations- und Integrationsfähigkeit mit dem Mosaik-Test, Merkspanne und Blockspanne (WMS-R, dem Uhren-Test) getestet. Von physiotherapeutischer Seite erfolgte eine quantitative Ganganalyse mit dem De Morton Mobilitätsindex (DEMMI-Test), 10 Meter Walking Test (10MWT) und dem Time-up-and-Go-Test (TUG). Bei dem 10MWT und TUG wurden auch Double-Task-Varianten (10MWT-DT und TUG-DT) gemessen. Außerdem wurden im Liquor die Demenzparameter S100-Protein, Neuronenspezifische Enolase (NSE),  $\beta$ -Amyloid, Tau-Protein und Phospho-Tau bestimmt. Die Datenanalyse erfolgte mit einer ANOVA und einer multiplen linearen Regressionsanalyse.

**Ergebnisse:** 28 Patienten wiesen pathologische Werte für beta-Amyloid, Tau und Phospho-Tau im Liquor auf. Diese Marker waren signifikant ( $p < 0,0001$ ) gegenüber denen bei den übrigen 36 Patienten verändert, während das Gesamtlíquoreiweiß und die Werte für NSE und S100 sich nicht zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Die Patienten mit pathologischen Destruktionsmarkern zeigten Alzheimer-typische neuropsychologische Beeinträchtigungen (Mosaik-Test:  $p=0,047$ ), Block-Spanne ( $p=0,043$ ) und eine herabgesetzte Gehstrecke im DEMMI-Test ( $p=0,035$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne pathologische Destruktionsmarker. Nach dem TAP-Test zeigten die Patienten mit pathologischen Destruktionsmarkern signifikante Verbesserungen in den neuropsychologischen Testdomänen und den Gangtestungen, während die Patienten ohne pathologische Destruktionsmarker keine Leistungsverbesserung nach dem TAP-Test aufwiesen. Die Regressionsanalyse ergab, dass eine positive Alzheimer-Marker-Konstellation im Liquor eine Vorhersage von Verbesserungen der visuell-räumlichen Organisation (Uhrentest;  $p=0,009$ ), der Reaktionsbereitschaft ohne Hinweis (TAP, Alertness;  $p=0,055$ ) und dem TUG ( $p=0,008$ ) nach Liquorablass hatte.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse sprechen für ein überzufälliges Zusammentreffen von Alzheimer Krankheit und NPH-Symptomatik sowohl bezüglich Gangstörung (TUG, TUG-DT) als auch neuropsychologischer Tests (Uhren-Test, intrinsische Alertness). Demgegenüber hat nicht jeder Patient mit Alzheimer Krankheit einen neurodegenerativen NPH, denn eine randomisierte kontrollierte Studie bezüglich der Wirksamkeit eines ventrikuloperitonealen Shunts in Patienten mit Alzheimer Krankheit wurde wegen mangelnder Wirksamkeit aber erhöhtem prozeduralen Risiko vorzeitig beendet (Silverberg et al., 2008). Unsere Ergebnisse unterstützen die kürzlich vorgeschlagene Dichotomie von relativ häufigem, neurodegenerativen NPH in Abgrenzung von dem seltenen ideopathischen NPH (Espay et al., 2017).

FV 121

## Real space navigation testing differentiates between amyloid-positive and -negative amnesic mild cognitive impairment

Florian Schöberl<sup>1</sup>, Cauchy Pradhan<sup>2</sup>, Stephanie Irving<sup>2</sup>, Katharina Bürger<sup>3</sup>, Robert Pernecky<sup>4</sup>, Matthias Brendel<sup>5</sup>, Erich Schneider<sup>6</sup>, Klaus Jahn<sup>7</sup>, Thomas Brandt<sup>8</sup>, Marianne Dieterich<sup>2</sup>, Andreas Zwergal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Standort Großhadern, München, Deutschland; <sup>2</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; <sup>3</sup>Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, München, Deutschland; <sup>4</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, München, Deutschland; <sup>5</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland; <sup>6</sup>Brandenburgische Technische Universität, Medizinische Informationssysteme, Senftenberg, Deutschland; <sup>7</sup>Schön Klinik, Klinik für Neurologie Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland; <sup>8</sup>Ludwig Maximilians Universität München, Deutsches Schwindel- u. Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland

**Background:** Deficits in spatial memory and orientation appear early in the course of the Alzheimer's disease continuum. Aims: To distinguish between patients with amyloid-positive (A+) and -negative (A-) amnesic mild cognitive impairment (aMCI) by simultaneously investigating navigation performance, visual exploration behaviour, and brain activations during a real-space navigation paradigm.

**Objective:** Can a validated real space navigation test discriminate amyloid-positive (A+) and -negative (A-) amnesic mild cognitive impairment (aMCI) more precisely than memory-based standard neuropsychology (i.e. CERAD)?

**Methods:** Twenty-one aMCI patients were grouped into A+ (n=11) and A- cases by amyloid-PET imaging and amyloid CSF levels and compared to 15 healthy controls. Neuropsychological deficits were quantified by using the CERAD-plus cognitive battery. All subjects performed a navigation task, in which they had to find items in a realistic spatial environment and had to apply ego- and allocentric route planning strategies. [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose was injected at the start to detect navigation-induced brain activations. Subjects wore a gaze-controlled, head-fixed camera that recorded their visual exploration behaviour.

**Results:** A+ patients performed worse during ego- and allocentric navigation compared to A- patients and controls (p<0.001). Both aMCI subgroups used fewer short cuts, moved more slowly, and stayed longer at crossings. Word-list learning, figural learning, and trail-making tests did not differ in A+/A- subgroups. A+ patients showed a reduced activation of the right hippocampus, retrosplenial and parietal cortex during navigation compared to A- patients (p<0.005). Both groups used more search saccades (p<0.001) and fixations (p<0.05) during visual exploration of the environment than controls.

**Conclusions:** Amyloid-positive aMCI patients perform worse than amyloid-negative aMCI patients in ego- and allocentric route planning because of a more widespread affection of their cerebral navigation network. Navigation testing may identify aMCI patients with Alzheimer's disease pathology more accurately than memory-based neuropsychological testing.

FV 282

## DemTect Eye+Ear – ein kognitives Screening-Verfahren für Menschen mit Hör- und Seheinschränkungen

Isabel Brünecke<sup>1</sup>, Theano Mavrou<sup>1</sup>, Madlaina Kaupp<sup>1</sup>, Elke Kalbe<sup>2</sup>, Josef Kessler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie & Gender Studies, Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Altern führt nicht notwendigerweise aber oft zu substanziellen Einschränkungen der Seh- und Hörfähigkeit. Aufgrund dieser sensorischen Einschränkungen sind seh- und hörbasierte kognitive Screening-Verfahren wie der DemTect<sup>®</sup>, MoCA oder MMST nur eingeschränkt im Kontext einer Demenzdiagnostik verwendbar und können zu einer Pathologisierung von Menschen mit sensorischen Einschränkungen führen.

**Ziele:** Mit dem DemTect<sup>Eye+Ear</sup> soll eine Adaptation und Modifikation des etablierten DemTect<sup>®</sup> vorgenommen werden, sodass Menschen mit Seh- und Höreinschränkungen bei kognitiven Testungen keine Nachteile widerfahren.



**Fragestellung:** Kann der DemTect<sup>A</sup> so modifiziert werden, dass er auch bei seh- und hörgeschädigten Menschen durchgeführt werden kann? Wie müssen die Rohwerte des DemTect<sup>Eye+Ear</sup> transformiert werden, um mit dem DemTect<sup>A</sup> kompatibel zu sein? Ist die Machbarkeit (feasibility) gegeben?

**Methoden:** Beim DemTect<sup>Eye+Ear</sup> handelt es sich um zwei Abwandlungen des DemTect<sup>A</sup>. Bei der DemTect<sup>Eye</sup>-Variante musste lediglich der Subtest „Zahlentranskodierung“ ersetzt werden, bei der DemTect<sup>Ear</sup>-Variante erfolgten die Instruktionen und die Abfragen schriftlich. Die Probanden der jeweiligen Testformen wurden noch ergänzend mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht, die mit sensorischen Einschränkungen durchführbar wäre.

In Tabelle 1 sind die demographischen Variablen der Probanden aufgeführt. In dieser Phase des Projekts wurden ausschließlich sensorisch nicht eingeschränkte Kontrollprobanden untersucht.

	DemTect <sup>A</sup>	DemTect <sup>Eye</sup>	DemTect <sup>Ear</sup>
Anzahl (N)	339	418	263
Geschlecht	m: 116 w: 203 N.A.: 20	m: 179 w: 239	m: 96 w: 167
Alter (in Jahren)	64.81 (SD = 11.17)	61.53 (SD = 9.83)	60.23 (SD = 8.61)
Schulbildung			
£ 12 Jahre	220		161
> 12 Jahre	77	198	100
fehlend	42	220	1

Tabelle 1. Demographische Daten der einzelnen DemTect-Varianten

**Ergebnisse:** In Tabelle 2 sind die Rohwerte der Subtests der verschiedenen DemTect-Varianten aufgeführt. Bedingt durch die unterschiedlichen Darbietungs- und Abfragemodi ist eine Parallelität der Rohwerte naturgemäß nicht gegeben. Einfache Varianzanalysen zeigten hochsignifikante Gruppenunterschiede ( $p < .001$ ). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Tests zeigten lediglich beim Subtest „Zahlenfolge“ keinen signifikanten Unterschied zwischen der DemTect<sup>A</sup>- und der DemTect<sup>Eye</sup>-Gruppe ( $p = .106$ ). Anders bei der Zahlentranskodierungsaufgabe: da eine akustische Version nicht möglich ist, wurden drei Varianten erprobt: Zahlen-Buchstaben-Wechsel (1A2B3...); Zahlen-Zahlen-zerlegen (74; 7 3; 72; 7 1; ...) und Größer-Kleiner-Zahlenvergleich (721 > 699). Bei der derzeitigen Datenlage wird das Zahlen-Zahlen-zerlegen favorisiert. Eine nachfolgende Transformation der Rohwerte, die sich an der Punktevergabe des DemTect<sup>A</sup> orientierte, zeigte varianzanalytisch nun keine Gruppenunterschiede mehr.

20 Menschen mit deutlicher Höreinschränkung und 20 Menschen mit deutlichen Seheinschränkungen konnten die jeweiligen Tests problemlos durchführen (feasibility).

	DemTect <sup>A</sup>	DemTect <sup>Eye</sup>	DemTect <sup>Ear</sup>
Wortliste	12.56 (2.83)	13.46 (2.88)	14.60 (2.97)
Zahlentranskodierung	3.71 (.62)	1) 21.14 (5.77) 2) 22.04 (6.23) 3) 3.93 (.35)	3.68 (.62)
Supermarkt	22.90 (6.19)	26.33 (5.20)	15.26 (3.85)
Zahlenfolge	4.63 (1.04)	4.80 (1.09)	5.33 (1.13)
Verzögerter Abruf	5.18 (2.48)	5.94 (2.22)	6.70 (2.24)
Gesamt	49.62 (9.90)	101.53 (22.93)	45.54 (8.12)

Tabelle 2. Mittelwert und Standardabweichungen der einzelnen Subtests

**Schlussfolgerungen:** Es ist möglich den ursprünglichen DemTect<sup>A</sup> so zu modifizieren, dass er ohne visuellen (DemTect<sup>Eye</sup>) und akustischen Input (DemTect<sup>Ear</sup>) durchgeführt werden kann. Die Punktwertverteilung für die Rohwerte der Adaptation, die den Transformationsregeln des DemTect<sup>A</sup> folgte, war varianzanalytisch nicht mehr unterschiedlich. Auch mit den neuen DemTect-Varianten konnte eine Punkteaufteilung von 0-8 „Demenzverdacht“, 9-12 „leichte kognitive Beeinträchtigung“ und 13-18 „altersgemäße Leistung“ erreicht werden.

FV 414

## Der Astrozyten-Marker GFAP ist erhöht im Serum von Alzheimer-Patienten und korreliert mit der kognitiven Beeinträchtigung

Patrick Öckl<sup>1</sup>, Steffen Halbgebauer<sup>1</sup>, Sarah Anderl-Straub<sup>1</sup>, Petra Steinacker<sup>1</sup>, Hermann Neugebauer<sup>1</sup>, Christine A.F. von Arnim<sup>1</sup>, Janine Diehl-Schmid<sup>2</sup>, Timo Grimmer<sup>2</sup>, Johannes Kornhuber<sup>3</sup>, Piotr Lewczuk<sup>3</sup>, Adrian Danek<sup>4</sup>, Albert C. Ludolph<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Technische Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Erlangen and Friedrich-Alexander-Universität of Erlangen-Nürnberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland; <sup>4</sup>LMU München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland

**Hintergrund:** Zuverlässige Biomarker im Blut für die Diagnose der Alzheimer Erkrankung sind bisher nicht verfügbar. Die Biomarkerbestimmung im Blut ist für Patienten jedoch angenehmer und auch kostengünstiger als die Liquordiagnostik.

**Ziele:** Untersuchung des Astrozyten-Markers GFAP im Blutserum und Liquor von Patienten mit der Alzheimer Erkrankung und anderen Demenzen, die in der Differenzialdiagnose bedeutend sind.

**Fragestellung:** Ist GFAP im Serum und/oder Liquor ein geeigneter Biomarker für die (Differenzial-) Diagnose der Alzheimer Erkrankung?

**Methoden:** Die GFAP-Konzentration wurde mit Simoa (Serum) und ELISA (Liquor) in Patienten mit der Alzheimer Erkrankung (n=28), Frontotemporaler Demenz (behavioural variant, bvFTD, n=35), Parkinson Erkrankung (n=11), Lewy-Körperchen Demenz/Parkinson Demenz (DLB/PDD, n=19) und nicht-neurodegenerativen Kontrollpatienten (n=34) gemessen.

**Ergebnisse:** Die Konzentration von GFAP im Serum war signifikant erhöht bei Alzheimer Patienten (Median 366pg/mL, IQR 294-537pg/mL) und DLB/PDD Patienten (Median 343pg/mL, IQR 234-539pg/mL) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median 157pg/mL, IQR 126-218pg/mL), bvFTD Patienten (Median 211pg/mL, IQR 166-263pg/mL) und Parkinson Patienten (Median 186pg/mL, IQR 115-225pg/mL) ( $p < 0,0001$ ) und korrelierte mit dem MMSE Score ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,001$ ). Die Konzentration von GFAP im Liquor war bei allen neurodegenerativen Erkrankungen signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ). Die diagnostische Sensitivität und Spezifität von GFAP im Serum für Alzheimer Patienten versus Kontrollpatienten war 77 % und 93 % (area under the curve, AUC 0,91) und 89 % und 79 % versus bvFTD (AUC 0,85).

**Schlussfolgerungen:** Unsere Daten zeigen, dass die GFAP-Konzentration im Serum die diagnostische Stärke hat, als Liquor-unabhängiger Biomarker zur Unterscheidung von Alzheimer Patienten von Kontrollpatienten und insbesondere von bvFTD-Patienten genutzt zu werden. Die Korrelation von GFAP im Serum mit der kognitiven Beeinträchtigung könnte als ein Verlaufsmarker in klinischen Studien hilfreich sein. Nachweisverfahren für GFAP sind bereits kommerziell erhältlich, wodurch eine schnelle Implementierung in die klinische Routine möglich wäre.

FV 541

## Role of aging in the development of vascular bagging and white matter lesions

Deniz Yilmazer-Hanke<sup>1</sup>, Sarah Chamas<sup>1</sup>, Lubin Fang<sup>1</sup>, Kelly Del Tredici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Sektion Klinische Neuroanatomie, Neurologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Zerebrale Mikroangiopathien, auch Small Vessel Disease (SVD) genannt, führen häufig in der weißen Substanz der Hemisphären zu Marklagerläsionen (white matter lesions, WML), die periventrikulär oder im tiefen Marklager liegen können. Die WML sind mit einem erhöhten Risiko von Demenz, Störungen in exekutiven Funktionen, Gangstörungen und Schlaganfall assoziiert. Kürzlich haben wir bei Patienten mit SVD im Marklager Gefäßtaschen um die Mikrogefäße entdeckt, die von Kollagen IV-positiven Membranen gebildet werden (Abb. 1). Diese Gefäßtaschen sind mit Plasma-proteinen gefüllt, was auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bei SVD hinweist.

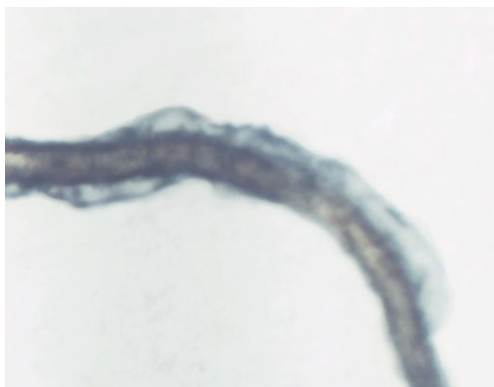
**Ziele:** Da das Altern als ein Risikofaktor für die Entstehung der WML betrachtet wird, war das Ziel der gegenwärtigen Studie die Untersuchung der Gefäßtaschen im Marklager in verschiedenen Altersgruppen.

**Fragestellung:** Unsere Arbeitshypothese war, dass Gefäßtaschen in Folge eines chronischen altersabhängigen Prozesses entstehen und deswegen ihre Häufigkeit und Ausprägung im Alter zunimmt.

**Methoden:** In dieser Studie wurden die Gefäßtaschen in dicken Hemisphärenschnitten mit immunohistochemischer Doppelmarkierung untersucht, um simultan die endotheliale Glycocalyx und Kollagen IV-positive Basalmembran bzw. ihre Verdickung und Spaltung zu untersuchen.

**Ergebnisse:** Geringfügig ausgeprägte Gefäßtaschen waren bei einer nicht-vorselektionierten Autopsiekohorte im frontoparietalen Marklager von vielen Individuen zu finden. Nichtsdestotrotz war die Weite und Ausdehnung der Gefäßtaschen im Marklager der Hemisphären von SVD-Patienten mit WML deutlich ausgeprägter. Allerdings war das Vorkommen der Gefäßtaschen auch bei diesen Patienten nicht auf die WML beschränkt. Gleichzeitig war bei SVD-Patienten mit WML die Ausprägung der Gefäßtaschen in den normal-aussehenden, frontoparietalen Marklagerregionen geringer als in den benachbarten WML selbst. Die quantitative Analyse der Weite und Ausdehnung der Gefäßtaschen bestätigte die Altersabhängigkeit dieser Pathologie. Bei SVD Patienten ging eine schwergradige Gefäßtaschenpathologie mit einer erhöhten Dichte von hypertrophen IBA1-positiven Mikrogliazellen und CD68-positiven Makrophagen einher.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Befunde zeigen, dass Gefäßtaschen im alternden Gehirn häufig vorkommen und ihre Ausprägung deutlich mit dem Alter zunimmt. Darüber hinaus ist eine schwere Gefäßtaschenpathologie mit dem Auftreten von WML und einer Aktivierung von Mikrogliazellen assoziiert. Diese Daten unterstützen die These, dass die altersabhängige Entstehung von Gefäßtaschen die Manifestation der WML begünstigt.



*Abbildung 1: Beispiel für Kollagen IV-positive Gefäßtaschen um die Mikrogefäße bei schwer ausgeprägter zerebraler Mikroangiopathie bzw. bei Small Vessel Disease (SVD). Das Gefäß befindet sich in der weißen Substanz der Hemisphären innerhalb einer Marklagerläsion (white matter lesion, WML). Doppelmarkierung des Gefäßes mit Immunhistochemie (anti-Kollagen IV Antikörper, blau) und Lektinhistochemie (UEA-I, braun).*

FV 571

**De-novo APP duplication in early-onset Alzheimer's disease**

Sara Silvaieh<sup>1</sup>, Theresa König<sup>1</sup>, Tandis Parvizi<sup>1</sup>, Matthias Tomschik<sup>1</sup>, Raphael Wurm<sup>1</sup>, Evelyn Berger-Sieczkowski<sup>1</sup>, Tatjana Traub-Weidinger<sup>2</sup>, Daniela Prayer<sup>3</sup>, Johann Lehrner<sup>1</sup>, Alexander Zimprich<sup>1</sup>, Gabor Kovacs<sup>4</sup>, Elisabeth Stögmann<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Neurologie, Wien, Austria; <sup>2</sup>Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Wien, Austria; <sup>3</sup>Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie, Wien, Austria; <sup>4</sup>Medizinische Universität Wien, Klinisches Institut für Neurologie, Wien, Austria

**Background:** Less than 1 % of all Alzheimer's disease (AD) cases are caused by an autosomal dominant mutation. Mutations in the genes amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN1) and presenilin-2 (PSEN2), identified by genetic linkage analyses of familial cases are rare but highly penetrant. In all these cases, the initiating event of AD is suggested to be the dysregulation of the protein encoded by APP, leading to an overproduction of A $\beta$  40 and 42 and a therefore increased formation of amyloid plaques, the hallmark of the amyloid cascade hypothesis.

The vast majority of AD cases has no positive family history and is therefore referred to as sporadic. Sporadic AD is mostly considered as a complex interaction of different environmental and genetic risk factors, therefore assumed to have not such a strong genetic contribution. However, these breakdown into sporadic and familial cases are somehow arbitrary, as there are many reasons why a genetically caused AD might not reveal a positive family history, e.g. de-novo mutations.

**Case Report:** Patient 1, a 51-year old male from Caucasian origin consulted our memory clinic with a progressive cognitive decline, mainly concerning remembering names and finding words, which he stated as having been present for nearly a year. Patient 2, his 49-year old brother, presented with a progressive memory disturbance, especially regarding the short-term memory. The mother and grandmother of the brothers showed a positive family history of AD assuming an autosomal mode of inheritance. Patient 3 is a 47-year-old patient also from Caucasian origin. The patient himself noticed mild cognitive deficits in the past six months while his wife reported short-term memory impairments as well as behavioral changes for about six years. In this case, there were no affected relatives.

All patients received neuropsychological testing, cMRI, FDG- and Amyloid-PET as well as a lumbar puncture with CSF markers (A $\beta$ , Tau, pTau). We performed whole-exome sequencing (WES), which revealed an APP-duplication in all three cases. Patient 1 and 2 carried a 289kb 21q21.3 duplication, only involving the APP gene. In Patient 3 we observed a 900 kb 21q21.3 duplication, which encompassed APP and 6 other genes. As family history of patient 3 was negative, we performed a CGH array of his parents to search for a possible de novo mutation. We could prove a de-novo mutation as none of the parents carried the APP duplication, while confirming parenthood.

**Conclusion:** De novo mutations seem to be far more common than previously thought. Therefore, a genetically caused AD should always be considered in patients with an early onset AD, even in absence of a positive family history. A finding of a monogenic inherited AD might have important implications for inclusion in future therapeutic trials and genetic counselling in the family.

# Bewegungsstörungen I

FV 191

## Olfactory Screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and Germany: a study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test

Elmar Hans Pinkhardt<sup>1</sup>, Huijing Liu<sup>2</sup>, Jing Chen<sup>2</sup>, Adrian Pachollek<sup>1</sup>, Martin Kunz<sup>1</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Yining Huang<sup>3</sup>, Haibo Chen<sup>2</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>1</sup>, Zhaoxia Wang<sup>3</sup>, Wen Su<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Germany; <sup>2</sup>Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Neurology Department, Beijing, China; <sup>3</sup>Peking University First Hospital, Department of Neurology, Beijing, China

**Background:** Olfactory testing is a useful tool in the differential diagnosis of Parkinson's Disease (PD). Although fast and easy to use, the high intercultural variability of odor detection limits the world-wide use of the most common test sets. **Aims:** The aim of this study was to test one of the most commonly used olfactory function screening tests in Germany (Sniffin' Sticks 12-identification test (SIT-12)) in an adapted version for a Chinese population (Ch-SIT-12) of healthy subjects and in PD patients.

**Question:** We hypothesized to find a significant difference in the distribution of incorrect answers in the Chinese cohort between the original SIT-12 and the adapted version. Vice versa, we hypothesized that the adapted Chinese version of the SIT-12 test would result in falsely pathological results (lower than 75 % correctly identified odors) in a healthy German cohort. For the patient groups we likewise hypothesized that both the Chinese as well as the German PD patients would perform worse in the non-adapted version of the test.

**Methods:** In this study we investigated olfactory function in a North Chinese (Beijing) and German population of healthy subjects and PD patients by hands of the SIT-12 test and a modified SIT-12 test (Ch-SIT-12) that was adapted to Chinese cultural components by exchanging 4 odors (sticks 13-16, see Figure 1) as well as their according descriptors for any given odorant. 39 Chinese and 41 German PD patients as well as 70 Chinese and 100 German healthy subjects have been examined.

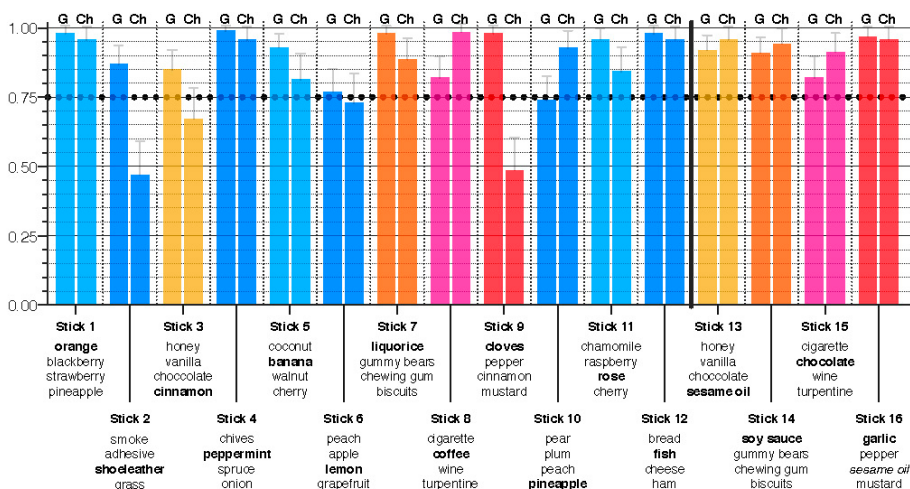


Figure 1

**Results:** The adapted Chinese version of the Sniffin' Sticks 12 identification test proved to discriminate Chinese PD patients from controls with a high specificity and sensitivity that was almost identical with the original German version if used in Germany. With a cutoff of < 7.5 for correct answers out of 12 sticks, the original SIT-12 test discriminated between German PD and HC with a sensitivity of 75 % and a specificity of 98 %. The ROC curve showed an area under curve of 0.93. With the regionalized Ch-SIT-12 test the Chinese cohort of PD and HC showed a sensitivity of 59 % and specificity of 97 % with an area under curve of 0.85. Note that the cross-testing (regionalized Chinese SIT with German cohort and original SIT-12 with Chinese cohort) shows a higher sensitivity with lower specificity both for Germany and China.

**Conclusion:** In summary, we found that the for China modified SIT-12 test offers a quick way to screen for hyposmia in PD patients in a Chinese population. With the adaption of 4 odors in order to regionalize the test, its performance is almost equal to the original SIT-12 test results in a German population as it is capable to differentiate between PD and healthy controls with a high specificity and fair sensitivity. According to the one remaining odor that performed much lower than the demanded 75 % recognition rate, it will be necessary to investigate in a subsequent study if the adaption of this odor will be able to further improve test performance.

FV 264

## Volumetrische Untersuchung des Hypothalamus bei neurodegenerativen Erkrankungen: Morbus Parkinson im Vergleich zur amyotrophen Lateralsklerose

Martin Gorges<sup>1</sup>, Luc Dupuis<sup>2</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Université de Strasbourg, Inserm, Strasbourg, France

**Hintergrund:** Der Hypothalamus ist eine Schlüsselstruktur in der Regulierung des Energiemetabolismus – bildmorphologische Veränderungen konnten bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bereits präklinisch [1] und bei der frontotemporalen Demenz (FTD) [2] als Korrelat energiemetabolischer Störungen nachgewiesen werden. Studien zum Hypothalamus bei M. Parkinson weisen auf Veränderungen auch hier hin.

**Ziele:** Nachweis eines spezifischen mittels MRT fassbaren Atrophiemusters des Hypothalamus durch volumetrische Untersuchungen bei M. Parkinson und der ALS.

**Fragstellung:** Ist eine Hypothalamusatrophie spezifisch für Erkrankungen des ALS-FTD Spektrums?

**Methoden:** Das Volumen des Hypothalamus wurde in T1-gewichteten 3D-MR Daten von insgesamt 675 Studienpersonen (230 M. Parkinson-Patienten, 270 ALS Patienten und 32 präsymptomatische ALS Mutationsträger, 242 gesunde Kontrollen) in koronarer Schichtebene mittels optimierter semi-automatischer Methode [1] segmentiert.

**Ergebnisse:** Relativ zu den gematchten Kontrollen zeigten sich bei M. Parkinson-Patienten keine volumetrischen Veränderungen zeigten ( $t=0.19$ ,  $p=0.850$ ). Für Parkinsonpatienten ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Hypothalamusvolumen. Ein gegensätzliches Bild ergab sich bei ALS Patienten, die eine ausgeprägte Atrophie des Hypothalamus im Vergleich zu Kontrollen zeigten (-22 %,  $p<0.001$ ). Die Hypothalamusatrophie konnte bereits bei präsymptomatischen ALS Mutationsträgern ( $n=32$ , -13 %,  $p<0.001$ ) nachgewiesen werden. Korrelationsanalysen zeigten bei ALS Patienten einen signifikanten Zusammenhang mit dem quantitativ durch Indirekte Kalorimetrie bestimmten Grundumsatz (Resting metabolic rate,  $p<0.01$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der Falsifizierung der Hypothese einer signifikanten Atrophie des Hypothalamus bei einem großen Kollektiv an M. Parkinson-Patienten zeigt, dass die auch bei dieser Erkrankung bekannten metabolischen Veränderungen einschließlich der Body Composition [3] keine makroskopische (und somit nur auf funktioneller Ebene fassbare) hypothalamische Veränderung aufweisen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse bei der ALS ist hier von einem spezifischen Phänomen im ALS-FTD Spektrum mit Biomarkerpotential für klinische Studien auszugehen, einschließlich der Korrelation mit einem erhöhten Energiemetabolismus.

1. Gorges et al. Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88(12): 1033-1041.
2. Piguet et al. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. Ann Neurol 2011;69(2):312-9.
3. Bernhardt et al. Body fat distribution in Parkinson's disease: An MRI-based body fat quantification study. Parkinsonism Relat Disord 2016;33:84-89

FV 318

## Retinal pathology in Parkinson's Disease: comparison of a Chinese and German cohort

Felicitas Euler<sup>1</sup>, DI MA<sup>2</sup>, Jing Chen<sup>2</sup>, Huijing Liu<sup>3</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Yining Huang<sup>2</sup>, Haibo Chen<sup>3</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>1</sup>, Wen Su<sup>3</sup>, Zhaoxia Wang<sup>2</sup>, Elmar Hans Pinkhardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Peking University First Hospital, Department of Neurology, Beijing, China; <sup>3</sup>Beijing Hospital, National Center of Gerontology, China, Neurology Department, Beijing, China

**Background:** Due to the dopaminergic nature of rods and cones interconnection, retinal pathology, i.e. reduced contrast sensitivity is well known in Parkinson's Disease (PD). Optical coherence tomography (OCT) is the device of choice in order to elicit retinal changes in vivo. Numerous studies have shown such retinal changes in PD by hands of OCT. Yet it is not fully understood, if retinal pathology is closely related to the severity of the neurodegenerative process itself or if it represents subgroups within the heterogenous phenotypes of PD patients, possibly influenced by genetic, epigenetic and environmental factors

**Aims:** The aim of this study was to compare OCT results in a Chinese and German cohort of PD patients and healthy controls in a cross sectional setting in order to look for possible differences in retinal pathology in both countries.

**Question:** We hypothesized to find significant differences in retinal layer structure between PD patients and age matched healthy controls in both countries. Additionally we searched for a difference in retinal pathology between Chinese and German patients.

**Methods:** 34 patients from Ulm University (Germany) and 44 patients from Beijing University (China) as well as 22 healthy German and 16 Chinese controls were included. OCT examinations were performed using the same model of Heidelberg Spectralis® OCT in both sites. The OCT images were obtained from points at perifoveal volumetric retinal (25 single vertical axial scans, scanning area: 6 x 6 mm, centered at the fovea) and peripapillary RNFL (12° circular scan centered on the optic disk).

**Results:** Significant differences in whole retinal volume ( $P=0.01$ ) were found between all PD patients ( $8.42 \text{ mm}^3$ ) and all HC ( $8.58 \text{ mm}^3$ ). Comparing Chinese with German patients, significant thinner ganglion cell and inner plexiform layer thickness ( $P=0.025$ ) was detected in PD patients from Germany, also the central macular thickness was significantly thicker in German PD patients ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** In summary, we found the well known retinal changes when comparing PD patients and controls over the whole cohort. Additionally the significant differences between Chinese and German patients of the same mean age may hint to possible region specific factors that influence the severity of retinal pathology in both countries. Yet if these factors are genetic/epigenetic or environmental remains unknown and needs further investigation.

FV 351

## Lyn Kinase als Drug Target zur Behandlung der Chorea-Akanthozytose

Kevin Peikert<sup>1</sup>, Hannes Glaß<sup>2</sup>, Lisann Pelzl<sup>3</sup>, Rainer Ordemann<sup>4</sup>, Katja Akgün<sup>1</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Lucia De Franceschi<sup>5</sup>, Florian Lang<sup>3</sup>, Andreas Hermann<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion für Translationale Neurodegeneration Albrecht Kossel, Rostock, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Tübingen, Institut für Physiologie I, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland; <sup>5</sup>Universität Verona, Medizinische Klinik, Verona, Italy; <sup>6</sup>DZNE, Standort Rostock-Greifswald, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Chorea-Akanthozytose ist eine ultra-seltene neurodegenerative Erkrankung, die durch Mutationen im *VP-S13A*-Gen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt wird. Charakteristisch ist die Kombination aus einem Spektrum von neurologischen Symptomen - wie Chorea, Epilepsie, kognitive Einschränkungen oder Myopathie - und dem Auftreten verformter Erythrozyten (Akanthozyten) im Blut. Kürzlich wurde eine pathologisch erhöhte Aktivität der Tyrosin-Kinase Lyn als ein Schlüsselmechanismus der Pathophysiologie identifiziert. Dies stellt ein vielversprechendes *Drug Target* für eine potentiell krankheitsmodifizierende Therapie der bisher nicht heilbaren Chorea-Akanthozytose dar. Zugelassene Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKIs) mit Lyn Kinase als Zielstruktur stehen für eine Translation aus der Hämato-Onkologie hierfür zur Verfügung.

**Ziele:** Evaluation therapeutischer Effekte von Tyrosin-Kinase-Inhibition bei Chorea-Akanthozytose.

**Fragestellung:** Individuelle Heilversuche von drei Patienten mit dem zugelassenen TKI Dasatinib wurden mit folgender Fragestellung ausgewertet: 1.) Ist die Behandlung von Chorea-Akanthozytose-Patienten mit Dasatinib sicher? 2.) Gibt es Hinweise für eine krankheitsmodifizierende Wirksamkeit von Dasatinib?

**Methoden:** Individuelle Heilversuche mit Dasatinib von drei Chorea-Akanthozytose-Patienten wurden hinsichtlich Sicherheit unter Berücksichtigung des bekannten Nebenwirkungsprofils und Krankheitsverlauf unter der Therapie ausgewertet. Hierzu wurden neben klinischen Routine-Parametern (z. B. UPDRS, UHDRS, EEG etc.) auch paraklinische (z. B. Akanthozyten, CK) sowie experimentelle Parameter (Lyn Kinase-Aktivität, Aktin-Zytoskelett der Erythrozyten, Neurofilament i. S.) erhoben.

**Ergebnisse:** Die Behandlung mit Dasatinib (Dauer 25,8-50,4 Wochen) war sicher bei allen drei Patienten, bei denen nur milde und bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten (leichte Alopezie, Erhöhung der Stuhlfrequenz). Die klinischen Parameter zeigten keine wesentliche Dynamik, wobei das Wiederauftreten von Muskeleigenreflexen bei einem Patienten beobachtet werden konnte.

Der Verlauf der Akanthozytenproportion und die CK stellten sich aufgrund methodischer Limitationen und des Auftretens von epileptischen Anfällen im Rahmen der Grunderkrankung als nicht ausreichend robuste Biomarker heraus. Die initial deutlich erhöhte Lyn Kinase-Aktivität war unter Behandlung auf Kontroll-Niveau reduziert und das Aktin-Zytoskelett der Erythrozyten konnte partiell wiederhergestellt werden.

**Schlussfolgerungen:** Wir berichten über den ersten Therapieversuch mit krankheitsmodifizierender Intention bei der ultra-seltenen Erkrankung Chorea-Akanthozytose. Während die experimentellen Parameter auf eine wirkungsvolle Inhibition der Lyn Kinase zumindest in den Erythrozyten hindeuten, konnten Effekte auf das Zentrale Nervensystem während der vergleichsweise kurzen Behandlungsdauer nicht nachgewiesen werden. Hierbei stellten sich die unzureichende Datenlage zum natürlichen Krankheitsverlauf („natural history“) sowie das Fehlen valider Biomarker als wesentliche Einschränkungen heraus. Wenngleich die Lyn Kinase weiterhin ein vielversprechendes *Drug Target* darstellt, sind dringend Registerstudien zum Erreichen deiner „clinical trial readiness“ notwendig. **Acknowledgement:** Die Studie wurde in Teilen unterstützt vom DZNE-Standort Dresden, dem Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD) und dem Else Kröner-Forschungskolleg Dresden.



FV 379

## From bench to bedside: STN-deep brain stimulation is effective in SCA3 with parkinsonian symptoms

Martina Minnerop<sup>1,2</sup>, Peter Pieperhoff<sup>2</sup>, Sabine Fliegen<sup>1</sup>, Christian Hartmann<sup>1</sup>, Alexia Moldovan<sup>1</sup>, Tomke Müttel<sup>3</sup>, Ulrike Kahlen<sup>3</sup>, Ullrich Wüllner<sup>4,5</sup>, Thomas Klockgether<sup>4,5</sup>, Lars Wojtecki<sup>1</sup>, Svenja Caspers<sup>2,6</sup>, Katrin Amunts<sup>2,7</sup>, Jan Vesper<sup>8</sup>, Alfons Schnitzler<sup>1</sup>, Stefan J. Groiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HHU Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Institut für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Jülich, Deutschland; <sup>3</sup>HHU Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Bonn, Neurologie, Bonn, Deutschland; <sup>5</sup>Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; <sup>6</sup>HHU Düsseldorf, Institut für Anatomie I, Düsseldorf, Deutschland; <sup>7</sup>HHU Düsseldorf, C. und O. Vogt Institut für Hirnforschung, Düsseldorf, Deutschland; <sup>8</sup>Zentrum für Neuromodulation, Funktionelle und Stereotaktische Neurochirurgie, Düsseldorf, Deutschland

**Background:** Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with cerebellar atrophy and progressive ataxia as key symptom. However, other symptoms like polyneuropathy, parkinsonism, myoclonus, dystonia or ophthalmoplegia may occur as well.

**Objectives:** Neuropathological as well as *in vivo* morphometry studies demonstrated atrophy in nuclei and fibre tracts of the brainstem, cerebellum and basal ganglia. Although there is pronounced involvement of the striatonigral system - as much as in Parkinson's disease - Parkinsonian symptoms are only rarely observed. Atrophy in SCA3 involves also the most frequent target region of deep brain stimulation (DBS) – the subthalamic nucleus (STN). We wanted to quantify STN atrophy in SCA3 patients *in vivo* by MR morphometry.

**Questions:** The question arises whether DBS is an effective therapy for SCA 3 patients presenting Parkinsonian symptoms.

**Methods:** We investigated the STN volume on T1-weighted MR images by applying cytoarchitectonic maps (JuBrain) and deformation-based morphometry (Pieperhoff et al., 2008) in eleven SCA3 patients (7 males, age  $41.7 \pm 9.1$  years), one of them also presenting Parkinsonian symptoms. The volumes were compared to age- and sex- matched controls (7 males, age  $38.9 \pm 8.3$  years) and elder participants of the 1000BRAINS study (N=186, 95 males, age  $\pm 67.3 \pm 7.0$  years). In addition, the effects of DBS in one SCA3 patient presenting with parkinsonian symptoms and 2 year-follow-up are reported.

**Results:** SCA3 patients exhibited a reduction of the STN volume in comparison to matched controls (relative volume reduction of 14-19 %,  $p < 0.001$ ) and both groups showed an age related volume decline. Remarkably, the STN volumes of patients with lower repeat lengths ( $\leq 70$  repeats, N=4) were closer to the normal range. This applied also to the single SCA3 patient with Parkinsonian symptoms: He had developed gait imbalance at age 24 and first Parkinsonian symptoms at 35 years of age - with an excellent response to L-dopa. During the disease course he developed L-dopa-related fluctuations with ON dyskinesia and OFF akinesia. Despite L-dopa equivalent dosage of 2000 mg, at age 50, he reported satisfying mobility for only 2.5 hrs/day. After DBS of the STN, he showed an excellent benefit (UPDRS DBS off / medication off: 41, DBS on / medication off: 33, DBS on / medication on: 19). ON/OFF fluctuations disappeared and the L-dopa dosage was reduced to 1600 mg/day. His gait, however, was still impaired by cerebellar ataxia and polyneuropathy. The effect of DBS continued during the current follow-up period of two years.

**Conclusion** Next to an age-dependent decline of the STN volume, SCA3 patients have a lower STN volume compared to controls. Pronounced atrophy of the STN in SCA3 appears to counteract Parkinsonian symptoms. Conversely, SCA3 patients presenting with Parkinsonian symptoms show less STN atrophy, in line with previous findings (Schöls et al., 2015), and hence might be suitable candidates for DBS.

FV 568

## Treatment induced autonomic dysregulation in Parkinson's disease: impact of levodopa and STN-deep brain stimulation

Tim Sebastian Vater<sup>1</sup>, Marlen Voigt<sup>1</sup>, Cornelia Skowronek<sup>1,2</sup>, Axel Lipp<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Movement Disorders and Neuromodulation, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Park-Klinik Weißensee, Department of Neurology, Berlin, Deutschland

**Background:** Despite multiple treatment options for Parkinson's disease, levodopa remains the most effective pharmacological therapy option especially to improve motor symptoms such as rigidity, akinesia and tremor. However, non-motor symptoms of PD frequently respond only poorly or even become intensified with levodopa treatment. We have described a depressor effect of levodopa most likely through cardioinhibitory mechanisms <sup>1</sup>.

**Objectives:** In the present study, we thus compared the two most effective treatment options for motor symptoms<sup>2</sup> with respect to their effect on autonomic dysregulation accompanying PD.

**Question:** We sought to determine whether the cardioinhibitory effect of levodopa could be omitted by sole bilateral STN deep brain stimulation.

**Methods:** We recorded non-invasive continuous blood pressure, ECG and respiration in 19 PD patients treated with bilateral STN deep brain stimulation in three different therapeutic conditions: DBS off/ levodopa off (OFF), DBS off/ levodopa on (MED ON), DBS on/ levodopa off (DBS ON). We assessed autonomic measures in supine position during quite rest as well as heart rate variability during deep breathing and cardiovascular indices during Valsalva maneuver and head-up-tilt. We evaluated heart rate and blood pressure response in the time and frequency domain as surrogate markers of sympathetic and parasympathetic tone. The treatment effect on motor symptoms was assessed by MDS-UPDRS part III.

**Results:** The effect on motor symptoms did not differ significantly between levodopa and bilateral STN deep brain stimulation (MED ON  $33.06 \pm 15.53$ , DBS ON  $30 \pm 16.22$ ,  $p = 0.42$ ). Mean systolic and diastolic blood pressure at rest however were reduced in MED ON ( $107.7 \pm 15.38$  mmHg /  $50.02 \pm 10.09$  mmHg) compared to DBS ON ( $135.8 \pm 28.94$  mmHg /  $62.97 \pm 21.43$  mmHg,  $p < 0.01$ ). During head-up-tilt, reduction of diastolic blood pressure compared to supine baseline was larger in MED ON ( $5.421 \pm 13.52$  mmHg) when compared to DBS ON ( $0.4474 \pm 10.93$  mmHg,  $p = 0.03$ ) whereas changes in systolic blood pressure and heart frequency did not differ significantly. Autonomic indices such as RMSSD, LF/HF-ratio and  $BRS_{LF}$  during rest and HUT did not indicate seminal differences between therapeutic states.

**Conclusion:** Our data confirm moderate to severe autonomic dysregulation in PD even in untreated (OFF) condition. This autonomic dysregulation is further augmented with levodopa treatment but not by bilateral STN-DBS. This effect is probably induced by sympatho-inhibition (larger dip of diastolic blood pressure at head-up-tilt, reduction of mean arterial blood pressure at rest) although the underlying mechanism remains to be solved. Further allocation of autonomic dysregulation to a pre- or postganglionic lesion by autonomic indices was prevented by large between-subject variance of those parameters.

### References:

1. Noack, C., Schroeder, C., Heusser, K. & Lipp, A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **20**, (2014).
2. Schuepbach, W. et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications for the EARLYSTIM Study Group\*. *N Engl J Med* **368**, 610–22 (2013).

## Bewegungsstörungen II

---

FV 31

### Treatment of Tourette-syndrome with attention training – a pilot study

Daniel Alvarez Fischer<sup>1</sup>, Anja Schaich<sup>2</sup>, Valerie Brandt<sup>3</sup>, Christian Schiemenz<sup>4</sup>, Alena Senft<sup>5</sup>, Alexander Münchau<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Department of Psychiatry, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>University of Lübeck, Department of Psychiatry, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>University of Southampton, Department of Psychology, Southampton, United Kingdom; <sup>4</sup>University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Deutschland; <sup>5</sup>University of Lübeck, Department of Psychiatry, Lübeck, Deutschland

**Background:** Tourette Syndrome (TS) is a common neuropsychiatric disorder with tics as the defining clinical sign. Psychosocial interventions, such as comprehensive behavioral intervention for tics or habit reversal therapy have become a first-line treatment. A significant number of TS patients though do not benefit from these interventions. Recently published studies show that the degree of attention to tics impacts tic frequency.

**Objective:** To investigate in a proof of principle approach the feasibility and efficacy of a 6-week-Attention Training Technique (ATT), developed by Adrian Wells, in TS.

Question: Does ATT positively influence tic frequency and severity and does ATT improve the quality of life in TS?

**Methods:** Three patients with TS under best medical treatment were allocated to a non-treatment baseline period of 4 weeks. Following the baseline period, patients received six weeks of ATT. Tic severity and frequency, as well as secondary outcome measures, were assessed before and after baseline, after completion of ATT, and 3 and 6 months later using the YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale), the quality of life in Tourette syndrome scale (GTS-QoL), the revised version of the obsessive-compulsive inventory (OCI-R), the premonitory urge for tics scale (PUTS), and the modified Rush videotape rating scale at each time point. The latter was carried out by two independent blinded raters.

**Results:** According to the YGTSS50, tic severity and frequency improved significantly after treatment by  $57.4\% \pm 7.5\%$  SEM but then increased again 3 and six months post-intervention. Quality of life, determined with the GTS-QoL, improved in all patients to a maximum of  $60\% \pm 1\%$  SEM immediately after treatment. Neither the urge to tic nor thoughts triggering tics were altered throughout the whole observation period. On the modified Rush Video-based Rating scale, all patient improved significantly, and effects seemed to be robust even six months after the intervention.

**Conclusion:** Given the small number of participants and the one-armed study design, all results must be interpreted with caution. Further studies including randomized controlled trials appear warranted. Yet, in this case series, ATT effectively reduced tic frequency and severity in patients with TS.

FV 192

## Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei genetisch bedingten, isolierten Dystonien: systematische MDSGene-Übersicht für TOR1A, THAP1, GNAL, ANO3, KMT2B, PRKRA und HPCA

Lara Mariah Lange<sup>1</sup>, Johanna Junker<sup>1</sup>, Sebastian Loens<sup>1</sup>, Luisa Olschewski<sup>1</sup>, Susen Schaake<sup>1</sup>, Sonja Petkovic<sup>1</sup>, Meike Kasten<sup>2</sup>, Ana Westenberger<sup>1</sup>, Aloysius Domingo<sup>3</sup>, Harutyun Madoev<sup>1</sup>, Inke König<sup>4</sup>, Connie Marras<sup>5</sup>, Sarah Camargos<sup>6</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Katja Lohmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, United States; <sup>4</sup>Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>5</sup>Toronto Western Hospital Movement Disorders Centre and the Edmond J Safra Program in Parkinson's disease, University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>6</sup>Movement Disorders Unit, Hospital das Clínicas, Federal University de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

**Hintergrund:** Dystonien sind eine Form von Bewegungsstörungen, bei denen es durch unwillkürliche Muskelkontraktionen zu anhaltenden oder repetitiven Fehlhaltungen und Bewegungen kommt. Tritt eine Dystonie als einziges Krankheitszeichen oder in Kombination mit einem Tremor auf, spricht man von einer isolierten Dystonie. In den letzten Jahren wurden Mutationen in sieben Genen (*TOR1A*, *THAP1*, *GNAL*, *ANO3*, *KMT2B*, *PRKRA*, *HPCA*) identifiziert, die in der Regel zu einer isolierten Dystonie führen. Die *Parkinson's disease and Movement Disorder Society Genetic Mutation Database* (MDSGene; [www.mdsgene.org](http://www.mdsgene.org)) liefert einen systematischen und graphisch aufgearbeiteten Überblick über bisher publizierte genotypische, phänotypische und demographische Daten bei Patienten mit verschiedenen, genetisch bedingten Bewegungsstörungen.

**Ziele:** Eine systematische Gegenüberstellung von publizierten Phänotypen und Genotypen bei genetisch bedingten, isolierten Dystonien, um Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aufzuzeigen und damit die Interpretation von genetischen Befunden zu erleichtern.

**Methoden:** Wir führten eine systematische Literaturrecherche mittels PubMed (<http://www.pubmed.de/gateway/nlm-pubmed/>) für Träger von Mutationen in den sieben Dystonie-Genen durch. Dazu wurden standardisierte Suchbegriffe verwendet und stufenweise Titel, Abstrakt und Volltext auf Relevanz zur Fragestellung überprüft. Englischsprachige Publikationen mit Angaben einer genetischen Ursache und einer phänotypischen Beschreibung wurden ausgewertet und alle verfügbaren genetischen, klinischen und demographischen Daten extrahiert. Die Pathogenität der beschriebenen Varianten wurde mittels des *MDSGene-Pathoscorings* beurteilt. Benigne, digene und häufige (Allelfrequenz >1 %) Varianten wurden in unseren Auswertungen nicht berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Die Literaturrecherche ergab 246 relevante Publikationen. Unsere Datenextraktion umfasste insgesamt 1.115 Dystonie-Patienten mit 214 genetischen Varianten in den sieben Genen. Beim Vergleich der Phänotypen zwischen den verschiedenen monogenen Dystonieformen zeigten sich Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters, der Körperregion der Erstmanifestation und der Verteilung der Symptome. Während Träger von Varianten in *HPCA*, *KMT2B*, *PRKRA*, *TOR1A* und *THAP1* meist einen Erkrankungsbeginn während der Kindheit oder Adoleszenz zeigten (3-12 Jahre), entwickelten Patienten mit *GNAL*- und *ANO3*-Mutationen erste Symptome oft erst im Erwachsenenalter (21 Jahre und älter). *DYT-HPCA* zeigte im Median das jüngste Erkrankungsalter (5 Jahre) und *DYT-GNAL* das älteste (38 Jahre).

Bezüglich der Körperregion, in der sich die Dystonie zuerst manifestierte, zeigte sich, dass *KMT2B*-, *ANO3*- und *GNAL*-Mutationsträger eine prädominante Region aufwiesen: Für *KMT2B* war dies die untere Extremität und für *GNAL* und *ANO3* die Zervikalregion. Bei *DYT-TOR1A*, *DYT-THAP1*, *DYT-HPCA* und *DYT(PARK)-PRKRA* war das Spektrum breiter. Dennoch zeigte sich die *DYT-THAP1* meist zuerst in der oberen Körperhälfte (obere Extremität, Nacken und kraniofazial/ laryngeal), wohingegen die Manifestation bei *DYT-TOR1A*, *DYT(PARK)-PRKRA* und *DYT-HPCA* häufig zuerst in den Extremitäten begann (sowohl obere als auch untere).

Für *ANO3* war ein segmentales/multifokales Verteilungsmuster typisch, wohingegen *KMT2B*-, *TOR1A*-, *HPCA*- und *PRKRA*-Mutationsträger meist eine generalisierte Dystonie zeigten. *DYT-THAP1* präsentierte sich mit fokalem, segmentalem/multifokalem und generalisiertem Verteilungsmuster zu ähnlichen Anteilen.

Für *DYT-GNAL* ist eine fokale oder segmentale/multifokale Dystonie typisch, eine Generalisierung selten. Bezüglich der Therapieoptionen ergab sich, dass Patienten mit Varianten in *KMT2B* oder *TOR1A* zum Großteil sehr gut auf die Tiefenhirnstimulation ansprechen, wohingegen das Ansprechen bei der *DYT-THAP1* deutlich variabler war.

**Schlussfolgerungen:** Unsere systematische Literaturrecherche liefert einen umfassenden Überblick über den aktuellen Kenntnisstand bezüglich hereditärer, isolierter Dystonien. Die MDSGene-Datenbank ist ein nützliches Hilfsmittel, um Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aufzudecken und ist daher nützlich bei der klinischen Diagnostik und insbesondere bei der genetischen Beratung.

FV 386

## Die Kartierung des ventrolateralen Thalamus bei essenziellem Tremor anhand von Mikroelektroden-Ableitungen

David Pedrosa<sup>1,2</sup>, Peter Brown<sup>1</sup>, Hayriye Cagnan<sup>1</sup>, Veerle Visser-Vandewalle<sup>3</sup>, Jochen Wirths<sup>3</sup>, Lars Timmermann<sup>2</sup>, John-Stuart Brittain<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, MRC Brain Network Dynamics Unit, Oxford, United Kingdom; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Stndort Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland;

<sup>3</sup>Uniklinik Köln, Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, Köln, Deutschland; <sup>4</sup>University of Birmingham, School of Psychology, Birmingham, United Kingdom

**Hintergrund:** Die tiefe Hirnstimulation (THS) ermöglicht die Linderung von Tremores mittels zielgerichteter Stromimpulse. Bei nicht vollends verstandenen Wirkmechanismen, gehen moderne Erklärungsansätze von einer Modifizierung pathologischer Signaltransmission aus; sowohl systemische wie lokal begünstigte Hypersynchronisierung wird demnach überschrieben. THS-Elektrodenimplantationen ermöglichen diese pathophysiologische Vorgänge in schwer erreichbaren Hirnarealen zu analysieren.

**Ziele:** Untersuchungen pathologischer Aktivität im posterioren ventrolateralen Thalamus (VLp) bei Menschen mit essentiellem Tremor.

**Methoden:** Zwölf Hemisphären wurden mittels 2-5 konzentrisch angeordnetem Mikro-/Makroelektroden untersucht. Beginnend 4-6mm vor dem Zielpunkt, wurde dabei Aktivität alle 1mm über 8-10 Höhen aufgezeichnet. Neben Tremoraktivität (Halten des 30° angewinkelten Ellenbogens) zeichneten wir zudem Ruheaktivität auf. Die Analyse umfasste einerseits die Lokalisierung spektraler Leistungsdichte (engl.: *Power*) sowie cerebromuskulärer Kohärenz zu parallelen EMG-Aufzeichnungen. Zusätzlich verglichen wir die Anzahl signifikant *Granger*-kausaler efferenter und afferenter Verbindungen und analysierten mittels autoregressiver Modellrechnungen differentielle Auswirkungen jeweiliger virtueller Läsionen auf die Tremoramplitude. Anschließend wurde spiking-Aktivität isoliert und im Kontext der Hintergrundaktivität ausgewertet. Dabei stellten wir insb. die Phasensynchronisierung dar sowie Zusammenhänge zwischen Phasenwinkel afferenter und efferenter Signale und die Auswirkungen dieser auf den Tremor.

**Ergebnisse:** Bei 103 Aufnahmehöhen aus 41 Trajektorien nahmen Power und Kohärenz in der jeweiligen Tremorfrequenz in inferioren Anteilen des VLp zu. Signifikante, *Granger*-kausal efferente (von Thalamus zu Muskel gerichtete) Verbindungen überwogen verglichen mit afferenten ( $Z=2.57$ ,  $p<.01$ ). Der ausgeprägte zentrale Einfluss bestätigte sich in Modellrechnungen, da eine konsistente Tremorreduktion ausschließlich durch Modifikationen efferenter Ströme gelang ( $Z=3.18$ ,  $p<.001$ ). Die Phasensynchronisierung der Hintergrund-Aktivität gipfelte unmittelbar vor Auftreten eines spikes, es fanden sich hierbei indes keine deutlichen Unterschiede zwischen signifikant *Granger*-kausal afferenten oder -efferenten Verbindungen. Jedoch ergaben sich zwei Cluster der Phasendifferenz zwischen afferenten und efferenten Verbindungen der jeweiligen Hemisphären. In einem Rangsummentest wurde dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den Winkeln deutlich, mit stärksten Tremoramplituden bei Phasenwinkeln um 76°.

**Schlussfolgerungen:** Neben bekannten Zunahmen an Power und Kohärenz in inferioreren Anteilen des VLp, konnten wir zusätzlich nachweisen, dass zwar efferente Informationsflüsse vom Thalamus zu Muskel signifikant stärker Tremoramplituden bedingen. Ausschlaggebend für die Tremoramplitude stellen sich indes die Phasenkonstellationen afferenter und efferenter Verbindungen dar.

FV 470

## Graph-theoretical analysis of brain structural networks in blepharospasm

Christen Dresel<sup>1</sup>, Venkata Chaitanya Chirumamilla<sup>1</sup>, Nabin Koirala<sup>1</sup>, Gabriel Gonzalez Escamilla<sup>1</sup>, Günther Deuschl<sup>2</sup>, Kirsten Zeuner<sup>2</sup>, Muthuraman Muthuraman<sup>1</sup>, Sergiu Groppa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>2</sup>UKSH, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

**Background:** Previous brain imaging studies could identify regional abnormalities in patients with dystonia. These investigations were often confounded by co-activation of sensorimotor circuits during dystonic movements.

**Objectives:** The current study aimed to analyse the global and regional network structure in patients with blepharospasm (BSP), and to provide evidence for dystonia as a network disorder. We used a second group of patients with non-dystonic facial hyperkinesias (hemifacial spasm, HFS) and healthy control (HC) subjects to differentiate between dystonia-specific and hyperkinesia-related network abnormalities in BSP patients. We also investigated the effect of botulinum toxin (BTX) treatment on these brain networks.

**Methods:** Voxel-based morphometry was used to calculate local grey matter volume (GMV) in T1-weighted MRI images of 13 patients with HFS, 13 patients with BSP and 13 HC subjects. Structural brain networks were constructed from the GMV maps in these subjects. These structural networks were compared between the groups using graph-theoretical and statistical analyses of whole brain and local network architecture.

**Results:** BSP was characterized by increased network segregation (modularity) and characteristic path length, leading to reduced global network efficiency when compared to HFS and HC. BTX therapy did not change these global network properties. Regional analysis revealed that BSP patients showed increased local connectivity (nodal degree and clustering) in premotor, prefrontal and multimodal sensory areas compared to HFS and HC subjects. By contrast, nodal degree and clustering were reduced in the cerebellum of BSP patients. BTX treatment reduced the increased connectivity in premotor and multimodal sensory areas, but not in frontal areas of BSP patients.

**Conclusions:** By using HFS patients and HC subjects as comparators, this study was able to disentangle dystonia-specific changes from movement-related alterations of the structural network. BSP was characterized by increased segregation and reduced efficiency of the brain network architecture. Increased clustering in premotor, prefrontal and multimodal areas could be a correlate of dystonia pathology, but could also be of compensatory nature.

FV 558

## Behandlung des Antecaput mittels endoskopisch geführter Injektionen mit Botulinumtoxin A – eine Langzeitanalyse über acht Jahre

Andrea Stenner<sup>1</sup>, Gerhard Reichel<sup>1</sup>, Stefanie Gläß<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Paracelsus Kliniken Zwickau, Kompetenzzentrum für Bewegungsstörungen, Zwickau, Deutschland

**Hintergrund:** Der Leidensdruck bei cervikalen Dystonien ist oft hoch. Neben der dystonen Fehlstellung mit Bewegungseinschränkung kommt es häufig zu Schmerzen und sekundären Gesichtsfeldeinschränkungen. Therapie der ersten Wahl bei den primär cervikalen Dystonien sind Injektionsbehandlungen mit Botulinumtoxin A (BoNT A). Dabei war die Form des Antecaput bisher nicht behandelbar. Ursächlich für die Beugung des Kopfes nach vorn im oberen Kopfgelenk (Antecaput) sind die Muskeln M. longus capitis und M. longus colli (pars obliqua superior). Diese sind über den üblichen Zugangsweg am Hals nicht zu erreichen. Seit 8 Jahren werden im „Kompetenzzentrum für Bewegungsstörungen“ Zwickau Patienten mit Antecaput durch Injektionsbehandlungen mit BoNT A über den oropharyngealen Zugangsweg behandelt.

**Ziele:** Die Langzeit-Ergebnisse der neu etablierten und bisher weltweit einzig angewendeten Injektionsbehandlung des Antecaput mit BoNT A wurden systematisch sowohl hinsichtlich des klinisch-funktionellen Therapieerfolges, aber auch potentieller Nebenwirkungen analysiert und zusammengefasst.

**Methoden:** Nach breiter Diagnostik und klinisch-funktioneller Einschätzung sowie umfassender Aufklärung der Patienten wurden unter kurzer Allgemeinnarkose (Propofol) und endoskopischem Zugang über den Mund die Muskeln M. longus capitis und M. longus colli (pars obliqua superior) beidseits im Bereich des Oropharynx lokalisiert. Bei endoskopisch sichtbarem hypertrophiertem Erscheinungsbild wurden die Muskeln mit BoNT A injiziert.

**Ergebnisse:** Die endoskopisch-gestützte Injektionsbehandlung des Antecaput mit BoNT A wurde an bisher 17 Patienten mit insgesamt 73 Injektionsbehandlungen durchgeführt. 11/15 Patienten wurden mehrmals behandelt, vier bisher erst einmalig. Die durchschnittliche Injektionsmenge betrug insgesamt 50 IE BoNT A (M. longus capitis/M. longus colli: 12,5 IE pro Seite). Die therapeutische Wirkung unter Einbeziehung der Nebenwirkungen reichte von anhaltend und wiederholt sehr gut (8/15 Patienten) bis zu keiner Verbesserung (3/15 Patienten). Nebenwirkungen waren Schluckstörungen und Stimmabschwächung, die leichtgradig bis mittelgradig waren, aber nie schwerwiegend.

**Schlussfolgerungen:** Bei klinisch gut ausgewählten Patienten und einem erfahrenen Expertenteam ist die endoskopisch geleitete Injektionsbehandlung mit BoNT A die von uns empfohlene Behandlung der Wahl des Antecaput. Gut ausgewählte Patienten können deutlich profitieren.

FV 564

## Impairment of smell and taste in cervical dystonia

Thorsten Herr<sup>1</sup>, Thomas Hummel<sup>2</sup>, Marcus Vollmer<sup>3</sup>, Carsten Willert<sup>4</sup>, Birgitt Veit<sup>5</sup>, Bernhard Lehnert<sup>6</sup>, Martin Kronenbürger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Greifswald, Neurologie, Greifswald, Deutschland; <sup>2</sup>TU Dresden, HNO, Dresden, Deutschland;

<sup>3</sup>Universität Greifswald, Biomathematik, Greifswald, Deutschland; <sup>4</sup>Gemeinschaftspraxis Neurologie, Stralsund, Deutschland; <sup>5</sup>Gemeinschaftspraxis Neurologie, Neubrandenburg, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsmedizin Greifswald, HNO, Greifswald, Deutschland

**Background:** Olfactory impairment can be found in several movement disorders (such as Parkinson's disease, Tourette Syndrome and Ataxia) and have helped to better understand the pathophysiology of these disorders [1-3]. In contrast, little is known on impairment of taste in movement disorders. Additionally, taste and smell are important for quality of life. The pathophysiology of cervical dystonia (CD) is not completely understood. Current concepts on dystonia pathophysiology propose that basal ganglia, cerebellum and sensorimotor cortex are involved. Animal studies, functional imaging and clinical studies in human subjects suggest that these structures are also concerned with the chemical senses.

This overlap let us hypothesize a link between CD and altered smell and taste. In fact, diminished olfactory functioning was found in CD [4-6]. The number of CD subjects assessed was small or the results were compared to normative data. Neuropsychological and psychiatric alterations in CD, which could potentially impede the chemical senses, were not assessed. To the best of our knowledge, taste has not been assessed in CD.

**Objectives:** To contribute to the better understanding of the pathophysiology of cervical dystonia.

**Question:** To systematically assessed olfactory and gustatory functioning in CD subjects compared to healthy controls.

**Methods:** We examined 40 CD subjects (age 61.8±10.9 years, 58 % female) and 40 healthy controls (age 61.6±12.2 years, 58 % female) in the unmedicated state. Sniffin Sticks were used to evaluate odor threshold, discrimination and identification, whereas Taste Strips were applied for the assessment of the combined taste score. Findings were compared by unpaired t-test. Clinical scores were used to assess motor and non-motor deficits including neuropsychological and psychiatric alterations.

**Results:** CD subjects had lower scores than healthy controls for odor threshold (5.8±2.4 versus 8.0±3.2; p=0.001) and odor identification (11.7±2.3 versus 13.1±1.3; p=0.001), while there was no difference for odor discrimination (12.0±2.5 versus 12.9±1.8; p=0.097). The combined taste score was lower in CD subjects than in healthy controls (9.5±2.2 versus 11.7±2.7; p<0.001). Regression analyses revealed that age was the main predictor for the olfactory decline in CD subjects but not severity of dystonia, neuropsychological and psychiatric alterations.

**Conclusion:** CD is associated with olfactory and gustatory deficits. Findings support the idea that basal ganglia, cerebellum and sensorimotor cortex are involved in the pathophysiology of CD.

### References.

[1] Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(7):490-494.

[2] Kronenbürger M, Belenghi P, Ilgner J, Freiherr J, Hummel T, Neuner I. Olfactory functioning in adults with Tourette syndrome. *PLoS One* 2018;13(6):e0197598.

- [3] Moscovich M, Munhoz RP, Teive HA, et al. Olfactory impairment in familial ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):970-974.
- [4] Silveira-Moriyama et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):744-8.
- [5] Vemula et al. Role of Gα(olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia. *Hum Mol Genet*. 2013;22(12):2510-9.
- [6] Marek et al. High prevalence of olfactory dysfunction in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;53:33-36.



## Bildgebung und experimentelle Neurologie

FV 160

### Darstellung des Fasciculus arcuatus in Relation zu Zentren der Sprachverarbeitung

Maximilian Jung-Botho<sup>1</sup>, Marion Batra<sup>1</sup>, Uwe Klöse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Lokalisation und Darstellung von Spracharealen sind sowohl für Neurologie als auch Neurochirurgie von großer Bedeutung. Dafür hat sich die fMRT als Standardverfahren etabliert, deren Durchführbarkeit allerdings von der Kooperation des Patienten abhängt. Dies kann sich bei einigen Patientengruppen als schwierig erweisen, beispielsweise bei Älteren, Kindern oder kognitiv eingeschränkten Patienten.

Mittels MR-Traktographie können Faserbündel weißer Substanz non-invasiv rekonstruiert werden. Diese Technik basiert auf der Auswertung diffusionsgewichteter MR-Daten, deren Akquisition keine explizite Mitarbeit des Patienten erfordert. Der bihemisphärische Fasciculus arcuatus (AF) gilt als eine zentrale Assoziationsbahn zwischen den Spracharealen von Broca und Wernicke. Die Darstellung dieses Faserstrangs könnte also Aufschluss über Lokalisation und Lateralisation dieser beiden zentralen Sprachareale geben, ohne dass eine Mitarbeit des Patienten im Rahmen einer fMRT erforderlich ist. Der Fasciculus arcuatus weist ferner, wie die aktiven Sprachareale, überwiegend eine Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre auf [1].

**Ziele:** Das Ziel ist die Darstellung des AF in Patientendaten, um indirekt und ohne fMRT Informationen über die Lokalisation von Spracharealen gewinnen zu können.

**Fragestellung:** Kann ein standardisiertes Verfahren zur Traktographie entwickelt werden, bei dem der Fasciculus arcuatus ohne a priori Wissen über die Lokalisation aktiver Sprachareale dargestellt werden kann? Kann anhand seiner Asymmetrie eine Aussage über die Sprachlateralisation getroffen werden?

**Methoden:** Von 48 Patienten (19 mit Epilepsie, 29 mit Hirntumoren) wurden im Rahmen der prächirurgischen Routinediagnostik je ein hochauflösender anatomischer Datensatz, eine fMRT-Sequenz und ein DTI-Datensatz akquiriert. Die Datensätze wurden nicht normalisiert oder in einer anderen Form vorverarbeitet, die Auswirkungen auf die Darstellung der Hirnmorphologie gehabt hätte.

Es wurde ein standardisiertes Verfahren entwickelt, bei dem sich die Traktographie an anatomischen Landmarken orientiert. Anschließend wurde das Voxelvolumen der rekonstruierten Faserstränge bestimmt und das Ausmaß der intraindividuellen Asymmetrie als Asymmetrieindex errechnet.

Mittels der fMRT-Daten wurden die Broca- und Wernicke-Sprachareale identifiziert und in Ausprägung und Aktivierungssintensität quantifiziert. Ebenfalls wurde hier das Ausmaß der Lateralisation bestimmt.

Die Datensätze aus fMRT und Traktographie wurden kombiniert, um den Bezug zwischen aktiven Spracharealen und rekonstruierten Fasersträngen zu untersuchen. Die Asymmetrieindizes von Faserstrangvolumen und fMRT-Sprachaktivierung wurden miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Bei allen Patienten konnte auf beiden Hemisphären ein Faserstrang isoliert werden, dessen Morphologie dem charakteristischen Verlauf des AF entspricht (Fig. 1). Alle dargestellten Faserstränge weisen einen hohen morphologischen Bezug zu den per fMRT lokalisierten Spracharealen auf (Fig. 2).

Die fMRT-Sprachaktivierung zeigte sich überwiegend zur linken Hemisphäre lateralisiert, die Faserstränge waren ebenfalls häufiger linkshemisphärisch stärker ausgeprägt. Die Korrelation zwischen dem Ausmaß an Sprachlateralisation und Faserstrangasymmetrie erwies sich jedoch nicht als signifikant.

**Schlussfolgerungen:** Das verwendete Verfahren war erfolgreich in der Darstellung des AF ohne Kenntnisse über die Lokalisation der Sprachareale. Dies ist ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung eines Verfahrens, bei dem Sprachareale indirekt, ohne aktive Mitarbeit des Patienten, lokalisiert werden könnten.

[1] Eichert, N., et al., *What is special about the human arcuate fasciculus? Lateralization, projections, and expansion*. Cortex, 2018.

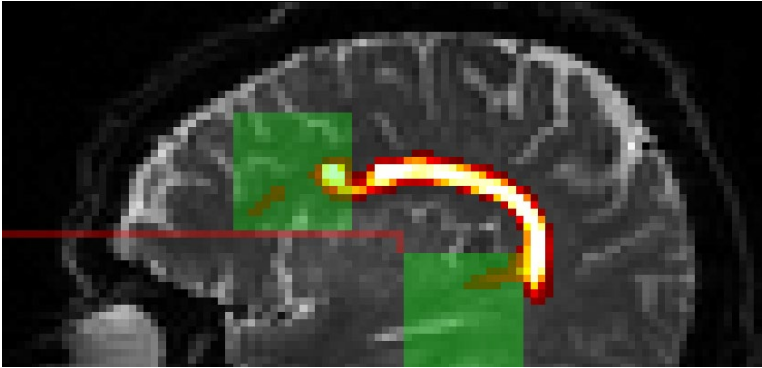


Fig. 1: Isolierter Faserstrang mit anatomisch definierten Startregionen (grün) und einer Ausschlusskondition (rot) für den Traktographie-Algorithmus.

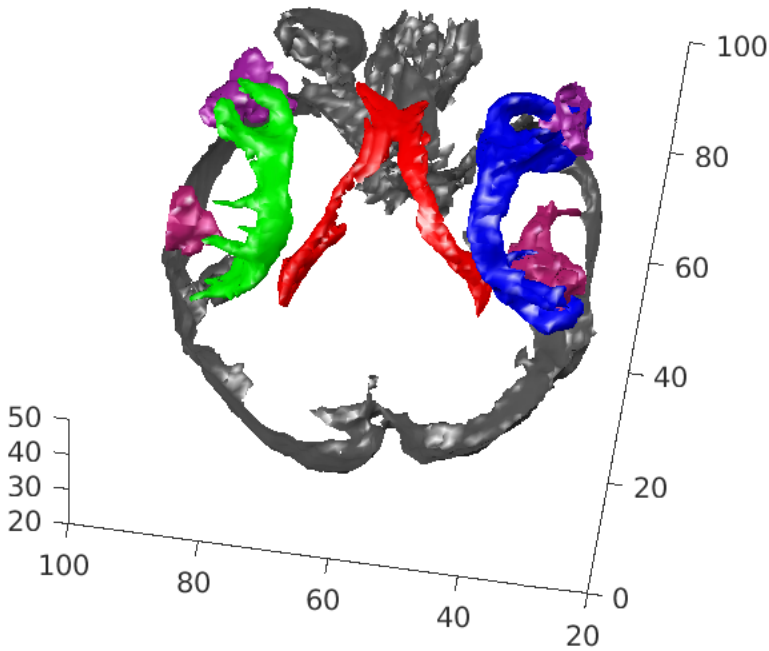


Fig. 2: Axiale Aufsicht, Seitenventrikel (rot) zur Orientierung. Der Verlauf des linken (grün) und rechten (blau) AF stimmt mit der Lokalisation der Sprachareale (lila) überein.

FV 217

## Increased brain responsivity to galvanic vestibular stimulation in bilateral vestibular failure

Christoph Helmchen<sup>1</sup>, Matthias Rother<sup>1</sup>, Peer Spliethoff<sup>1</sup>, Andreas Sprenger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Neurologische Klinik, Lübeck, Deutschland

**Background:** In this event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study we investigated how the brain of patients with bilateral vestibular failure (BVF) responds to vestibular stimuli. We used imperceptible noisy galvanic vestibular stimulation (GVS) and perceptible bi-mastoidal GVS intensities and related the corresponding brain activity to the evoked motion perception. In contrast to caloric irrigation, GVS stimulates the vestibular organ at its potentially intact afferent nerve site.

**Methods:** Motion perception thresholds and cortical responses were compared between 26 BVF patients to 27 age-matched healthy control participants. To identify the specificity of vestibular cortical responses we used a parametric design with different stimulus intensities (noisy imperceptible, low perceptible, high perceptible) allowing region-specific stimulus response functions. In a 2 x 3 flexible factorial design all GVS-related brain activities were contrasted with a sham condition that did not evoke perceived motion.

**Results:** Patients had a higher motion perception threshold and rated the vestibular stimuli higher than the healthy participants. There was a stimulus intensity related and region-specific increase of activity with steep stimulus response functions in parietal operculum (e.g. OP2), insula, superior temporal gyrus, early visual cortices (V3) and cerebellum while activity in the hippocampus and intraparietal sulcus did not correlate with vestibular stimulus intensity. Using whole brain analysis, group comparisons revealed increased brain activity in early visual cortices (V3) and superior temporal gyrus of patients but there was no significant interaction, i.e. stimulus-response function in these regions were still similar in both groups. Brain activity in these regions during (high)GVS increased with higher dizziness-related handicap scores but was not related to the degree of vestibular impairment or disease duration. nGVS did not evoke cortical responses in any group.

**Conclusion:** Our data indicate that perceptible GVS-related cortical responsivity is not diminished but increased in multi-sensory (visual-vestibular) cortical regions despite bilateral failure of the peripheral vestibular organ. The increased activity in early visual cortices (V3) and superior temporal gyrus of BVF patients has several potential implications:

- (i) their cortical reciprocal inhibitory visuo-vestibular interaction is dysfunctional,
- (ii) it may contribute to the visual dependency of BVF patients, and
- (iii) it needs to be considered when BVF patients receive peripheral vestibular stimulation devices, e.g. vestibular implants or portable GVS devices.

Imperceptible nGVS did not elicit cortical brain responses making it unlikely that the reported balance improvement of BVF by nGVS is mediated by cortical mechanisms.

FV 365

## In-vivo-Nachweis von Schädigungsmustern spezifischer Traktsysteme beim Phelan-McDermid-Syndrom

Sarah Jesse<sup>1</sup>, Hans-Peter Müller<sup>1</sup>, Tobias M. Böckers<sup>2</sup>, Michael Schön<sup>2</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Ulm, RKU, Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Uniklinikum Ulm, Anatomie und Zellbiologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Das Phelan-McDermid (PMcD)-Syndrom ist ein *orphan disease* (OMIN 606232), bedingt durch variable genetische Veränderungen des Chromosoms 22q13, mit anzunehmender hoher Dunkelziffer bei globaler Entwicklungsstörung der Teilbereiche Motorik, Sprache und Kognition (Verlust der Kopie des SHANK3 - SH3 and multiple ankyrin repeat domains. Darüber hinaus finden sich gelegentlich Organbeteiligungen bei Anlagestörung sowie neuropsychiatrische Syndrome wie Epilepsie, Regression, Schizophrenie, Depression und bipolare Störungen.

**Ziele:** Da das Syndrom bis dato nur wenig bekannt, erforscht und in seiner phänotypischen Ausprägung sehr variabel ist, stellt eine klinische, organische und pathophysiologische Charakterisierung ein wesentliches Ziel zum Verständnis der Erkrankung dar.

Bildgebungstechnische Untersuchungen mittels MRT bei Patienten mit PMcD-Syndrom wurden bisher nur bzgl. struktureller Veränderungen untersucht. Mittels DTI sollte untersucht werden, ob Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose eines PMcD-Syndroms Veränderungen bzgl. der Mikrostruktur der spezifischen Traktsysteme aufweisen.

**Fragestellung:** Können mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI)-basierter Analyse in spezifischen Traktsystemen nachgewiesen 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 10 PMcD Patienten gegen 14 alters- und geschlechtsgemachte Kontrollpersonen durchgeführt, um spezifische Veränderungen der Weißen Substanz darzustellen.

**Ergebnisse:** Mittels WBSS zeigten sich ausgedehnte charakteristische Veränderungsmuster bei Patienten mit PMcD ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche). Die TOI-Analysen zeigen Traktveränderungen (FA-Reduktionen) der langen a-p Bahnen, Fokus Fasciculus uncinatus ( $p = 0.000009$ ) und fronto-occipitalis inferior ( $p = 0.0004$ ).

**Schlussfolgerungen:** Beim PMcD Syndrom, welches als genetische Variante von Autismus-Spektrum-Erkrankungen angesehen wird, konnten erstmals strukturelle Veränderungen der Faserintegrität und damit eine Pathologie im Sinne einer *white matter disease* nachgewiesen werden. Der Fokus auf die Fasciculi uncinatus und fronto-occipitalis inferior stellt die bekannte Diskussion „Sprachentwicklungsstörung oder Autismusspektrumstörung – was lässt sich wirklich objektivieren?“ in den Vordergrund und zeigt erstmals ein strukturelles Korrelat der ersteren.

FV 407

## Beeinträchtigung der Kognition und des zerebralen Energiestoffwechsels in Patienten mit Langzeit-Tacrolimus-Therapie nach Nierentransplantation

Henning Pflugrad<sup>1</sup>, Patrick Nösel<sup>2</sup>, Xiaojing Ding<sup>3</sup>, Birte Schmitz<sup>2</sup>, Heinrich Lanfermann<sup>2</sup>, Hannelore Barg-Hock<sup>3</sup>, Jürgen Klempnauer<sup>3</sup>, Mario Schiffer<sup>4</sup>, Karin Weissenborn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bilden sich innerhalb von einem Jahr nach Nierentransplantation zurück. 5 bis 7 Jahre nach Nierentransplantation zeigen etwa 50 % der Patienten jedoch wieder Einschränkungen der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses, was auf eine erneute Schädigung des Gehirns nach Nierentransplantation schließen lässt. Der Pathomechanismus ist unbekannt. Ein möglicher Faktor könnte die langfristige Therapie mit Tacrolimus nach Nierentransplantation sein. Es ist bekannt, dass Tacrolimus in den ersten Wochen nach einer Transplantation zu neurologischen Komplikationen führen kann. Interessanterweise sind die Langzeitauswirkungen auf das zentrale Nervensystem bisher nur wenig untersucht. Mögliche Mechanismen, wie Tacrolimus zu einer Beeinträchtigung der Hirnleistung führen kann, sind die Förderung der Entstehung von Atherosklerose und Diabetes mellitus mit nachfolgenden zerebrovaskulären Ereignissen sowie eine Beeinträchtigung des zerebralen Energiestoffwechsels. Letzteres wurde anhand der Ergebnisse von Tierversuchen und Zellkulturen unter dem Einfluss von Tacrolimus postuliert.

**Ziele:** Diese Pilotstudie untersucht die kognitive Leistungsfähigkeit, den Hirnmetabolismus und die Hirnstruktur von Patienten 10 Jahre nach Nierentransplantation und vergleicht die Ergebnisse zu Patienten 1 Jahr und 5 Jahre nach Nierentransplantation, Patienten 10 Jahre nach Lebertransplantation und angepassten gesunden Kontrollen.

**Fragestellung:** Nierentransplantierte Patienten, die dauerhaft mit Tacrolimus in Standarddosierung behandelt wurden, zeigen 10 Jahre nach Transplantation eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, einen beeinträchtigten zerebralen Energiestoffwechsel und vermehrte strukturelle Hirnläsionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, Patienten ein und fünf Jahre nach Nierentransplantation sowie Patienten nach Lebertransplantation.

**Methoden:** Die kognitive Leistungsfähigkeit von 21 Patienten, die vor  $10.8 \pm 1.1$  Jahren eine Nierentransplantation hatten, wurde mit der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) erfasst. Zusätzlich erfolgte eine zerebrale Magnetresonanztomographie und eine <sup>31</sup>P-Phosphor Magnetresonanztomographie zur Erfassung

struktureller Hirnläsionen und des zerebralen Energiestoffwechsels. Die Ergebnisse wurden mit jenen von 11 Patienten  $1.6 \pm 0.7$  Jahre und 10 Patienten  $5.7 \pm 0.7$  Jahre nach Nierentransplantation sowie 9 Patienten  $9.7 \pm 1.9$  Jahre nach Lebertransplantation verglichen. Außerdem erfolgte der Vergleich zu 17 nach Alter, Geschlecht und Bildung angepassten gesunden Kontrollen.

**Ergebnisse:** Die Patienten 1 Jahr und 10 Jahre nach Nierentransplantation ähnlich wie die Patienten 10 Jahre nach Lebertransplantation zeigten eine signifikant schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit als gesunde Kontrollen (RBANS Total Scale 1 Jahr  $94,5 \pm 13,5$  vs. Kontrollen  $109,4 \pm 10,1$ ,  $p=0,02$ ; 10 Jahre  $96,8 \pm 12,5$  vs. Kontrollen  $109,4 \pm 10,1$ ,  $p=0,02$ ; und Patienten nach Lebertransplantation  $90,7 \pm 9,1$  vs. Kontrollen  $109,4 \pm 10,1$ ,  $p<0,01$ ). Die Patienten 5 Jahre nach Nierentransplantation unterschieden sich hingegen nicht von den gesunden Kontrollen.

Alle Patientengruppen nach Nierentransplantation zeigten signifikant erniedrigte Adenosintriphosphat Level im Hirngewebe im Vergleich zu gesunden Kontrollen (1 Jahr  $0,209 \pm 0,008$ ; 5 Jahre  $0,206 \pm 0,008$  und 10 Jahre  $0,207 \pm 0,009$  vs. Kontrollen  $0,224 \pm 0,011$ ;  $p \leq 0,01$ ). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten Patienten 1 Jahr und 5 Jahre nach Nierentransplantation signifikant verbreiterte periventrikuläre Läsionen (1 Jahr  $4,3 \pm 1,3$ ; 5 Jahre  $4,2 \pm 0,9$  vs. Kontrollen  $2,7 \pm 1,0$ ;  $p \leq 0,01$ ).

**Schlussfolgerungen:** Patienten nach Nierentransplantation zeigen kognitive Defizite, Veränderung der Hirnstruktur und Beeinträchtigungen des zerebralen Energiestoffwechsels im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Diese Veränderungen könnten mit der langfristigen Tacrolimus Therapie assoziiert sein. Weitere Studien in größeren Patientengruppen sind notwendig um den Einfluss von verschiedenen Variablen wie z. B. Begleiterkrankungen, Nierenfunktion und Geschlecht genauer zu untersuchen.

FV 457

## Intrathekale Medikamentenapplikation bei CIDP – Bench-to-Bedside

Jeremias Motte<sup>1</sup>, Thomas Grüter<sup>1</sup>, Melissa Sgodzai<sup>1</sup>, Felix Kohle<sup>1</sup>, Hussein Bachir<sup>1</sup>, Björn Ambrosius<sup>1</sup>, Xiomara Pedreituria<sup>1</sup>, Anna Lena Fisse<sup>1</sup>, Min-Suk Yoon<sup>1,2</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>EVK Hattingen, Klinik für Neurologie, Hattingen, Deutschland

**Hintergrund:** Systemische intravenöse (i.v.) Kortikosteroide und Immunglobuline sind die Standardtherapie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP). Insbesondere bei Kortikosteroiden können die Nebenwirkungen einer systemischen Applikation therapie-limitierende Faktoren darstellen.

Wenige Medikamente sind für die intrathekale (i.t.) Applikation zugelassen. Die intrathekale Glukokortikoidapplikation (Triamcinolon) wird in einigen neurologischen Kliniken „off-label“ bereits erfolgreich bei chronisch entzündlichen ZNS Erkrankungen eingesetzt.

**Ziele:** Untersuchung der Wirksamkeit der systemischen Standardtherapien der CIDP (Immunglobuline und Glukokortikoiden) bei intrathekaler Applikation im Tierversuch, sowie Präsentation erster klinischer Daten beim „off-label“ Einsatz von Triamcinolon i.t. bei CIDP-Patienten.

**Fragestellung:** Zeigt die intrathekale Applikation von bekannten Standardtherapien der CIDP im Tiermodell eine Wirksamkeit? Ist eine Übertragung dieser Erkenntnisse auf den Menschen möglich? Für welche Patientensubgruppe könnte der alternative i.t. Applikationsweg sinnvoll sein?

**Methoden:** Als neue Therapieoptionen der experimentellen autoimmunen Neuritis (EAN) in Lewis Ratten wurden Triamcinolon und humane Immunglobuline i.t. verabreicht. Zudem wurden  $n=10$  CIDP Patienten intrathekal mit Triamcinolon off-label behandelt und retrospektiv der klinische Verlauf ausgewertet.

**Ergebnisse:** In den tierexperimentellen Arbeiten konnte nach Immunisation der Tiere mit P2-Peptid ein dosisabhängiger klinischer, elektrophysiologischer und histologischer therapeutischer sowie präventiver Effekt von Immunglobulinen und Glukokortikoiden nachgewiesen werden. Die i.t. Therapie mit Glukokortikoiden zeigte zudem einen Th2-Shift in den peripheren Lymphknoten der Tiere. In vitro zeigte sich in der Schwannzellkultur (SC) ein anti-inflammatorisches Zytokinmuster sowie eine erhöhte Resistenz gegen oxidativen Stress.

Die Patienten zeigten durchgehend eine gute Verträglichkeit der intrathekalen Therapie. Typische Nebenwirkungen der systemischen Therapie von Glukokortikoiden, wie Blutzuckererhöhung oder Flush wurden seltener beobachtet.

**Schlussfolgerungen:** Die intrathekale Immunglobulin- und Triamcinolonapplikation zeige einen therapeutischen Effekt bei der EAN. Die experimentellen Daten sprechen für einen direkten Effekt auf Schwannzellen. Die bei anderen neurolo-immunologischen Erkrankungen bereits im klinischen Einsatz erprobte intrathekale Triamcinolontherapie zeigt auch bei CIDP-Patienten eine gute Verträglichkeit und könnte einen neuen, schonenden und dosissparenden Applikationsweg darstellen. Insbesondere Patienten mit sensorischen und schmerzhaften Symptomen scheinen gut zu profitieren. Zur Bestätigung sind weitere systematische Untersuchungen im klinischen Einsatz erforderlich.

FV 509

### **In-vitro-Genexpressionsanalyse in 32 humanen, aus iPS-Zellen differenzierten, kortikalen Neuronen von THAP1-Mutationsträgern und Kontrollen**

Hauke Baumann<sup>1</sup>, Michaela Trilck-Winkler<sup>1</sup>, Martin Grosse<sup>2</sup>, Alexander Münchau<sup>1</sup>, Vladimir Kostic<sup>3</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Frank J. Kaiser<sup>2</sup>, Philip Seibler<sup>1</sup>, Katja Lohmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Humangenetik, Sektion für funktionelle Genetik, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Belgrad, Klinik für Neurologie, Belgrad, Serbia

**Hintergrund:** Die Dystonien sind eine Gruppe von Bewegungsstörungen, die durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen und damit verbundenen abnormen Haltungen und/oder Bewegungen gekennzeichnet sind. Eine seltene erbliche Dystonieform (DYT-THAP1), die durch Mutationen im *THAP1*-Gen hervorgerufen wird, zeigt bei ca. der Hälfte der *THAP1*-Mutationsträger aus bislang ungeklärten Gründen eine reduzierte Penetranz. *THAP1* kodiert einen Transkriptionsfaktor und spielt damit eine wichtige Rolle bei der Genexpressionsregulation. Ein Gen, dessen Expression in *in-vitro*-Modellen durch *THAP1* reguliert wird, ist *TOR1A*. Mutationen in *TOR1A* verursachen ebenfalls eine Dystonie mit reduzierter Penetranz.

**Ziele:** Die zugrunde liegenden Mechanismen reduzierter Penetranz in einem neuronalen *in-vitro* Modell erklären zu können und durch das Aufspüren von Genexpressions-Unterschieden, die mit der reduzierten Penetranz korrelieren, einen molekularen Biomarker für die Penetranz zu finden.

**Fragestellung:** Ist die Expression des Transkriptionsfaktors *THAP1*, sowie die des Ziel-Gens *TOR1A*, in aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) differenzierten, kortikalen Neuronen bei betroffenen und nicht-betroffenen Mutationsträgern im Vergleich zu Kontrollen verändert?

**Methoden:** Aus drei Familien mit jeweils unterschiedlichen *THAP1* Mutationen wurden insgesamt zehn humane Fibroblastenlinien von betroffenen und nicht-betroffenen *THAP1*-Mutationsträgern in iPS reprogrammiert. Die entstandenen iPS-Zellen wurden auf mit Matrigel-beschichteten Kulturplatten in den Stammzellmedien E8 oder mTeSR kultiviert. Insgesamt wurden 32 iPS-Linien von Kontrollen und *THAP1*-Mutationsträgern mit einem nach Shi et al. 2012 adaptierten Protokoll in kortikale Neurone differenziert. Das Differenzierungsprotokoll umfasste einen Replattierungsschritt *en bloc*, gefolgt von der zweifachen manuellen Auswahl neuronaler Rosetten, und einem finalen Dissoziationsschritt. Die Neurogenese kortikaler Zellen wurde mit einer Kombination von SB-431542 und Dorsomorphin, sowie im weiteren Verlauf mit der Zugabe von FGF (Fibroblast-growth factor), BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) und GDNF (Glial cell-derived neurotrophic factor) stimuliert. Die Genexpression wurden mittels quantitativer PCR bestimmt.

**Ergebnisse:** Mutationsträgern der p.Lys158Asnfs\*23 und p.Ser21Cys Mutationen zeigten eine erhöhte *THAP1*-Expression in für 44 Tage differenzierten kortikalen Vorläuferzellen im Vergleich zu den Kontrollen. Träger der p.Arg13His waren von diesem Effekt ausgenommen. Es war ein Trend einer erhöhten *THAP1* Expression in betroffenen im Vergleich zu nicht-betroffenen Mutationsträgern zu verzeichnen. Die Expression des Dystonie-Gens *TOR1A*, welches mutmaßlich von *THAP1* reguliert wird, blieb unverändert. Zudem stand die *THAP1*-Expression nicht in Zusammenhang mit Polymorphismen im Promotor des *KAT6A*-Gens, welcher laut 4C-Analysen mit dem *THAP1* Promoter interagiert und damit möglicherweise einen Einfluss auf die Penetranz haben könnte.

**Schlussfolgerungen:** Die erhöhte *THAP1*-Expression bei einigen Mutationsträgern verglichen mit Kontrollen könnte mit dem beschriebenen Mechanismus der Autoregulation erklärt werden. Darüber hinaus korreliert die *THAP1*-Expression in kortikalen Vorläuferzellen möglicherweise mit dem Krankheitsverlauf von Mutationsträgern. Geplante Analysen des Transkriptoms und des Gesamt-Genoms können die zugrunde liegenden Signalwege sowie genetische Faktoren aufzeigen, die den Krankheitsverlauf verändern, und damit zum Verständnis des Krankheitsbildes der DYT-THAP1 Dystonie im Kontext der reduzierten Penetranz beitragen.

FV 534

## **Einfluss des Kallikrein-Kinin-Systems auf die Regeneration in der chronischen Phase nach Schlaganfall**

Friederike Langhauser<sup>1</sup>, Dirk M. Hermann<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen (AöR), Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen (AöR), Lehrstuhl für Vaskuläre Neurologie, Demenz- & Altersforschung, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Das Kallikrein-Kinin-System (KKS) besteht aus mehreren hintereinandergeschalteten Serinproteasen und spielt in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls eine wichtige Rolle. In der Akutphase des experimentellen Schlaganfalls konnten wir bereits zeigen, dass die Blockade einzelner Komponenten des KKS, wie z. B. FXII, Kininogen oder Plasmakallikrein (PK) zu signifikant kleineren Schlaganfällen führte, 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 des KKS nur in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls untersucht, seine Auswirkungen in der Regenerationsphase und mögliche Gewebereorganisierende Effekte sind bislang unklar.

**Ziel:** Ziel dieses Projektes war es, den Einfluss des KKS, insbesondere von FXII, auf den Langzeitverlauf nach einem ischämischen Schlaganfall zu untersuchen.

**Methoden:** Bei Mäusen wurde durch 30 minütige Okklusion der Arteria cerebri media ein Schlaganfall ausgelöst. An 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 FXII auf die Regeneration nach Schlaganfall zu untersuchen, wurde eine Gruppe der Mäuse ab Tag 3 mit einem FXIIa-Inhibitor behandelt. In den folgenden vier Wochen wurden die Tiere regelmäßig funktionell getestet. An Tag 28 wurden die Gehirne entnommen und auf Thrombose, Entzündungsreaktionen und Angiogenese hin untersucht.

**Ergebnisse:** In Kontrolltieren konnten wir auch vier Wochen nach Schlaganfall noch zahlreiche intrazerebrale Thromben in der Mikrozirkulation und eine anhaltende Entzündungsreaktion nachweisen. Nach Blockade von FXII war die Anzahl der Mikrothromben signifikant reduziert. Auch waren nach FXII-Blockade im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant weniger Mikroglia/Makrophagen und T Zellen ins Gehirnparenchym der Tiere infiltriert. Diese verminderte Thrombo-Inflammation übertrug sich auch in eine signifikant bessere funktionelle Leistung im Adhesive Removal Test. FXII-inhibierte Mäuse zeigten zudem an Tag 28 nach Schlaganfall eine höhere Gefäßdichte mit mehr Perizyten als die Kontrolltiere.

**Schlussfolgerungen:** Die Blockade des KKS zeigte auch im Langzeitverlauf nach ischämischem Schlaganfall einen protektiven Effekt. Daher könnte die gezielte Blockade von Komponenten des KKS in der chronischen Phase eine vielversprechende Therapieoption für den ischämischen Schlaganfall darstellen.

FV 563

## **Postischämische Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke durch Lithium über GSK-3betaunabhängige Signalwege**

Matteo Haupt<sup>1</sup>, Regine Kruse<sup>1</sup>, Irina Graf<sup>1</sup>, Bozena Zechmeister<sup>1</sup>, Simone Lieschke<sup>1</sup>, Mathias Bähr<sup>1</sup>, Thorsten R. Döppner<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland

**Hintergrund:** Lithium wird seit Jahrzehnten erfolgreich zur Behandlung bipolarer Störungen eingesetzt. In den letzten Jahren finden sich jedoch auch vermehrt Hinweise auf eine neuroprotektive Wirkung von Lithium in verschiedenen neurodegenerativen Krankheitsmodellen. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass eine lithiuminduzierte Neuroprotektion auch in präklinischen Schlaganfallmodellen existiert. Diese präklinischen Arbeiten gaben bereits in der Vergangenheit Anlass zu kleinen klinischen Studien an Schlaganfallpatienten, welche jedoch heterogene Ergebnisse erzielten. Die Gründe hierfür sind sicherlich multifaktoriell. Eigene Arbeiten konnten erstmals zeigen, dass die Applikation von Lithium innerhalb von neun Stunden nach zerebraler Ischämie der Maus zu einer Stimulation der post-ischämischen Geweberegeneration und einer besseren neurologischen Erholung der Tiere im Langzeitversuch führt. Diese Effekte scheinen un-

abhängig von einer Modulation des bekannten GSK3-beta-Signalweges zu sein. Eine weitere Analyse von zugrundeliegenden Mechanismen der pleiotropen Substanz Lithium ist jedoch essentiell, bevor eine Neuauflage klinischer Studien zur Verwendung von Lithium bei zerebraler Ischämie zu diskutieren ist.

**Fragestellung/Ziele:** In der hier vorliegenden Arbeit wird daher der Frage nachgegangen, inwiefern die Applikation von Lithium zu einer Stabilisierung der Bluthirnschranke (BBB), die bei der Entwicklung des akuten Zellschadens eine Schlüsselrolle einnimmt, führt und damit zu einer Neuroprotektion nach zerebraler Ischämie beitragen kann.

**Methoden:** C57BL6-Mäuse werden mit Hilfe des Fadenokklusionsmodells einer zerebralen Ischämie ausgesetzt und bis zu einem Zeitraum von maximal drei Tagen beobachtet. Sodann erfolgt die Datenakquirierung mittels immunhistochemischer und durchflusszytometrischer Verfahren sowie Western Blot-Analysen.

**Ergebnisse:** Lithium führt nach Induktion der zerebralen Ischämie zu einer verminderten Extravasation von Evans Blue als Hinweis für eine erhöhte post-ischämische Integrität der BBB. Diese ist vergesellschaftet mit einer Regulation von Tight Junction Proteinen. So führt die Verwendung von Lithium zu einer Hochregulation bzw. vermehrten Expression von Claudin-1, ZO-1 und Occludin im Hirngewebe der so behandelten Schlaganfalltiere. In diesem Zusammenhang ist die Aktivierung von Matrixmetalloproteasen (bspw. MMP-9) von besonderer Bedeutung, insofern als dass diese zu einer erhöhten Permeabilität der BBB beitragen können. Die zymographische Analyse von Hirngewebe 24 h nach zerebraler Ischämie zeigt eine signifikant reduzierte Aktivität von MMP-9 durch Lithium, welche entscheidend zu einer erhöhten Integrität der BBB beitragen dürfte. Letztere ist jedoch nicht nur vom Vorhandensein von Tight Junction Proteinen abhängig, sondern auch von Expressionsprofilen transzellulärer Transporter wie den so genannten ABC-Transportern. Letztere können durch die Verwendung von Lithium 24 h nach Induktion der zerebralen Ischämie der Maus hochreguliert werden. Ebenso zeigt sich an kultivierten Endothelzellen, die einer transienten Hypoxie und Reoxygenierung ausgesetzt sind, eine Rekonstitution von ABC-Transportern durch Lithium. Die erhöhte Stabilität der BBB durch Lithium trägt schlussendlich zu einer signifikant reduzierten Aktivierung von Mikroglia im Infarktareal bei und trägt so zu der bereits zuvor beschriebenen Neuroprotektion und erhöhten neurologischen Erholung der Schlaganfalltiere bei.

**Schlussfolgerungen:** Weitere Studien hinsichtlich der pleiotropen Effekte von Lithium nach zerebraler Ischämie sind jedoch vonnöten, bevor die Einführung einer klinischen Studie für sinnvoll erachtet werden kann.

FV 565

## Phasenkontrast-MRT bei zervikaler Spinalkanalstenose: Reproduzierbarkeit einer deutlichen Mehrbewegung des Rückenmark

Katharina Wolf<sup>1</sup>, Axel Krafft<sup>2</sup>, Marco Reisert<sup>2</sup>, Andreas Klingler<sup>3</sup>, Ulrich Hubbe<sup>3</sup>, Karl Egger<sup>4</sup>, Marc Hohenhaus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; <sup>2</sup>Uniklinik Freiburg, Klinik für

Radiologie, Medizinphysik, Freiburg, Deutschland; <sup>3</sup>Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland;

<sup>4</sup>Uniklinik Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland

**Hintergrund:** Im Rahmen einer explorativen MRT-basierten Untersuchung bei zervikaler Spinalkanalstenose auf Höhe HWK 5 wurde bereits gezeigt, dass es zu einer signifikanten, fokalen Zunahme der Rückenmarksbewegung auf Höhe der Stenose kommt (n=12)<sup>1</sup>. Während das Verhältnis der Rückenmarksbewegung von Höhe HWK5 zu HWK2 bei Gesunden bei etwa einem Faktor 1 lag, lag dieses bei Patienten teilweise deutlich darüber (>1,5)<sup>1</sup>. Diese durch axiale Messungen erhaltenen Daten lassen keine direkte Aussage über die dynamischen Aspekte des übrigen Rückenmarks zu.

**Ziele:** Mittels optimierter Phasenkontrast-MRT soll eine zuverlässige Messbarkeit der zervikalen Rückenmarksdynamik in sagittaler Aufnahmetechnik demonstriert werden. Mit dieser Methode sollen einerseits die Ergebnisse der Vorstudie reproduziert und der Verlauf der dynamischen Veränderungen über die gesamte HWS dargestellt werden. Diese Daten sollen im Verhältnis zum Ausmaß der Spinalkanalkompression (maximum canal compromise (MCC))<sup>2</sup> analysiert werden.

**Fragestellung:** Reproduktion der dynamischen Messungen am zervikalen Rückenmark bei zervikaler Spinalkanalstenose Höhe HWK 5; sind dynamische Messungen am Rückenmark komplementär oder additiv zur anatomischen Bildgebung?

**Methoden:** Subgruppen-Zwischenanalyse einer seit 4/18 rekrutierenden prospektiven Studie (ID: DRKS00012962); n=15 Patienten (54+/-14 Jahre, 9 männlich, 6 weiblich) mit zervikaler Spinalkanalstenose Höhe HWK5, leicht bis mittelgradig betroffen. 3T-MRT-Scan: konventionelle T2-Sequenz (TR 1500ms, TE 134ms), optimierte prospektiv EKG-getriggerte Phasenkontrast-MRT in axialer Ausrichtung auf Höhe HWK2 und HWK5 und sagittaler Ausrichtung über die gesamte HWS (axial: 0.9x0.9x5mm<sup>3</sup>, FoV 200x200mm<sup>2</sup>, TR = 20.2ms, TE = 7.7ms, flip angle 15°, bandwidth 488 Hz/Pixel, venc 5cm/s,



PEAK-GRAPPA; sagittal:  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$ , FoV  $200 \times 200 \text{ mm}^2$ , TR = 31.8ms, TE = 7.75ms, flip angle  $15^\circ$ , bandwidth 488 Hz/Pixel, venc 5cm/s, PEAK-GRAPPA), Geschwindigkeit in kraniokaudale Richtung kodiert. Die MCC wird in sagittaler Ausrichtung in der T2-MRT-Sequenz gemessen. Die Vergleichsanalyse der axialen und sagittalen Phasenkontrastdaten erfolgte mittels MATLAB<sup>®</sup>, die Routineauswertung der Phasenkontrastdaten aller Patienten mittels standardisiertem ROI (4x4 Voxel) pro Segment in NORA<sup>4</sup> (Abb. 1). Als Vergleichsparameter wird der „Velocity-Index“ (Verhältnis maximale Geschwindigkeit pro zervikalem Segment HWK3-7 zur maximalen Geschwindigkeit auf Höhe HWK 2) gebildet zur Vermeidung interindividueller Unterschiede bedingt durch Atmung und Herzfrequenz<sup>1</sup>. Korrelationen werden mittels SPSS/Pearson-Korrelationen berechnet; ein Wert  $r > 0,5$  mit  $p < 0,05$  wird zur Annahme einer signifikanten Korrelation vorausgesetzt.

**Ergebnisse:** Die Geschwindigkeitskurven gemessen in axialer und sagittaler Ausrichtung sind ohne Winkelkorrektur identisch (Abb. 2). Der Velocity-Index steigt bis zur Stenose an, in einigen Fällen (47 %) auch darüber hinaus und fällt danach wieder ab (Abb. 3). Der Velocity-Index HWK5 erreicht einen Durchschnittswert von  $2.78 \pm 1.1$  SD (min. 1.14, max. 5.4), in 73 %  $> 2$ . Es liegt keine Korrelation des Velocity-Index jeder gemessenen Höhe zum MCC vor ( $p > 0.3$ ).

**Schlussfolgerungen:** Eine lokale Mehrbewegung des Rückenmarks bei fokaler Stenose HWK5 im Sinne eines mechanischen Dehnungs-/Stauchungseffekts wurde reproduziert. Die fehlende Korrelation mit der Spinalkanalkompression weist möglicherweise auf eine von individuellen Parametern der intraspinalen Dynamiken bestehende Abhängigkeit hin. Weitere Analysen in Bezug auf klinische Befunde sowie Verlauf der Erkrankung müssen weiter evaluiert werden.

**Referenzen:**

1. Wolf K, Hupp M, Friedel S, et al. Spinal Cord 2018
2. Karpova A, Arun R, Davis AM, et al. Spine 2013
3. <http://de.mathworks.com>
4. <http://www.nora-imaging.org>

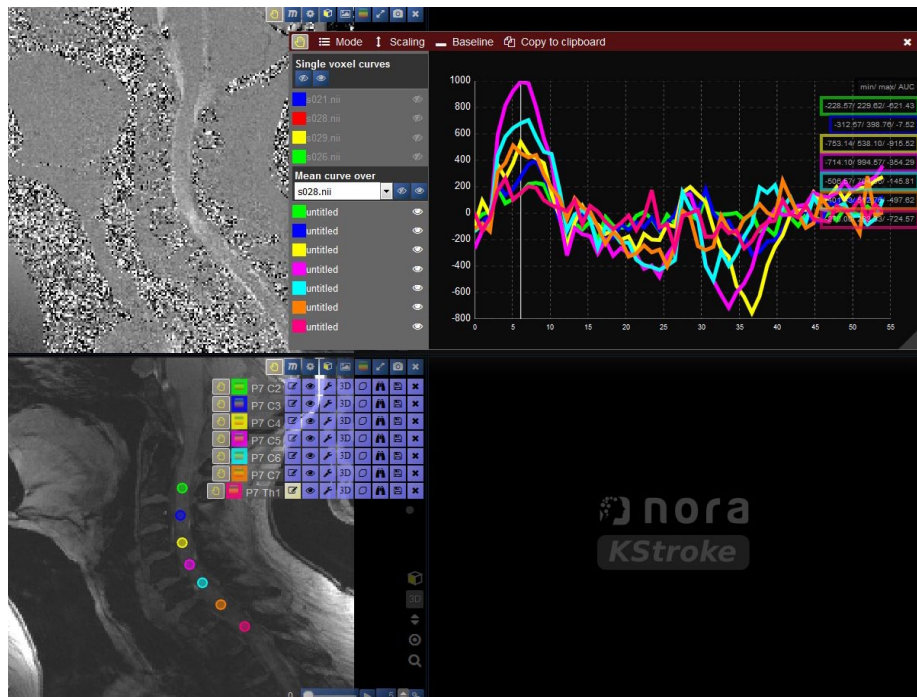


Abbildung 1

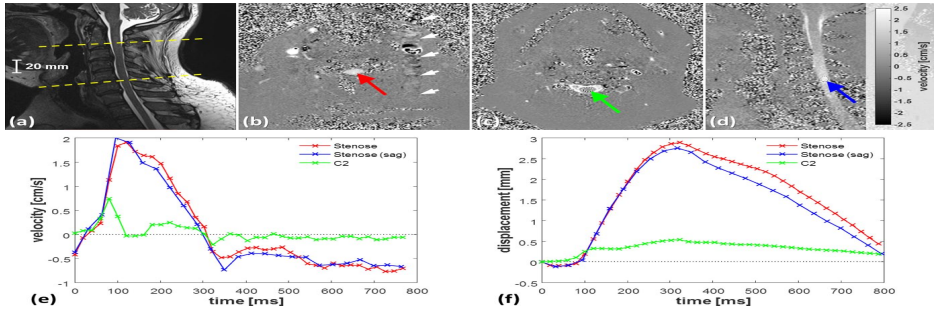


Abbildung 2

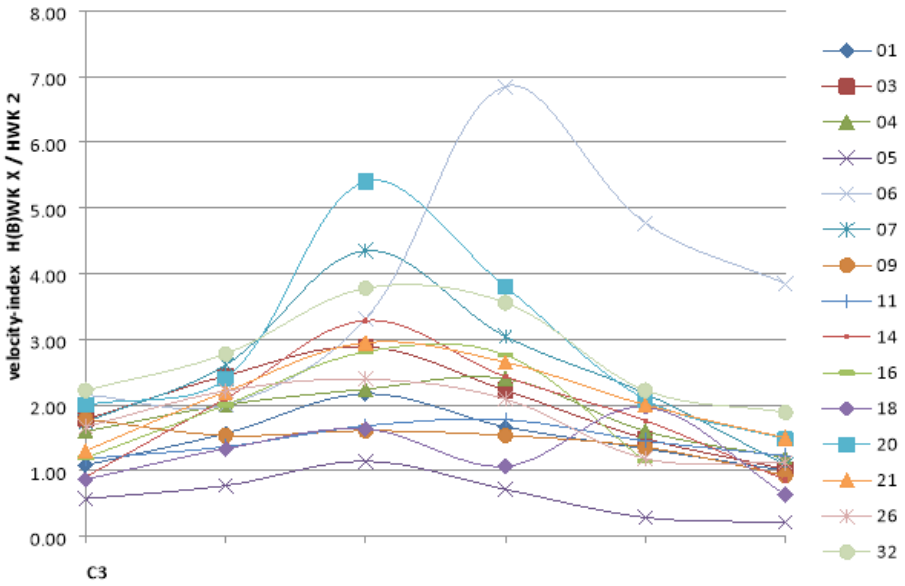


Abbildung 3

## Leitlinien und evidenzbasierte Medizin

FV 38

### Behandeln Ärzte sich selbst anders als ihre Patienten? Untersuchung zur Selbstbehandlung unter Neurologen und Schmerztherapeuten am Beispiel Migräne

Leonie Hansen<sup>1</sup>, Charly Gaul<sup>2</sup>, Esther Pogatzki-Zahn<sup>3</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>, Janne Gierthmühlen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sektion Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Neurologie, UKSH, Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein, Königstein, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Anesthesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Migräne ist unter Neurologen und Schmerztherapeuten verbreitet. Oftmals behandeln sie sich selbst, ohne einen Fachkollegen hinzuzuziehen.

**Ziele:** Ziel war es, in dieser Gruppe zu untersuchen, ob die Behandlung der eigenen Migräne den Leitlinien und der Behandlung der eigenen Patienten entspricht.

**Fragestellung:** Behandeln Ärzte sich selbst anders als ihre Patienten?

**Methoden:** Es wurde ein Onlinefragebogen erstellt, der Demographie und Charakteristika der Migräne sowie medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung und Prophylaxe entsprechend der Leitlinien und gängigen Behandlungsmethoden abfragte. Alle Daten der ärztlichen Teilnehmer mit Migräne wurden analysiert.

**Ergebnisse:** 175/418 (41,9 %) Gesamtteilnehmer hatten Migräne (Frauen: 55,17 %; Männer: 29,3 %; Alter: 45,9±10,7 Jahre; Berufstätigkeit 17,8±10,5 Jahre; 89,1 % Fachärzte, 39,7 % Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie; 2,2±3,4 Migränetage im letzten Monat).

Zur Therapie einer akuten Migräneattacke wurden am häufigsten Ibuprofen (61,9 %), Triptane (28,6 %), ASS (22,9 %), Metamizol (20,6 %) und Paracetamol (17,1 %) an durchschnittlich 2,1±2,7 Tagen der letzten vier Wochen eingenommen, bei einem Teilnehmer erfolgte hierbei ein Übergebrauch. 96,6 % nehmen zur Akuttherapie ein Medikament der ersten Wahl nach den Leitlinienempfehlungen.

9,7 % nehmen eine Migräneprophylaxe (Betablocker (35,3 %), Sartane (29,4 %), Topiramaten und Magnesium (beide je 11,8 %), Flunarizin (5,9 %)), 52,9 % hierbei ein Prophylaktikum der ersten Wahl.

21,7 % Teilnehmer mit ≥ drei Tagen im Monat Migräne nahmen keine Prophylaxe. Von ihnen haben 71,1 % schon einmal eine Prophylaxe angedacht, aber diese aus Angst vor etwaigen Nebenwirkungen (38,5 %), einer zu geringen Frequenz bzw. Intensität der Attacken (26,9 %) oder einer ausreichenden Akutmedikation (19,2 %) nicht eingenommen. Verglichen mit denjenigen, die eine Prophylaxe einnehmen, waren Betroffene ohne Prophylaxe jünger (42,1±7,45 vs. 56,6±13,1 Jahre), hatten weniger Berufsjahre (14,2±7,03 vs. 24,6±9,7), seltener die Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ (16,7 % vs. 62,5 %; p=0,0001) sowie überwiegend eine Tätigkeit im Angestelltenverhältnis (92,1 % vs. 52,9 %; p=0,0001). Als nichtmedikamentöse Prophylaxen werden Sport (49,1 %), ein geregelter Lebenswandel (45,1 %), Entspannungsverfahren (31,4 %), Stressmanagement (25,1 %), Alkoholabstinenz (18,9 %), Schmerzbewältigung (6,9 %), Akupunktur (4,6 %), Psychotherapie (2,9 %) und Biofeedback (0,6 %) angewandt.

96,6 % der Teilnehmer gaben an, die eigenen Patienten leitlinienkonform zu behandeln. 14,3 % der Teilnehmer würden sich selbst anders therapieren, wenn sie Patienten in ihrer Behandlung wären.

**Schlussfolgerungen:** Migräne ist unter Neurologen und Schmerztherapeuten verbreitet. Die Akuttherapie der eigenen Migräne erfolgt zum größten Teil leitliniengerecht, bei der Indikation für eine Prophylaxe zeigt sich vor allem bei jüngeren, weniger erfahrenen Ärzten ein eher zurückhaltenderes Vorgehen. Insgesamt scheint zwischen Selbstbehandlung und Behandlung von Migränepatienten kein wesentlicher Unterschied zu sein.

FV 188

## Der Einfluss einer artifiziellen Blutbeimengung auf die Liquorproteindiagnostik

Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Theda Janssen<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Alexandra Neyazi<sup>1</sup>, Jonas Ahlbrecht<sup>1</sup>, Wolfram Puppe<sup>1</sup>, Lena Bönig<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Tina Ganzenmueller<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Liquordiagnostik ist eine wichtige Untersuchungsmethode zur Abklärung von autoimmunologischen oder infektiösen neurologischen Erkrankungen. Insbesondere das Muster einer intrathekalen Immunglobulinproduktion ist hilfreich für die Einordnung einer Erkrankung. Häufig kommt es jedoch bei der Lumbalpunktion zu Blutbeimengungen in die Liquorprobe, die die Ergebnisse der Proteindiagnostik verfälschen können.

**Ziele:** Die diagnostische Sicherheit der Liquorproteinbestimmung soll durch Bewertung des Einflusses einer artifiziellen Blutbeimengung erhöht werden.

**Fragestellung:** Die Grenzwerte für Blutbeimengungen in Liquorproben sollen ermittelt werden.

**Methoden:** In dieser experimentellen Studie wurde der Einfluss einer artifiziellen Blutbeimengung nachgeahmt, indem Blut mit 2.500, 5.000, 7.500, 10.000 und 20.000 Erythrozyten/ $\mu$ l in 1 ml überschüssige Liquorprobe des Patienten gegeben wurde. Im Anschluss erfolgte die Standardproteindiagnostik mit Bestimmung der intrathekalen Immunglobulinproduktion.

**Ergebnisse:** Es konnte gezeigt werden, dass sogar geringe Blutbeimengungen von 2.500 Erythrozyten/ $\mu$ l zu einer Verfälschung des Gesamtproteins und des Albuminquotienten führen. Mit steigender Blutbeimengung erhöhte sich die Häufigkeit von falsch-positiven Werten. Bei einer Blutbeimengung von 5.000 Erythrozyten/ $\mu$ l war bereits bei fast jedem fünften Patienten eine falsch-positive intrathekale IgM Produktion nachweisbar. Im Gegensatz dazu ist bei dieser Höhe einer Blutbeimengung die intrathekale IgG und IgA Produktion noch als verlässlich anzusehen.

**Schlussfolgerungen:** Zusammengefasst sollte das Ausmaß der Blutbeimengung für die Auswertung der Liquorproteindiagnostik berücksichtigt werden, da mit steigender Erythrozytenzahl auch die Häufigkeit für falsch-positive Ergebnisse zunimmt.

FV 348

## Innovative Lehre: Neurologie-Hauptvorlesung im Flipped-Classroom-Format

Friederike Schmidt-Graf<sup>1</sup>, Bernhard Hemmer<sup>1</sup>, Pascal Berberat<sup>2</sup>, Katharina Mosene<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TU München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; <sup>2</sup>TU München, Fakultät für Medizin, TUM Medical Education Center, München, Deutschland

**Hintergrund:** Die Dozierenden der Fakultät für Medizin der TU München und das zugehörige Medical Education Center sind stets bemüht, die Lehre zu verbessern. Die Bedeutung von eLearning ist in den letzten Jahren kontinuierlich gewachsen, so dass der nachhaltige Einsatz von eLearning zum Erfüllen dieser Zielsetzung maßgeblich beiträgt. eLearning umfasst den Einsatz von digitalen Medien im Rahmen von Lehr- und Lernprozessen und bietet vielfältige Ansätze, den Lernprozess der Studierenden durch Medien und Interaktivität anzureichern, die Kommunikation zwischen Lehrenden und Studierenden zu verbessern und neue didaktische Wege zu erschließen. Die größere Flexibilität durch orts- und zeitungebundenes Lernen, die Unterstützung von innovativen Lernformen und die stärkere aktive Beteiligung der Studierenden sind nur einige Faktoren, die für die Attraktivität von eLearning sprechen.

**Ziele:** Die Neuausrichtung der Hauptvorlesung Neurologie auf ein eLearning-Konzept mit dem Schwerpunkt Flipped Classroom zielt auf eine Verbesserung der Qualität der Lehre (Möglichkeit der individuellen, selbstorganisierten Vorbereitung, aktivere Präsenz, Fokus auf Wissenstransfer und Ausbilden von Kompetenzen). Zudem soll die neue Methode Studierende für das Fach Neurologie begeistern. Die Umstellung der Hauptvorlesung auf ein neues Lehrkonzept dient darüber hinaus als Best Practice-Beispiel und Motivation, auch andere Lehrveranstaltungen der Fakultät anzupassen.

**Methoden:** Im Mittelpunkt der Überarbeitung stand das Konzept des Flipped Classroom. Bei diesem Ansatz werden Lehr- und Lernmittel vorab digital zur Verfügung gestellt. In der Präsenzveranstaltung rücken Anwendung des Erlernen sowie Wissenssicherung in den Fokus. Im September 2018 wurde den Medizinstudenten des 2. klinischen Studien-

jahres mitgeteilt, dass zum Wintersemester 2018/2019 die Neurologie-Hauptvorlesung auf ein eLearning-Format umgestellt wird. Gemeinsam mit den Dozierenden wurden Vorbereitungsmaterialien erarbeitet (insgesamt 23 Themen bei 19 Dozierenden), darüber hinaus wurden die Lehrenden zum Thema Flipped Classroom geschult. Zur Vorbereitung der Veranstaltungen diente den Studierenden ein Moodlekurs, in dem das Vorbereitungsmaterial jeweils zwei Wochen vor der Veranstaltung freigeschaltet wurde. Zur Vorbereitung gehörten ein Videofilm, ein Fachtext sowie das Beantworten einiger zugehöriger Multiple-Choice-Frage. In der Vorlesung wurden zunächst offene Fragen zum Vorbereitungsmaterial beantwortet, danach stand ein Fall-basiertes Aufbereiten des Wissens anhand von Patientenfällen, zum überwiegenden Anteil begleitet von „echten“ Patienten, im Fokus. Im Anschluss wurde eine umfassende Evaluation mit allen beteiligten Akteuren durchgeführt und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurde das eLearning-Konzept sehr gut angenommen und beurteilt. Positiv beurteilt wurden die gute Qualität der Videos, die Einführung eines neuen und interaktiven Konzeptes und das bessere Verständnis sowie eine Wissensvertiefung. Ebenso positiv bewertet wurden die regelmäßigen Patientenvorstellungen und das Fall-bezogene Lernen. Verbesserungen ergeben sich zukünftig vor allem mit Blick auf die Auswahl des Text-Contents und die didaktische Gestaltung der Präsenz.

**Schlussfolgerungen:** Die Umstellung der Hauptvorlesung Neurologie auf ein Flipped Classroom-Konzept war für uns ein großer Erfolg und wird zukünftig beibehalten sowie weiter optimiert. Vor allem mit Blick auf die Vorbereitungsdauer muss die Auswahl der Vorbereitungs-Materialien gezielter stattfinden. Wir etablieren zukünftig zusätzlich zum Video ein „Factsheet“, das max. zwei Seiten umfasst. Als Motivation wird außerdem ein Anreizsystem geschaffen: werden 80 % aller, im Moodlekurs gestellten MC-Fragen richtig beantwortet, erhält der Student einen Bonus für die Abschlussklausur. Zur Weiterentwicklung wird zudem ein „eScout“ eingebunden, der die Dozierenden zusätzlich beim Erstellen von entsprechendem Lehr-Material unterstützt und mediendidaktisch berät.

FV 412

## Beatmungsentwöhnung und Dekanülierung in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation – eine Analyse von Routinedaten

Christian Dohle<sup>1,2</sup>, Valerie Baumeister<sup>3</sup>, Katrin Jettkowski<sup>1</sup>, Michael Seifert<sup>4</sup>, Karla Spyra<sup>5</sup>

<sup>1</sup>MEDIAN Klinik Berlin-Kladow, Fachklinik für neurologische Rehabilitation, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>MEDIAN Klinik Grünheide, Grünheide, Deutschland; <sup>5</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaft, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Aufgrund der demographischen Entwicklung und der Verkürzung der Liegezeiten in den Akuthäusern übernimmt die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation (NNFR) eine immer bedeutendere Rolle in der Patientenversorgung, allerdings liegen nur wenige Daten zur Ergebnisqualität vor. Ein dafür bisher ungenutzter Datenpool ist der Frühreha-Barthel-Index nach Schönle, der in der Regel wöchentlich erhoben wird.

**Ziele:** Evaluation der Ergebnisqualität für Beatmungswaning und Dekanülierung in der NNFR

**Fragestellung:** Wie schnell und wie erfolgreich gelingt Beatmungswaning und Dekanülierung in der NNFR?

**Methoden:** Für Patienten, die in den Jahren 2014 und 2016 in der Phase B einer der zwei beteiligten Kliniken („besondere Einrichtungen“ außerhalb des DRG-Systems) aufgenommen und entlassen wurden, wurde aus dem Krankenhaus-Informationssystem extrahiert: Alter (bei Aufnahme), Geschlecht, Hauptdiagnose (ICD), Liegedauer, die meist wöchentlich erhobenen Frühreha-Index(FRI)-Items „intermittierende Beatmung“ und „absaugpflichtiges Tracheostoma“ sowie der vollständige Frühreha-Barthel-Index (in der Übersetzung nach Heuschmann) bei Aufnahme. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer (zweistelligen) ICD, die mehr als 10mal kodiert war (G62 (Critical-Illness-Neuropathie), G93 (hypoxischer Hirnschaden, alle anderen Diagnosen manuell entfernt), I60 (SAB), I61 (ICB), I63 (Ischämie), S06 (SHT)), die ausschließlich des FR-Items bei Aufnahme tracheotomiert waren (mit und ohne Beatmung). Mittels einer Kaplan-Meier-Analyse wurde die mediane Zeit bis zum Beatmungswaning und zur Dekanülierung bestimmt. Mit einer Cox-Regression wurde der Einfluss weiterer Faktoren evaluiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 620 initial kanülierte Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. 67 % waren männlich, das mittlere Alter lag bei 66,0 Jahren.

Auf der Basis dieser Daten konnten 80,8 % der initial beatmeten Patienten während des Aufenthalts geweant werden, statistisch davon 50 % nach im Median 40 Tagen. Die Cox-Regression zeigte keinen Einfluss von Diagnose, Alter und Geschlecht. Die initial nicht beatmeten Patienten wurden zu 45,5 % während des Aufenthalts dekanüliert, davon 25 % im Median nach 29 Tagen. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede der Diagnosen, mit besseren Prognosen für Patienten mit SAB und CIP und schlechterer Prognose für SHT. Bei Integration der anderen Ko-Faktoren wird diese Varianz jedoch vollständig durch den funktionellen Status bei Aufnahme (gleichzeitiges Vorliegen einer Verständigungs- / Schluckstörung) erklärt. Die Dekanülierung nach erfolgreichem Beatmungswaning gelingt häufiger (69,9 %) und schneller (50 %: Median: 22,0 Tage) – unabhängig von der Diagnose oder sonstigen Ko-Faktoren.

**Schlussfolgerungen:** Routinemäßig erhobene Daten liefern Aussagen zur Beschreibung des Rehabilitationsverlaufs. Dabei zeigt sich in keiner der durchgeführten Analysen das Patientenalter als unabhängiger Ko-Faktor, sondern nur der funktionelle Status bei Aufnahme. Systematische Fehler sind die Überschätzung der Zeiten bis zum Erfolg aufgrund der meist wöchentlichen Erhebung, die fehlende Berücksichtigung von Verlegungs- bzw. Entlassungsgründen und weiterer Ko-Morbiditäten.

Der hohe Anteil von Patienten mit langen Verläufen ist im DRG-System schlecht abgebildet. Die Integration des Trachealkanülenmanagements in das Beatmungswaning bringt deutliche Vorteile.

Diese Daten erlauben eine gesundheitsökonomische Abschätzung der Number needed to treat (NNT): Bei beatmeten Patienten verhindern zwei 6wöchige Aufenthalte einen Todesfall im nächsten Jahr. Bei kanülierten Patienten verhindern zwei 2monatige Aufenthalte eine ambulante Intensivpflege.

FV 513

## Implementierung der Palliativkomplexbehandlung auf einer neurologischen Normalstation

Anna-Christin Willert<sup>1</sup>, Christoph Ploner<sup>1</sup>, Alexander Kowski<sup>1</sup>

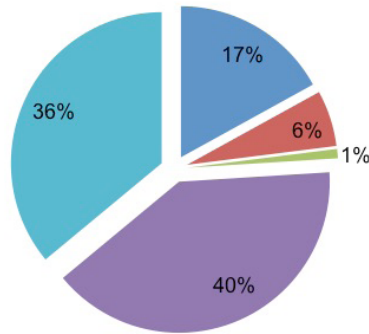
<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Patient\*innen mit fortgeschrittenen neurologischen Erkrankungen und palliativmedizinischem Bedarf betreten wir im Setting der neurologischen Normalstation seit 2017 gemeinsam mit dem Palliativkonsildienst im Rahmen der Palliativkomplexbehandlung (PKB).

**Ziel:** Vorstellung der Eckdaten unserer Erfahrung mit der Implementierung einer palliativmedizinischen Versorgung.

**Methoden:** Wir haben alle Patient\*innen der Klinik für Neurologie am Charité Campus Virchow-Klinikum, die seit 2018 in die PKB integriert wurden, identifiziert und retrospektiv hinsichtlich Aufnahmediagnose, Aufnahmemodus, Verweildauer, Indikation und Dauer zum Beginn der PKB, MIDOS (minimales Dokumentationssystem) erweitert um neurologische Symptome, ECOG-Status (Eastern Co-operative Oncology Group), Vorsorgetatus und Verbleib analysiert.

**Ergebnisse:** Vom 01.01.2018 - 28.02.2019 wurden von 3362 stationären Patient\*innen 111 (3 %) in die PKB eingeschlossen. Die mediane Verweildauer in der Neurologie betrug 9,5 (IQR 7-14) Tage. Dies resultierte in insgesamt 1315 Liegetagen, bei 14658 Gesamtliegetagen aller neurologischen Patient\*innen im gleichen Zeitraum. Somit sind 9 % aller Liegetage auf Patient\*innen in der PKB zurückzuführen. Die Patient\*innen, zu gleichen Anteilen Männer und Frauen, waren im Median 70,5 (IQR 60-78) Jahre alt.



■ cerebrovaskulär ■ chronisch-entzündlich ■ andere ■ neurodegenerativ ■ neoplastisch

Abbildung 1 - Aufnahmediagnosen

Die meisten Patient\*innen (42 %) wurden notfallmäßig aufgenommen, 33 % hausintern oder von einem externen Krankenhaus übernommen, 24 % kamen elektiv. Durchschnittlich vergingen weniger als 24 Stunden bis zum Einschluss in die PKB.

Häufige Indikationen für die PKB waren die Sicherung der ambulanten Versorgung (37 %) oder Tumorprogress (27 %), gefolgt von quantitativen/qualitativen Bewusstseinsstörungen (27 %), Ernährungsproblemen (23 %), epileptischen Anfällen (19 %) und Schmerzen (19 %); bei 75 % der Patient\*innen lagen 2-3 Indikationen vor.

Alltagskompetenz und Mobilität waren bei nahezu allen Patient\*innen hochgradig eingeschränkt: 23 % konnten sich nur begrenzt selbst versorgen (ECOG 3), 71 % waren völlig pflegebedürftig (ECOG 4).

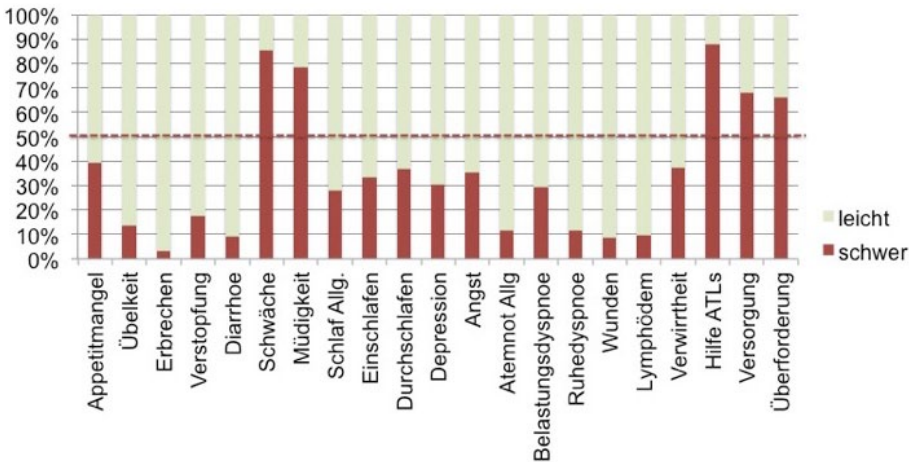


Abbildung 2 - Belastende Symptome (im MIDOS: mittel bis schwer) waren vor allem Schwäche, Müdigkeit, Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLS), Versorgung und Überforderung Angehöriger.

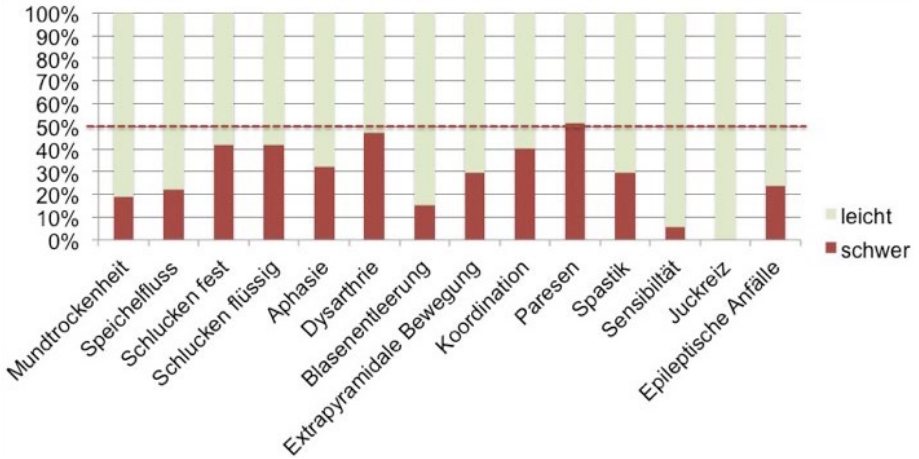


Abbildung 3 - Belastende neurologische Symptome waren vor allem Paresen, Dysarthrie, Schluckstörungen für feste Nahrung und Flüssigkeiten sowie Koordinationsstörungen.

Eine Patientenverfügung besaßen 48 % der Patient\*innen, eine Vorsorgevollmacht hatten 60 %, bei 12 % bestand eine gesetzliche Betreuung.

Eine spezialisierte ambulante oder stationäre palliativmedizinische Versorgung (Entlassung mit SAPV nach Hause oder in eine Pflegeeinrichtung, Verlegung auf eine Palliativstation oder in ein Hospiz) wurde bei 36 % der Patient\*innen realisiert, 42 % wurden ohne SAPV nach Hause oder in eine Pflegeeinrichtung, die Geriatrie oder Rehabilitation entlassen, weitere 5 % wurden intern oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bei 17 % handelte es sich um Sterbebegleitung, das entspricht 43 % aller im o.g. Zeitraum in der Neurologie verstorbenen Patient\*innen.

**Schlussfolgerungen:** Die in die PKB integrierten Patient\*innen stellen mit 9 % Gesamtliegetagen einen relevanten Anteil an der Belegung unserer neurologischen Normalstation, auch wenn der Anteil unter den bisherigen Schätzungen von ca. 10 % lag.

- 1) Neben krankheitsspezifischen neurologischen Symptomen lagen vor allem klassische palliativmedizinische Beschwerden und psychosoziale Probleme vor, die nicht zwanglos durch Inhalte der neurologischen Facharztweiterbildung gedeckt sind (wenngleich die Weiterbildungsordnung z. B. der Berliner Ärztekammer den „Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in der Betreuung palliativmedizinisch zu versorgender Patienten“ aufführt).
- 2) Erstaunlicherweise unterschied sich der Vorsorgestatus in Hinblick auf eine Patientenverfügung trotz schwerer Grundkrankheit nicht von dem der Allgemeinbevölkerung [vgl. Bevölkerungsbefragung im Auftrag des Deutschen Palliativ- und Hospiz-Verbandes e. V. 2017].



## Motoneuronerkrankungen

FV 74

### Hustendefizienz bei der ALS: subjektives Erleben der Hustendefizienz bei Indikationsstellung für die Versorgung mit einem Hustenassistenten

Dagmar Kettemann<sup>1</sup>, Susanne Spittel<sup>1,2</sup>, Birgit Koch<sup>1</sup>, Ute Weyen<sup>3</sup>, Julian Grosskreutz<sup>4</sup>, Torsten Grehl<sup>5</sup>, Simone Rosseau<sup>6</sup>, Judith Ganitis<sup>2</sup>, André Maier<sup>1</sup>, Jenny Norden<sup>1</sup>, Annette Cordula George<sup>1</sup>, Bertram Walter<sup>1</sup>, Christoph Münch<sup>1,2</sup>, Thomas Meyer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Berlin, Deutschland;

<sup>2</sup>Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Bochum, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum

Jena, Ambulanz für neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen, Jena, Deutschland; <sup>5</sup>Alfried Krupp Krankenhaus,

Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Essen, Deutschland; <sup>6</sup>Klinikum Ernst von Bergmann Bad Belzig GmbH, Pneumologisches Beatmungszentrum, Bad Belzig, Deutschland

**Hintergrund:** Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) führt eine Schwäche der kostalen, diaphragmalen, abdominalen und akzessorischen Muskulatur zu einer Hustendefizienz. Zur symptomatischen Behandlung der Hustendefizienz stehen mechanische Insufflatoren-Exsufflatoren (MIE) zur Verfügung. Mit einer MIE-Behandlung können drei Vorteile generiert werden:

(I) Physikalische Therapie der kostalen Muskelgruppen und Gelenke sowie

(II) Abbau von Atelektasen durch Insufflation und

(III) Entfernung bronchialer Sekrete durch Exsufflation.

Die Indikationskriterien für eine MIE-Behandlung sind eine subjektiv erlebte Hustendefizienz sowie ein verminderter Peak Cough Flow (PCF; <270 L/min). Trotz bekannter Vorteile der MIE-Behandlung liegen wenige systematische Untersuchungen über das subjektive Erleben der Hustendefizienz vor Initiierung der Therapie bei Patienten mit ALS vor.

**Ziele:** In einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie sollen die subjektiven Symptome und die objektiven Parameter der Hustendefizienz bei ALS-Patienten systematisch erfasst und analysiert werden.

**Fragstellung:** Wie erleben ALS-Patienten mit einer MIE-Indikation ihre Hustendefizienz und ergibt sich daraus eine MIE-Versorgung?

**Methoden:** Im Beobachtungszeitraum von 07/2018 bis 01/2019 wurde die Untersuchung als prospektive Kohortenstudie nach den STROBE-Kriterien an fünf spezialisierten ALS-Zentren bei Patienten mit ALS (ICD-10 G12.2) realisiert. Die subjektiv erlebte Hustendefizienz wurde durch die eindimensionale, 11-Punkte Numerische Rating Skala erhoben: 0=keine Hustendefizienz bis 10=stärkste vorstellbare Hustendefizienz. Der PCF wurde mittels des Peak Flow Meter in Liter pro Minute (L/min) gemessen.

**Ergebnisse:** Im Beobachtungszeitraum wurden 67 ALS-Patienten (Frauen 52 %, n=35) mit einer Indikation für eine MIE-Therapie in die Studie eingeschlossen. Der mittlere PCF lag bei Studieneinschluss bei 196 L/min (±67 L/min). Nach erfolgter MIE-Adaption wurden 73 % der Patienten (n=49) mit einem MIE versorgt. 19 % der Patienten (n=13) konnten nicht mit einem MIE versorgt werden, 5 % (n=3) sind vor der MIE-Adaption verstorben und bei 3 % (n=2) war die MIE-Adaption noch ausstehend. Hauptgrund für eine frustrane Adaption war eine hochgradige Bulbärsymptomatik (77 %, n=10), gefolgt von einer Ablehnung des Patienten (23 %, n=3). In der MIE-Behandlungsgruppe empfanden 4 % (n=2) keine Hustendefizienz, 10 % (n=5) eine leichte Hustendefizienz, 47 % (n=23) eine mittelstarke und 39 % (n=19) eine starke Hustendefizienz.

In Bezug zur subjektiv erlebten Hustendefizienz zeigten sich folgende durchschnittliche PCF-Werte (Max-Min): keine Hustendefizienz: 270 L/min (240-300 L/min); leichte Hustendefizienz: 182 L/Min (110-250 L/min); mittelstarke Hustendefizienz: 186 L/min (50-300 L/min); starke Hustendefizienz: 180 L/Min (70-270 L/min).

**Schlussfolgerungen:** Bei über 70 % der ALS-Patienten konnte bei bestehender Indikation erfolgreich ein MIE adaptiert werden. Eine Bulbärsymptomatik stellte die hauptsächliche Barriere für eine MIE-Adaption dar. Bei der Mehrheit der Patienten korrelierte das subjektive Erleben der Hustendefizienz mit dem PCF. Zu berücksichtigen ist, dass eine kleinere Patientengruppe trotz reduziertem PCF (110-240 L/min) keine oder eine nur geringe Hustendefizienz erlebte. Hinge-

gen erlebte eine weitere Patientengruppe eine mittelstarke bis starke Hustendefizienz – trotz eines PCF oberhalb der Indikationsgrenze. Die Entscheidung für einen MIE sollte daher in Abwägung beider Kriterien, der subjektiv erlebten Hustendefizienz und des PCF, getroffen werden. Die Akzeptanz der MIE-Behandlung und Zufriedenheit mit der Therapie aus Patientenperspektive ist Gegenstand laufender Forschungsarbeiten.

**Interessenkonflikt:** TM und CM sind Gründer der Internetplattform Ambulanzpartner und Gesellschafter der APST GmbH. Die Studie wurde durch eine Forschungsförderung der APST durch die Löwenstein Medical GmbH & Co. KG unterstützt.

FV 144

## Entwicklung eines Versorgungs- und Kostenmodells bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf Basis der zwölf Dimensionen des ALS-FRSr

Thomas Meyer<sup>1,2</sup>, André Maier<sup>2</sup>, Dagmar Kettemann<sup>2</sup>, Christoph Münch<sup>1,2</sup>, Susanne Spittel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch fortschreitende motorische Symptome charakterisiert ist. Die funktionellen Auswirkungen der ALS-assoziierten Symptome an der Muskulatur der Bulbärregion, des Rumpfes und der Extremitäten werden in systematischer Weise mit der ALS-Funktionskala (ALS *Functional Rating Scale revised*; ALS-FRSr) erfasst. Die ALS-FRSr ist ein etablierter primärer und sekundärer Endpunkt in klinischen Prüfungen bei der ALS. Für Edaravone konnte eine therapeutische Wirksamkeit bei der ALS in einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen werden, in der die ALS-FRSr als primärer Endpunkt genutzt wurde. Der therapeutische Nutzen von Edaravone stellte sich in der Zulassungsstudie mit einem reduzierten Verlust von ALS-FRSr-Skalenpunkten in der Edaravone-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe dar. In einem Behandlungsintervall von 6 Monaten zeigte sich ein Funktionserhalt von 2,5 ALS-FRSr-Skalenpunkten in der Edaravone-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In den Ergebnissen einer offenen Verlängerungsstudie (*Open Label Extension Study*) konnte demonstriert werden, dass der Edaravone-assoziierte Funktionserhalt auch im weiteren Behandlungs- und Krankheitsverlauf erhalten wurde.

**Ziele:** Aufgrund der zentralen Bedeutung des ALS-FRSr für die medizinisch-wissenschaftliche Interpretation und gesundheitsökonomische Nutzenbewertung der ALS-Behandlung einschließlich der Edaravone-Therapie wird eine weiterführende Analyse des ALS-FRSr vorgenommen. Die ALS-FRSr gestattet eine Quantifizierung des ALS-Schweregrades sowie eine Einschätzung der ALS-Progressionsrate.

**Methoden:** Gegenstand der Analyse ist die Korrelation zwischen den einzelnen Dimensionen des ALS-FRSr (12 Fragen des ALS-FRSr) und damit verbundenen Interventionen. In zwei von 12 ALS-FRSr-Dimensionen wurden medizinische Interventionen systematisch erfasst: Item 3 des ALS-FRSr (Schluckstörung) beschreibt die Intervention mit Trinknahrung und PEG; Item 12 des ALS-FRSr (Atemhilfen) klassifiziert nichtinvasive Ventilation und invasive Beatmung zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz.

Auch in den weiteren 10 ALS-FRSr-Dimensionen, in denen medizinische Interventionen nicht explizit genannt werden, wird eine Korrelation zwischen Symptomlast (Bewertung in der ALS-FRSr) und der Indikation für medizinische Interventionen vorgenommen.

**Ergebnisse:** Das Versorgungs- und Kostenmodell wurde entlang des ALS-FRSr entwickelt. Dabei erfolgte eine Gegenüberstellung der ALS-FRSr-Dimensionen (ALS-FRSr-Fragen) sowie dem Funktionsverlust (Abstufung von Funktionseinschränkungen gemäß 4-0) mit denjenigen Interventionen, die aus der Funktionseinschränkung resultieren. ALS-FRSr-Dimensionen, die funktionell benachbart und mit gleichen Interventionen assoziiert sind, wurden zusammengefasst dargestellt (z. Bsp. Orthopnoe und Dyspnoe sowie Gebrauch von Atemhilfen).

**Schlussfolgerungen:** Auf Basis des ALS-FRSr wurde eine Behandlungs- und Kostenmatrix entwickelt. Die Korrelation zwischen Symptomen im ALS-FRSr und dem Behandlungsstandard der ALS-Therapie, lässt Schlussfolgerungen zu, inwieweit ein Edaravone-assoziiertes Funktionserhalt zur Vermeidung oder Protrahierung medizinischer Interventionen bei der ALS geeignet ist. Mit einer Beschreibung von mittleren Kosten der ALS-FRSr-abhängigen Interventionen lassen sich gesundheitsökonomische Aspekte der Edaravone-Behandlung ableiten.

**Interessenkonflikt:** TM und CM sind Gründer der Internetplattform Ambulanzpartner und Gesellschafter der APST GmbH. Die Studie wurde durch eine Forschungsförderung der APST durch die Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH unterstützt.

FV 180

## In-vivo-Nachweis von Schädigungsmustern kortikoefferenter Traktsysteme bei der progressiven Bulbärparalyse

Hans-Peter Müller<sup>1</sup>, Martin Gorges<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** TDP43-basierte neuropathologische Studien bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zeigen, dass die ALS in eine regionenspezifische Sequenz von vier Stages nach Braak eingeteilt werden kann. Der *in vivo*-Transfer dieses Propagationsschemas ist mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI)-basierter Analyse spezifischen Traktsystemen erfolgt [1]. Auf dem Boden der 2015 revidierten El Escorial-Kriterien für ALS werden restringierte Phänotypen im Sinne von Varianten der ALS genannt. Hier konnten sowohl bei Patienten mit PLS [2] als auch bei Patienten mit PMA/LMND [3] *in vivo* ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt werden.

**Ziele:** Mittels DTI sollte untersucht werden, ob Patienten mit der klinischen einer progressiven Bulbärparalyse (PBP) als weiterem restringiertem Phänotyp Veränderungen der spezifischen kortikoefferenten Traktsysteme wie bei ALS aufweisen.

**Fragstellung:** Kann *in vivo* demonstriert werden, dass PBP-Patienten DTI-Veränderungsmuster entsprechend der ALS-TDP43-Neuropathologie zeigen und somit die Einordnung als Diagnose 'ALS' gestützt 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 einerseits 23 PBP Patienten und andererseits 23 'klassische' ALS Patienten gegen alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen durchgeführt, um spezifische Veränderungen der Weißen Substanz darzustellen.

**Ergebnisse:** Mittels WBSS zeigten sich ausgedehnte charakteristische Veränderungsmuster sowohl bei Patienten mit PBP entlang der kortikospinalen Trakte (Stage 1) mit multiplen zusätzlichen Clustern regionaler FA-Reduktion entsprechend der Braakschen Staging-Hypothese für die ALS ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche). PBP und ALS Patientengruppen zeigten identische Veränderungsmuster, welche verglichen mit der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen der weiteren Traktsysteme über den CST hinaus zeigten [1].

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit PBP konnte *in vivo* ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt werden. Dieses Ergebnis stützt die Einordnung des PBP-Phänotyps als Variante der ALS und damit die klinische Behandlung dieser Patienten wie bei ALS einschließlich des Einschlusses in klinische Studien zur ALS.

### Referenzen:

[1] Kassubek J, Müller H-P, del Tredici K, et al. Imaging the pathoanatomy of amyotrophic lateral sclerosis in vivo: targeting a propagation-based biological marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:374-381.

[2] Müller HP, Agosta F, Gorges M, Kassubek R, Spinelli EG, Riva N, Ludolph AC, Filippi M, Kassubek J. Cortico-efferent tract involvement in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: A two-centre tract of interest-based DTI analysis. *Neuroimage Clin.* 2018;20:1062-1069.

[3] Müller HP, Agosta F, Riva N, Spinelli EG, Comi G, Ludolph AC, Filippi M, Kassubek J. Fast progressive lower motor neuron disease is an ALS variant: A two-centre tract of interest-based MRI data analysis. *Neuroimage Clin.* 2018;17:145-152.

FV 187

## Versorgungsrealität bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) – Ernährungs- und Beatmungstherapie im fortgeschrittenen Verlauf der ALS

Susanne Spittel<sup>1</sup>, Dagmar Kettemann<sup>1</sup>, Annett Thomas<sup>1</sup>, Birgit Koch<sup>1</sup>, Kerstin Krause<sup>1</sup>, André Maier<sup>1</sup>, Jenny Norden<sup>1</sup>, Annette Cordula George<sup>1</sup>, Bertram Walter<sup>1</sup>, Christoph Münch<sup>1</sup>, Thomas Meyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sind die Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG), nicht-invasive Beatmung (NIBT) und invasive Beatmung (IBT) etablierte Behandlungsoptionen. Die PEG und NIBT stellen Leitlinien-gerechte Behandlungen der Regelversorgung dar. Bei der IBT handelt es sich hingegen um eine Behandlungsoption mit strenger Indikationsstellung. Bislang liegen für die Behandlungsoptionen der PEG, NIB und IBT keine systematisch erhobenen Daten zur Versorgungsrealität bei der ALS in Deutschland vor.

**Ziele:** Mit einer systematischen Analyse der Versorgungsrealität soll die Häufigkeit der PEG, NIBT und IBT im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf der ALS ermittelt werden.

**Methoden:** In einer retrospektiven Analyse wurde die Versorgung von Patienten mit der Diagnose einer ALS (ICD-10, G12.2) erfasst, die zwischen 10-2007 bis 02-2019 am ALS-Zentrum der Charité behandelt wurden. Die Versorgung mit einer PEG, NIBT und IBT wurde durch eine Auswertung der ALS-Funktionskala (ALSFRRS) erfasst. Berücksichtigt wurde der ALS-FRRS zum Zeitpunkt der letztmaligen ambulanten Visite, die innerhalb von 6 Monaten vor dem dokumentierten Todeszeitpunkt des Patienten durchgeführt wurde.

**Ergebnisse:** 2.323 ALS-Patienten wurden im Untersuchungszeitraum behandelt. Ausgewertet wurden Datensätze von 1.035 Patienten (45 %), für die Daten zum Überleben vorlagen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Visite im Mittel 67,9 Jahre alt ( $\pm 10,2$  Jahre; Min: 20; Max: 94 Jahre); 58,7 % (n=608) waren Männer. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug zum Untersuchungszeitpunkt 2,8 Jahre ( $\pm 2,7$  Jahre; Median: 2,2 Jahre). 35,0 % der Patienten (n=362) wurden mit einer PEG versorgt. Eine Beatmungstherapie erhielten 29,6 % der Patienten (n=306). Davon waren 22,6 % (n=234) mit einer NIBT und 7,0 % (n=72) mit einer IBT versorgt.

**Schlussfolgerungen:** Die Ernährungstherapie mit einer PEG sowie die NIBT stellen Leitlinien-gerechte Therapieempfehlungen bei der ALS dar. Die tatsächliche Versorgungsrate war bei der PEG (35 %) und NIBT (23 %) relativ gering. Die Therapiebegrenzung einer PEG auf Basis des informierten Patientenwillen ist eine mögliche Ursache für die geringe Anwendungsrate der PEG. Detaillierte Daten zur Häufigkeit der klinischer Indikationskriterien und der – im Vergleich dazu bestehenden – Therapiebegrenzung liegen noch nicht vor. Für die relativ geringe Versorgungsrate kommen methodische Grenzen der Maskenbeatmung, insbesondere durch ein Bulbärsyndrom, aber auch eine Therapiebegrenzung in Frage. Die Versorgung mit einer IBT (7%) war hingegen erstaunlich hoch.

Zu diskutieren sind eine zunehmende Akzeptanz für eine IBT bei ALS-Patienten sowie methodische Effekte, die durch ein erhöhtes Überleben und Überrepräsentation der IBT in der untersuchten Kohorte entstehen. Eine methodische Limitation der Analyse liegt im monozentrischen Studiendesign. Für eine fundierte Aussage zur bundesweiten Versorgungsrealität ist eine multizentrische Datenerhebung erforderlich und anzustreben. Längerfristig ist die Einbeziehung internationaler Studienzentren von Interesse, um eine europäische Perspektive auf die Versorgung mit PEG, NIBT und IBT zu erhalten.

FV 205

## Exekutive okulomotorische Defizite bei präsymptomatischen ALS-Mutationsträgern

Daniel Gerard Schmidt<sup>1</sup>, Martin Gorges<sup>1</sup>, Antje Knehr<sup>1</sup>, Dorothée Lulé<sup>1</sup>, Martin Kunz<sup>1</sup>, Jochen Hans Weishaupt<sup>1</sup>, Elmar Hans Pinkhardt<sup>1</sup>, Albert Christian Ludolph<sup>1</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RKU – Neurologische Universitätsklinik, Neurologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Die Blickmotorik wird von einer komplexen kortikalen und subkortikalen Netzwerkstruktur kontrolliert und dient daher als sensitives Messinstrument für subtile und neuropsychologisch kaum fassbare exekutive Defizite. Die Blickmotorik ist bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in charakteristischer Weise verändert: Im frühen Krankheitsverlauf manifestieren sich exekutive okulomotorische Defizite (z. B. erhöhte Fehlerrate bei Antisakkaden) [1].

**Ziele:** Videookulographisch soll untersucht werden, ob bei präklinischen ALS Mutationsträgern bereits exekutive okulo-motorische Defizite nachweisbar sind.

**Fragstellung:** Können mittels videookulographischer Untersuchung unter kontrollierten Bedingungen Veränderungen der exekutiven Augenbewegungskontrolle bei präsymptomatischen ALS-Mutationsträgern quantitativ nachgewiesen werden?

**Methoden:** Exekutive Parameter (Verzögerte und Antisakkadenfehler, Anzahl schneller willkürlicher Blickwechsel) und ‚genuin‘ okulomotorische Kontrolle (glatte Blickfolge, Sakkadengeschwindigkeit) wurden unter kontrollierten Bedingungen videookulographisch bei 39 präsymptomatischen ALS-Mutationsträgern (20x C9orf72, 12x SOD1, 2x FUS, 2x KIF5A, 1x SETX, 1x TBK1, 1x TARDBP) und 39 alters-, bildungs-, und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Blickfolge sowie Sakkadenparameter (u. a. Geschwindigkeiten) waren statistisch in beiden Kohorten ohne Unterschied. Die Fehlerrate Verzögerter Sakkaden ( $p=0.0001$ ) und Antisakkaden ( $p<0.0001$ ) war signifikant erhöht bei den präsymptomatischen ALS Mutationsträgern verglichen mit Kontrollen. Darüber hinaus war in der Gruppe der Mutationsträger vs. Kontrollen die sakkadische Intrusionsrate in den Fixationsperioden signifikant erhöht ( $p=0.008$ ).

**Schlussfolgerungen:** Exekutive okulomotorische Kontrollstörungen konnten in einer präklinischen Erkrankungsphase der ALS nachgewiesen werden. In weiteren Studien soll die mögliche Assoziation zu veränderter struktureller und funktioneller Netzwerkkonnektivität untersucht werden.

1. Gorges M, Müller H-P, Lulé D, et al (2015) Eye Movement Deficits Are Consistent with a Staging Model of pTDP-43 Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE* 10:e0142546.

FV 337

## Cardiac troponins as biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis

Sergio Castro-Gomez<sup>1</sup>, Julius Binder<sup>1</sup>, Catherine Widmann<sup>1</sup>, Pawel Tacik<sup>1</sup>, Michael Heneka<sup>1</sup>, Patrick Weydt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UKB Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Neurologie, Bonn, Deutschland

**Background:** Troponins (Tn) are essential structural and functional components of skeletal and cardiac muscle. Elevation of cardiac isoforms of troponin I (cTnI) and T (cTnT) in serum are among the most sensitive indicators of myocardial injury and key elements in the diagnostic work-up of acute coronary syndrome. Despite the utility and importance of these biomarkers in day-to-day clinical practice, chronic cardiac and non-cardiac conditions are associated with elevated cardiac troponins and can lead to unnecessary diagnostic procedures, risks and expenses.

Questions: It has been reported that neuromuscular diseases can cause elevated cTnT levels in the absence of cardiac injury.

**Aims:** To account for this, starting in November 2018 we systematically included cTnT levels in our work-up of patients with suspected or confirmed motor neuron disease at the Department of Neurodegenerative Diseases and Gerontopsychiatry at the University Hospital of Bonn.

**Methods:** Our analysis of 85 consecutive cases comprised 59 patients with ALS (including 5 with genetic ALS mutations such as C9ORF72, TBK1 and SOD1), 5 patients with Primary Lateral Sclerosis (PLS), 3 patients with benign fasciculation syndrome and 2 patients with inclusion body myositis (sIBM).

**Results:** As expected, 75 % of the patients with ALS presented with cTnT levels above the 99th percentile cutoff at 14 ng/l. To better understand the basis of this finding we performed subgroup analyses and clinical correlations. The cTnT level in serum was negatively correlated with the scores in the ALS functional scale and positively correlated with CK-MB serum levels and CSF neurofilament (pNf-H) levels. Patients with PLS, benign fasciculation syndrome and pure bulbar ALS in contrast always showed low (<14 ng/l) or non-detectable cTnT serum levels. Of note, cTnI levels were always below the cutoff.

**Conclusion:** We propose that cTnT elevation in MND are of non-cardiac origin and may serve as a marker of lower motoneuron or skeletal muscle involvement. cTnT levels may thus be helpful in defining restricted phenotypes of ALS such as PLS and bulbar ALS and may also have value as a prognostic marker. Further research is necessary to deter-

mine the biological origin of the cTnT elevation and to confirm its validity as a diagnostic and/or prognostic marker. Our finding also serves as a reminder to cautiously interpret cTnT elevations in patients with neuromuscular diseases.  
**Support:** Alle Lieben Schmidt ALS e. V.

FV 342

## Therapie der spinalen Muskelatrophie mit Antisense-Oligonukleotiden: klinische Erfahrungen und praktische Herausforderungen zwei Jahre nach Zulassung

Alma Osmanovic<sup>1</sup>, Omar Abu-Fares<sup>2</sup>, Friedrich Götz<sup>2</sup>, Susanne Petri<sup>1</sup>, Olivia Schreiber-Katz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine unheilbare, autosomal-rezessiv vererbte Motoneuronenerkrankung. Der progrediente Untergang von spinalen und bulbären Motoneuronen bedingt Muskelparesen und -atrophien, die mit Verlust der Gehfähigkeit, Entwicklung schwerer Skiosen und respiratorischer Insuffizienz einhergehen. Ursache sind homozygote oder compound heterozygote Mutationen im Survival of Motor Neuron (SMN) 1-Gen auf Chromosom 5q. Das SMN2-Gen ist eine nahezu identische Genkopie, von der aufgrund alternativer Spleißmechanismen überwiegend ein funktionsloses, verkürztes SMN-Protein translatiert wird. Das Antisense-Oligonukleotid (ASO) Nusinersen moduliert die fehlerhafte Expression des SMN2-Gens und steigert die Synthese von intaktem SMN-Protein. Die Applikation erfolgt intrathekal in einer gleichbleibenden Dosis (12mg, 5ml) nach einem festen Schema (vier Aufsättigungsdosen innerhalb von zwei Monaten, dann Erhaltungstherapie alle 4 Monate). Seit der Zulassung dieser ersten kausalen Therapie der SMA in Europa sind zwei Jahre vergangen. Zur Zulassung führten zwei Phase III-Studien bei Säuglingen und Kindern im Alter bis zu 12 Jahren. Die Zulassung schließt alle 5q-assoziierten SMA-Subtypen, so auch Erwachsene ein. Hieraus ergaben sich viele Fragen hinsichtlich Risiko, Anwendbarkeit, Verträglichkeit und Nutzen bei adulten Patienten.

**Ziele:** Ziel dieser Studie ist die Anwendungsbeobachtung und Evaluation therapeutischer Erfahrungen und Herausforderungen aus Sicht der Behandler und Patienten.

**Fragestellung:** Ist die regelmäßige intrathekale Anwendung von Nusinersen bei Erwachsenen im Langzeitverlauf durchführbar und im klinischen Alltag praktikabel?

**Methoden:** Es erfolgt eine prospektive Beobachtung des Erkrankungsverlaufs adulter SMA-Patienten unter der Behandlung mit Nusinersen. Erfasst werden u. a. die motorische Funktion, Patient-Reported-Outcomes (PRO), das Vorgehen bei den Lumbalpunktionen, Nebenwirkungen sowie die Einhaltung der Therapieabstände. Zudem erfolgt eine standardisierte Erhebung der Therapieerwartung und -zufriedenheit zu Beginn und im Verlauf.

**Ergebnisse:** 27 Patienten (10 SMA Typ II, 16 SMA Typ III, 1 SMA Typ IV) im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einer Erkrankungsdauer zwischen zwei und 61 Jahren wurden bisher an unserem Zentrum ausschließlich stationär mit Nusinersen behandelt. Bei zwei Patienten (7,4 %) kam es zu einem Therapieabbruch. Gründe waren eine respiratorische Verschlechterung und die negative Validierung des genetischen Befundes aus dem Kindesalter. Der ALSFRS<sub>r</sub> (revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) zu Beginn der Therapie lag bei 11–46/48 Punkten, 40 % der Patienten waren gehfähig, 40 % der Patienten mussten aufgrund schwerer Skiosen CT-gestützt lumbalpunktiert werden. Bei >50 % der Patienten war die regelmäßige stationäre Aufnahme einer Begleitperson notwendig. Punktionsassoziierte Nebenwirkungen wurden selten berichtet, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. 85 % der befragten Patienten hatten vor Behandlungsbeginn die Erwartung, dass die Therapie wirksam sein wird. Die Gesamttherapiezufriedenheit im Verlauf ist trotz der aufwendigen Applikation hoch.

**Schlussfolgerungen:** Die Behandlung der SMA mit Nusinersen im Erwachsenenalter ist in der klinischen Praxis möglich und gut verträglich, jedoch, insbesondere bei schwer betroffenen Patienten, an besondere technische, strukturelle und logistische Herausforderungen, gebunden. Voraussetzung ist ein erfahrenes, interdisziplinäres Team. Trotz kausalem Therapieansatz und der anfänglich hohen Therapierwartung, gaben die Patienten überwiegend realistische Therapieziele wie klinische Stabilisierung und Erhalt alltagsrelevanter motorischer Teilfunktionen anstatt einer vollständigen Heilung an. Dieses spiegelt sich ebenfalls in der hohen Therapiezufriedenheit trotz ausbleibender kurzfristiger Therapieerfolge wieder.

FV 396

## Neue quantitative MR-Neurographie-Biomarker bei 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie

Markus Weiler<sup>1</sup>, Tim Hilgenfeld<sup>2</sup>, Andreas Ziegler<sup>3</sup>, Afshin Saffari<sup>3</sup>, Georges Sam<sup>1</sup>, John M. Hayes<sup>4</sup>, Adriana Pietsch<sup>2</sup>, Marie Jost<sup>2</sup>, Sabine Heiland<sup>2</sup>, Martin Bendszus<sup>2</sup>, Wolfgang Wick<sup>1</sup>, Jennifer Kollmer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselform, Heidelberg, Deutschland; <sup>4</sup>University of Michigan, Department of Neurology, Ann Arbor, United States; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Neuroradiologie, Sektion Experimentelle Radiologie, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch eine progrediente Muskelschwäche und -atrophie infolge einer generalisierten Degeneration von Alpha-Motoneuronen gekennzeichnet ist. Den ermutigenden Ergebnissen aktueller klinischer Studien zum Antisense-Oligonukleotid Nusinersen in der Therapie von Kindern mit SMA stehen nach wie vor fehlende Daten für erwachsene Patienten gegenüber. Hierfür werden sensitive Biomarker, die ein frühzeitiges Ansprechen auf kausativ wirksame Therapeutika anzeigen, dringend benötigt.

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung und Quantifizierung von Läsionen des peripheren Nervensystems in klinisch, genetisch und elektrophysiologisch gut klassifizierten, erwachsenen SMA-Patienten mit Hilfe der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRN).

**Fragestellung:** Lassen sich MRN-basierte Biomarker etablieren, die mit dem neuromuskulären Schädigungsgrad bei erwachsenen Patienten mit SMA korrelieren?

**Methoden:** Einunddreißig erwachsene Patienten mit molekulargenetisch gesicherter SMA Typ II, IIIa und IIIb (13 männlich, 18 weiblich, Altersdurchschnitt  $33,5 \pm 1,8$  Jahre, Spannweite 18 bis 55 Jahre) wurden prospektiv neurologisch, physiotherapeutisch und elektrophysiologisch untersucht sowie mit 31 alters- und geschlechtskorrespondierenden gesunden Kontrollpersonen (13 männlich, 18 weiblich, Altersdurchschnitt  $33,5 \pm 1,7$  Jahre, Spannweite 19 bis 55) verglichen. MRN (3,0 Tesla) wurde mit zweidimensionalen, Doppellecho-Relaxometrie-Sequenzen mit spektraler Fettsuppression (Repetitionszeit = 5860 ms, Echozeit<sub>1</sub> = 14 ms, Echozeit<sub>2</sub> = 86 ms) und dreidimensionalen, T2-gewichteten Inversion-Recovery-Sequenzen (Repetitionszeit = 3000 ms, Echozeit = 205 ms, Inversionszeit = 210 ms) durchgeführt. Die anatomische Abdeckung reichte vom Plexus lumbosacralis und proximalen Oberschenkel bis zum Sprunggelenk. Das Ausmaß der Nervenschädigung wurde mittels morphometrischer (Nervenquerschnittsfläche) und mikrostruktureller (T2-Relaxationszeit, Protonen-Spin-Dichte) MRN-Marker analysiert. Zudem wurde eine qualitative Klassifizierung der fettigen Muskeldegeneration durchgeführt.

**Ergebnisse:** Etablierte klinische Scores und Muskelsummenaktionspotenziale differenzierten gut zwischen den drei untersuchten SMA-Typen. MR-neurografisch zeigte sich bei allen drei SMA-Typen als Ausdruck der generalisierten peripheren Nervenatrophie eine signifikante Abnahme der Querschnittsfläche der Nervi peroneus und tibialis auf Ober- und Unterschenkelniveau ( $p=0,0028$  to  $p<0,0001$ ) sowie der Spinalnerven ( $p<0,0001$ ). Während die T2-Relaxationszeit der Nervi peroneus und tibialis in allen untersuchten anatomischen Regionen signifikant erhöht war ( $p=0,0221$  bis  $0,0010$ ), wies die Protonen-Spin-Dichte eine erhebliche Reduktion auf ( $p=0,0284$  bis  $0,0072$ ). Zudem ergaben sich zwischen den drei SMA-Typen in allen untersuchten anatomischen Kompartimenten deutliche Unterschiede im Ausmaß der fettigen Muskeldegeneration ( $p=0,0033$  bis  $<0,0001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Das Ausmaß peripherer Nervenläsionen lässt sich bei erwachsenen Patienten mit SMA Typ II, IIIa und IIIb mit hoher Sensitivität *in vivo* detektieren und quantifizieren. Quantitative MRN-Parameter (T2-Relaxationszeit, Protonen-Spin-Dichte) sind bei dieser Erkrankung potenziell geeignet, als neue bildgebende Biomarker bereits frühzeitig mikrostrukturelle Veränderungen im Nervengewebe unter Therapie aufzuzeigen.

FV 397

## Wirksamkeit von Nusinersen bei adulten Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie

Alma Osmanovic<sup>1</sup>, Gresa Ranxha<sup>1</sup>, Mareike Kumpe<sup>1</sup>, Susanne Petri<sup>1</sup>, Olivia Schreiber-Katz<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer Inzidenz von 1:10.000 Neugeborenen ist eine schwerwiegende, autosomal-rezessiv vererbte Motoneuronerkrankung mit überwiegender Erstmanifestation im Kindesalter. Die unterschiedlichen Subtypen werden nach dem Alter bei Erstmanifestation und dem Erreichen motorischer Meilensteine in der Kindesentwicklung definiert. Typ II- und besonders Typ III-Patienten erreichen in der Regel trotz des chronisch progredienten Erkrankungsverlaufs mit zunehmender körperlicher Behinderung und respiratorischer Insuffizienz das Erwachsenenalter; Typ IV stellt eine adulte Form dar. Das seit 2017 zugelassene Antisense-Oligonukleotid Nusinersen stellt die erste kausale Therapiemöglichkeit der SMA dar. Die Zulassung beruht auf zwei Phase III-Studien in Säuglingen und Kindern mit Typ I/II- SMA. Randomisierte, kontrollierte Studien über die Behandlung Erwachsener existieren nicht. Anwendungsbeobachtungen sind daher von Bedeutung zur Erfassung von Therapieeffekten und geeigneten Verlaufsparametern.

**Ziele:** Ziel dieser Studie ist die Beschreibung des Erkrankungsverlaufs adulter SMA-Patienten unter regelmäßiger intrathekalen Therapie mit Nusinersen.

**Fragestellung:** Als ein Aspekt werden mögliche Therapieeffekte hinsichtlich der motorischen Funktionen mittels verschiedener Verlaufparameter und Methoden evaluiert.

**Methoden:** Mögliche Therapieeffekte werden mit objektiven physiotherapeutischen Funktionstests (6-Minuten-Gehtest, RULM (Revised Upper Limb Module), HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded), Dynamometrie) sowie subjektiven Parametern (MYMOP2 (Measure Yourself Medical Outcome Profile), visuelle Analogskala) erfasst. Hierbei werden besonders Unterschiede zwischen den SMA-Subtypen sowie der Anwendbarkeit objektiver und subjektiver Parameter analysiert.

**Ergebnisse:** Derzeit behandeln wir 25 Patienten (9 SMA2, 15 SMA3, 1 SMA4) im Alter von 18-65 Jahren mit Nusinersen. Bis August 2019 werden die meisten Patienten einen Behandlungszeitraum 1-1,5 Jahren abgeschlossen haben, so dass erste Analysen hinsichtlich einer möglichen therapeutischen Wirkung im Langzeitverlauf innerhalb unserer Kohorte möglich sind. Erste Tendenzen deuten auf eine leichte Verbesserung in den motorischen Scores abhängig von Subtyp und Erkrankungsschwere hin. Subjektive Parameter hingegen verdeutlichen die Bedeutung dieser leichten Effekte für den Patientenalltag.

**Schlussfolgerungen:** Für die Erfassung der Wirksamkeit einer Therapie bei über Jahrzehnten progredienten Erkrankungen spielt ein geeigneter, ausreichend langer Beobachtungszeitraum eine wichtige Rolle. Ebenso bedeutsam und derzeit viel diskutiert sind ausreichend sensitive Verlaufparameter. Neben Effekten der Behandlung auf objektive Parameter spielt die individuelle, subjektive Einschätzung mittels Patient-Reported Outcomes (PRO) eine wichtige Rolle. Bei deren Interpretation muss jedoch ggf. auch ein gewisser „Placeboeffekt“ aufgrund hoher individueller Therapieerwartungen diskutiert werden.



FV 580

## **Dosimetrie und Organ dosis bei radiologisch gestützter Therapie mit Nusinersen bei adulten Patienten mit spinaler Muskelatrophie**

Kathrin Kizina<sup>1</sup>, Denise Oldenburg<sup>2</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Benjamin Stolte<sup>1</sup>, Saskia Bolz<sup>1</sup>, Andreas Totzeck<sup>1</sup>, Nika Guberina<sup>2</sup>, Christoph Mönninghoff<sup>2</sup>, Michael Forsting<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Duisburg-Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Duisburg-Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch einen Untergang der von Vorderhornneuronen zu einer progredienten proximal betonten Muskelatrophie und damit verbundener Muskelschwäche führt. Klinisch bedeutsam kann zudem eine ausgeprägte neuromyopathische Skoliose sein, die häufig mit einer restriktiven Ventilationsstörung einhergeht. Nusinersen ist seit Juni 2017 in Deutschland für die Therapie der SMA zugelassen. Die Injektion erfolgt mittels intrathekaler Gabe, sodass bei Patienten mit ausgeprägter Skoliose mit zum Teil durchgeführter Spondylodese eine radiographisch kontrollierte Lumbalpunktion durchgeführt werden muss.

**Ziele:** Die Injektionen erfolgen im Rahmen einer Aufsättigungsphase an den Tagen 0, 14, 28 und 63 sowie in der Erhaltungsphase im Abstand von vier Monaten. Unter der Therapie soll die Strahlenbelastung bei computertomographisch (CT)-gesteuerten Injektionen sowie unter Durchleuchtung auch in Bezug auf die einzelnen Organe sowie im Verlauf quantifiziert werden.

**Fragestellung:** Die Studie folgte der Frage, wie hoch die absolute Strahlenbelastung der Patienten ist, welche Unterschiede zwischen Patientengruppen bestehen, welche Organe am meisten betroffen sind und welche intraindividuellen Faktoren zur Reduktion der Strahlenbelastung ausgemacht werden können.

**Methoden:** Im Rahmen dieser Untersuchung wurde mittels Software-basierter Erhebung (Radimetrix©) die Strahlendosis bei CT- gesteuerten Punktionen sowie unter Durchleuchtung bei der Behandlung mit Nusinersen erfasst und analysiert. Die CT-gesteuerten Punktionen (n=12) wurden am *Siemens, Dual-Source CT-Scanner Somatom Definition Flash* durchgeführt.

**Ergebnisse:** Mit steigender Anzahl von Injektionen im Rahmen der Aufsättigungsphase zeigte sich eine regrediente Strahlendosis sowohl im Rahmen der CT-gestützten Injektionen als auch unter Durchleuchtung. Anzunehmende Faktoren sind hier die steigende Erfahrung des interventionellen Neuroradiologen mit der Patienten-individuelle Vorerfahrung über den optimalen Injektionsweg. Patienten mit Spondylodese waren einer größeren Strahlendosis ausgesetzt, da sich die Punktion häufig technisch erschwert darstellte als bei Patienten ohne operative Spondylodese. Die von der Strahlenbelastung am meisten betroffenen Organe sind Ileum (12,9 mSv), Colon (9,5 mSv) und bei Frauen die Ovarien (3,6 mSv).

**Schlussfolgerungen:** Insgesamt sind Patienten mit Skoliose und Spondylodese keiner höheren Strahlenbelastung bei der CT-gesteuerten Injektion ausgesetzt, als gesunde Patienten. Durch verschiedenen Faktoren nimmt die Strahlenbelastung im Verlauf der einzelnen Injektionen ab. Ein besonderes Augenmerk muss auf die strahlenexponierten Organe gelegt werden.

## Multiple Sklerose

FV 276

### Direct effects of Dimethylfumarate (DMF) on Glioneuronal cultures – changes in Reactive Oxygen Species (ROS) balance

Nicolas Hummel<sup>1</sup>, Lukas Gola<sup>1</sup>, Sven G. Meuth<sup>1</sup>, Stjepana Kovac<sup>1</sup><sup>1</sup>Universität Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für translationale Neurologie, Münster, Deutschland

**Background:** Neurodegeneration can be observed in many diseases and amongst others in Multiple sclerosis (MS), a chronic immunological disease of the central nervous system (CNS). Especially in advanced disease stages a distinct degeneration of neurons in the CNS is observed. Neurodegeneration in MS is not solely explained by inflammatory processes. Reactive oxygen species (ROS) if produced in excess are important inducers of neuronal apoptosis. Dimethyl fumarate (DMF) is a licensed drug for the treatment of multiple sclerosis which amongst others has effects on the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2 pathway). DMF's effects on immune cells are well established, but its effect on brain resident cells such as neurons and astrocytes – cells which are directly linked to neurodegeneration - is less well understood. **Objective:** This study aims to identify direct effects of DMF and its active metabolite, monomethyl fumarate (MMF), on glioneuronal wildtype co-cultures of C57BL/6J mice with a focus on metabolic function, ROS-homeostasis and the ROS-regulating transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2).

**Question:** To determine, whether the incubation of glioneuronal co-cultures with MMF or DMF

- (1) leads to an increased expression of Nrf2 and its target genes
- (2) decreases the amount of ROS found in a glioneuronal culture
- (3) increases the amount of glutathione found in a glioneuronal culture.

**Methods:** For the experiments hippocampal glioneuronal primary cells from zero- to two-day-old mice of the breeding line C57BL/6J were used. 12 to 18 days after extraction the cultures were incubated with either no substance, DMSO, DMF or MMF for 48 hours. Those cells were analysed via live cell fluorescence imaging with the fluorophores monochlorobimane to detect intracellular glutathione levels and dihydroethidium to detect ROS production. Furthermore, quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure the expression of Nrf2 and its target genes (*NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NqO1)*, *glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (Gclc)* and *glutathione reductase (Gsr)*).

For statistics either a one-way-Anova-test with Tukey's test as post-test or a one-tailed t-test was used.

**Results:** We show that a prior incubation of neurons and astrocytes with DMF increases Nrf2-expression, as well as the expression of Nrf2 target genes *NqO1*, *Gclc* and *Gsr*. MMF incubated glioneuronal cultures have demonstrated a decrease in Nrf2-expression but have also shown an increase in mentioned Nrf2 target genes similar to DMF incubated cultures. Furthermore, MMF incubation leads to an increase in neuronal and astrocytic glutathione concentration, while DMF incubation does not increase glutathione levels. DMF and MMF have been identified to decrease ROS-synthesis in glioneuronal co-cultures.

**Conclusion:** These results show that DMF and MMF impact on ROS homeostasis through Nrf2 in murine glioneuronal cultures in vitro, a mechanism which is likely neuroprotective.

FV 453

## Evaluation der optimalen anti-CD20-Behandlungsstrategie zur langfristigen Depletion von B-Zellen in Mäusen

Christina Hecker<sup>1</sup>, Michael Dietrich<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten autoimmunen Erkrankungen und führt neben inflammatorischer Demyelinisierung durch axonale und neuronale Degeneration zu chronischer Behinderung. Bei bis zu 20 % der Patienten tritt während des Krankheitsverlaufs auch eine Optikus-Neuritis auf. Bedingt wird die Degeneration unter anderem durch Immunzellen, wie Makrophagen, T- und B-Zellen, die das zentrale Nervensystem infiltrieren. Immunmodulatorische Therapien richteten sich lange Zeit ausschließlich gegen T-Zellen. Inzwischen ist allerdings bekannt, dass auch B-Zellen an der Pathogenese der MS beteiligt sind. Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das B-Lymphozytenantigen CD20, welcher zur Behandlung von schubförmiger und primär progredienter MS zugelassen ist. Die Behandlung mit dem CD20-Antikörper führt zur Depletion von B-Zellen und zeigt positive Wirkung auf die Entzündungsaktivität bei MS.

**Ziele:** In der vorliegenden Studie soll die optimale CD20-Behandlungsstrategie für die langfristige und effektive Depletion von B-Zellen in Mäusen identifiziert werden. Nachfolgend soll der Einfluss der B-Zell Depletion auf den Verlauf der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis-Optikus-Neuritis (EAE/ON), dem Mausmodell der MS, mittels funktionseller und struktureller Messungen des visuellen Systems im Krankheitsverlauf untersucht werden.

**Fragestellung:** In welcher Dosis und in welchen Abständen muss CD20-Antikörper verabreicht werden um zur langfristigen Depletion von B-Zellen zu führen und Wirksamkeit in der EAEON zu zeigen?

**Methoden:** C57Bl/6J Mäusen wurde 50, 100 oder 200 µg CD20-Antikörper (Clon 18B12) intraperitoneal gespritzt. Dies geschieht einmalig, jede zweite Woche oder jede Woche für einen Zeitraum von 4 Wochen. Den Mäusen wurde wöchentlich Blut an der Schwanzspitze abgenommen und das Blut wird mittels FACS-Analyse (BD FACSCanto II) untersucht. Dabei wurde beobachtet in welchem Umfang und für welche Dauer die B-Zell-Population depletiert werden kann. Schließlich werden die verschiedenen Therapie-Algorithmen hinsichtlich ihrer Effektivität im EAEON Modell untersucht.

**Ergebnisse:** Die FACS-Analyse zeigt, dass die Depletion der B-Zellen (B220/CD45R+) mit allen getesteten Dosen (50, 100 oder 200 µg pro Maus) erreicht werden kann. Weiterhin zeigte sich, dass die Depletion in Abhängigkeit von der Dosis und der Häufigkeit der Gabe unterschiedlich lange andauert. Je höher die Dosis gewählt wird, desto länger dauert die Depletion an ohne dass erneut CD20-Antikörper gespritzt werden muss.

**Schlussfolgerungen:** Um B-Zellen für möglichst dauerhaft zu depletieren eignet sich am besten eine Gabe von 200 µg pro Maus, die alle 4 Wochen wiederholt wird.

FV 471

## Unterschiede in der Dauer bis zur Multiplen Sklerose – Diagnosestellung in Deutschland

David Ellenberger<sup>1</sup>, Kerstin Eichstädt<sup>1</sup>, Peter Flachenecker<sup>2</sup>, Judith Haas<sup>3,4</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>5</sup>, Dieter Pöhlau<sup>1,6</sup>, Otto Rienhoff<sup>7</sup>, Paulus Rommer<sup>8,9</sup>, Alexander Stahmann<sup>1</sup>, Uwe K. Zettl<sup>8</sup>

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

<sup>2</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; <sup>3</sup>Jüdisches Krankenhaus Berlin, MS-

Zentrum, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für

Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>6</sup>DRK Kamillus Klinik, Abteilung für Neurologie, Asbach, Deutschland; <sup>7</sup>Universitätsmedizin

Göttingen, Georg-August-Universität, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen, Deutschland; <sup>8</sup>Universität Rostock,

Klinik für Neurologie, Sektion Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland; <sup>9</sup>Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien,

Universitätsklinik für Neurologie, Wien, Austria

**Hintergrund:** Multiple Sklerose (MS) ist eine immun-medierte und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche zur Behinderung führt und vornehmlich im jungen Erwachsenenalter auftritt. Langzeitstudien zu den vorhandenen Therapieoptionen haben Hinweise gezeigt, dass Patienten mit frühzeitiger Therapieinitiation tendenziell einen besseren Verlauf haben. Voraussetzung dafür ist eine frühzeitige Diagnosestellung, für die über die Jahrzehnte verschiedene Kriterien herangezogen wurden.

**Ziele:** Unsere Untersuchung analysiert die Veränderung des Zeitintervalls Erstsymptom bis Diagnosestellung unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnosekriterien.

**Fragestellung:** Führt die Veränderungen der Diagnosekriterien zu einer Veränderung des Zeitintervalls Erstsymptom bis Diagnosestellung?

**Methoden:** Exportiert wurden Daten des MS-Registers der DMSG, welche zwischen 2014 und 2019 dokumentiert wurden [Datenstand vom 25.03.2019]. 8519 Patienten für die sowohl der Erkrankungsbeginn, als auch das Datum der Diagnosestellung mit der Genauigkeit Monat-Jahr vorlag, sowie Geschlecht und Verlaufsform verfügbar sind, wurden untersucht. Die Veränderung des Zeitintervalls bis zur Diagnosestellung wurde für die Diagnosejahre 1980 bis 2019 mit einem generalisierten additiven Modell bestimmt um temporäre Effekte zu untersuchen.

**Ergebnisse:** Tabelle 1 zeigt die Verteilung der eingeschlossenen Patienten/innen.

	<b>Gesamt (n=8519)</b>	<b>Weiblich (n=6109) 71.7 %</b>	<b>Männlich (n=2410) 28.3 %</b>	<b>ROMS (n=8149) 95.7 %</b>	<b>PPMS (n=370) 4.3 %</b>
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	33.51 (±10.7)	33.11 (±10.7)	34.51 (±10.6)	33.07 (±10.5)	43.18 (±10.8)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	35.14 (±10.9)	34.73 (±10.9)	36.19 (±10.8)	34.66 (±10.6)	45.76 (±10.5)

Tabelle 1: Deskriptive Daten der untersuchten Population, angegeben sind Mittelwert (± Standardabweichung) [ROMS: Relapsing Onset MS]

Der Median der Länge des Zeitintervalls bis Diagnosestellung beträgt 0,2 Jahre, die mittlere Zeit allerdings 1,63 Jahre. Die maximale Zeit bis zur Diagnose betrug 42 Jahre und bei 36 % der MS-Patienten wurde im selben Monat und Jahr der Erstsymptomatik auch die Diagnose dokumentiert

Diagnosejahr Intervalle	N	Mittelwert alle	Anteil Zeit bis Diagnose über 10 Jahre	p-Wert (vgl. zu folgendem Intervall)	Mittelwert PPMS
1980 (-1991)	296	1.37	3.4 %	0.010*	1.55
1991 (-2001)	1092	1.96	6.0 %	0.99	2.10
2001 (-2005)	772	1.96	5.8 %	0.40	2.13
2005 (-2010)	1491	1.80	4.8 %	0.009*	2.50
2010 (-2019)	4826	1.48	3.8 %		2.94

Tabelle 2: Zeit bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Entwicklung der MS-Diagnosekriterien über die Zeit

Die zeitliche Verzögerung zwischen Erstsymptom und Diagnose ist ansteigend bis zur Jahrtausendwende und vor allem ab 2010 wieder verstärkt abfallend, siehe Abbildung 1. Während der Anstieg vor dem Jahr 2000 bei schubförmigem Verlauf bei Erkrankungsbeginn (ROMS) als auch bei progredientem Verlauf (PPMS) erfolgte, ist der Abfall allerdings nur bei ROMS zu beobachten (vgl. Tabelle 2).

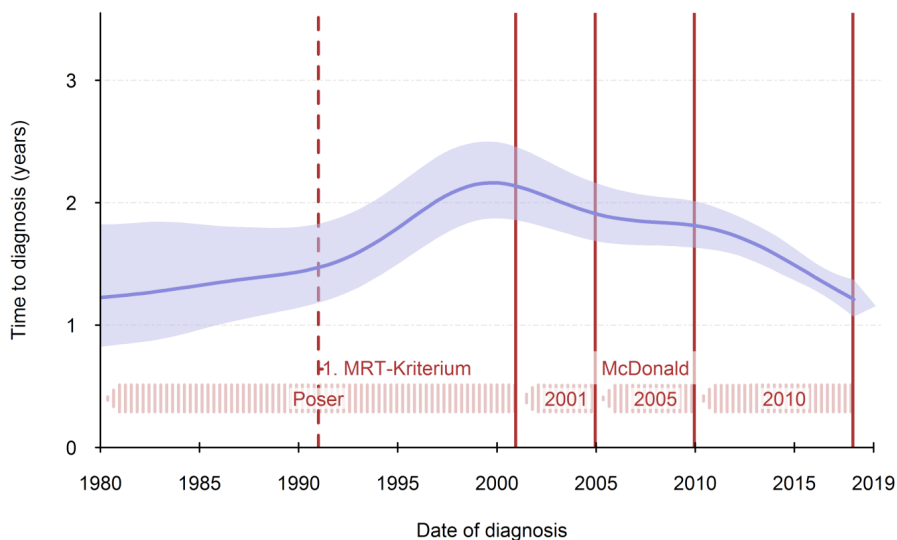


Abbildung 1: Zeit bis zur Diagnosestellung seit 1980 mit Darstellung der MS-Diagnosekriterien

**Schlussfolgerungen:** Das erste MRT-Kriterium sowie die McDonald 2010 Kriterien sind statistisch signifikant mit einer Veränderung der Zeit bis zur Diagnosestellung assoziiert. Auffällig ist ein Anstieg zwischen 1990 und 1995. Ein Erklärungsmodell dafür könnte die aufkommende Verfügbarkeit der MRTs sein (Koch-Henriksen 2010, Hoer 2014). Dadurch wurde die Sensitivität der Diagnose erhöht, somit wurde eine MS bei MS-Patienten diagnostiziert, die ohne MRT nicht diagnostiziert worden wären, aber bereits längere Zeit unter Symptomen litten. Die zunächst noch begrenzte Verfügbarkeit der MRTs könnte die beobachteten Verzögerungen erklären.

FV 505

## Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders – a case series from Germany

Tania Kümpfel<sup>1</sup>, Sandra Thiel<sup>2</sup>, Ingrid Meinl<sup>1</sup>, Antonios Bayas<sup>3</sup>, Andrea Ciplea<sup>2</sup>, Frank Hoffmann<sup>4</sup>, Ulrich Hofstadt-van Oy<sup>5</sup>, Muna-Miriam Hoshi<sup>6</sup>, Marius Ringelstein<sup>7</sup>, Orhan Aktas<sup>7</sup>, Muriel Stoppe<sup>8</sup>, Florian Then Bergh<sup>9</sup>, Björn Tackenberg<sup>9</sup>, Annette Walter<sup>10</sup>, Martin S. Weber<sup>11</sup>, Ralf Gold<sup>2</sup>, Kerstin Hellwig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital and Biomedical Center, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Deutschland; <sup>2</sup>Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland;

<sup>3</sup>Department of Neurology, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; <sup>4</sup>Department of Neurology, Martha-Maria Hospital, Halle/Saale, Halle, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Neurologie, Knappschafts-Krankenhaus Dortmund Klinikum Westfalen, Dortmund, Deutschland; <sup>6</sup>Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar - Technische Universität München, Munich, Deutschland;

<sup>7</sup>Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>8</sup>Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>9</sup>Department of Neurology Philipps-University of Marburg, Marburg, Deutschland; <sup>10</sup>Sektion Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, Klinikum Herford, Herford, Deutschland; <sup>11</sup>Department of Neurology, University Medical Center, Georg August University Göttingen, Göttingen, Deutschland

**Background:** Information on pregnancy outcomes after anti-CD 20 treatment such as rituximab (RTX)/ocrelizumab (OCR) in women with neuroimmunological diseases is scarce. Data on disease activity during or after pregnancy in exposed pregnancies are also lacking.

**Objective:** To assess pregnancy outcomes and disease activity after RTX/OCR treatment in neuroimmunological disorders  
**Methods:** 48 pregnancies of 44 women from Germany were recorded. We included women with MS (n=32), NMOSD (n=8), neuromuscular disorders (n=2) and other inflammatory diseases of the central nervous system (n=2). Informations on disease course were assessed and pregnancy outcomes were collected.

**Results:** We collected 32 pregnancies after treatment with RTX and 16 after OCR. Mean age at conception was 30.4±5.1 years. In 37 pregnancies last therapy with RTX/OCR was performed ≤6 months before LMP (range 163-3 days); in four pregnancies RTX/OCR was given >6 months prior to LMP (range 231-183 days) and in a patient exact data is not available yet. Three women received RTX and three OCR during pregnancy (range 9-148 days).

So far 27 (87.1 %) live births of healthy newborns without any major malformations were reported. Three spontaneous (9.7 %) and one elective abortion were recorded. Mean birthweight was 3,275g ± 606g. 17 pregnancies are ongoing.

All women with MS or NMOSD and anti-CD20 treatment before pregnancy were relapse free during pregnancy. Two women received RTX/OCR during pregnancy due to a severe relapse. Of 31 women with a mean postpartum follow up of 24.9±32.1 month, two women with MS and two with NMO experienced at least one relapse during the postpartum period. Three women relapsed during the first 6 month postpartum (range 10-147 days), one woman within one year. Updated information on this cohort will be presented at the time of the meeting.

**Conclusion:** Women treated with anti-CD20 therapies experienced good control of disease activity. Thus RTX/OCR might be an interesting option for women with neuroimmunological diseases who plan a pregnancy. As sample size is still small, more information on pregnancy outcomes and best treatment strategies postpartum is needed.

FV 566

## Die Atrophierate des zervikalen Rückenmarks als möglicher Surrogatmarker für den bevorstehenden Übergang in die sekundäre Progredienz bei Multipler Sklerose

Antje Bischof<sup>1,2</sup>, Nico Papinutto<sup>1</sup>, Anisha Keshavan<sup>1</sup>, Anand Rajesh<sup>1</sup>, Xinheng Zhang<sup>1</sup>, Simone Sacco<sup>1</sup>, Gina Kirkish<sup>1</sup>, Tristan Gundel<sup>1</sup>, William Stern<sup>1</sup>, Eduardo Caverzasi<sup>1</sup>, Chao Zhao<sup>1</sup>, Yifan Zhou<sup>1</sup>, Ying Lu<sup>1</sup>, Refujia Gomez<sup>1</sup>, Nicholas Ragan<sup>1</sup>, Adam Santaniello<sup>1</sup>, Alyssa Zhu<sup>1</sup>, Jeremy Juwono<sup>1</sup>, Carolyn Bevan<sup>1</sup>, Riley Bove<sup>1</sup>, Elizabeth Crabtree<sup>1</sup>, Jeffrey Gelfand<sup>1</sup>, Douglas Goodin<sup>1</sup>, Jennifer Graves<sup>1</sup>, Jorge Oksenberg<sup>1</sup>, Emmanuelle Waubant<sup>1</sup>, Michael Wilson<sup>1</sup>, Scott Zamvil<sup>1</sup>, Ari Green<sup>1</sup>, Bruce Cree<sup>1</sup>, Stephen Hauser<sup>1</sup>, Roland Henry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of California, San Francisco, Neurology, San Francisco, United States; <sup>2</sup>Universitaetsspital Basel, Neurologie, Basel, Switzerland

**Hintergrund:** Ein wichtiger Schwerpunkt auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose (MS)-Forschung ist das Verständnis der pathogenetischen Mechanismen, die der chronischen Krankheitsprogression und zunehmenden klinischen Behinderung während der sekundär progredienten Phase zugrundeliegen.

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) stellen krankheitsspezifische Veränderungen im zentralen Nervensystem dar, die als mögliche Surrogatmarker für Krankheitsprogression und Schweregrad der Behinderung dienen könnten. Von allen radiologischen Markern korreliert die Atrophie des zervikalen Rückenmarks am besten mit dem Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten, und differenziert zwischen schubförmiger und progredienten Verlaufsformen.

**Ziele:** Einen MRT-Marker zu finden, der als Surrogat des bevorstehenden Übergangs von der schubförmigen in die sekundär-progrediente Form der MS verwendet werden kann.

**Fragstellung:** Differenzieren MRT-Parameter des zervikalen Rückenmarks oder Gehirns, analysiert auf Schädel-MRTs, Patienten mit schubförmiger MS, bevor sie in die sekundär progrediente Verlaufsform übergehen, von Patienten, die über mehr als zwei Jahrzehnte schubförmig bleiben?

**Methoden:** Aus einer longitudinalen Kohortenstudie mit 12-jähriger Beobachtungsdauer wurden 54 Patienten mit schubförmiger MS ausgewählt, die während des 12-jährigen Beobachtungszeitraums in die sekundär progrediente Verlaufsform übergingen. Diese wurden mit 54 Patienten mit schubförmiger MS verglichen, die zu Studienbeginn ähnliche demographische (Alter, Geschlecht) und klinische Kriterien (Krankheitsdauer, EDSS [expanded disability status scale]) aufwiesen, aber während des gesamten Beobachtungszeitraums eine schubförmige Verlaufsform beibehielten. Zudem wurden die Schaedel-MRTs von 54 gesunden Kontrollpersonen vergleichbaren Alters und Geschlechts bei Studienbeginn analysiert. Auf jährlich akquirierten T1-gewichteten Gehirnsequenzen wurden volumetrische Messungen des Rückenmarks in Höhe des 1. Wirbelkörpers und verschiedener Gehirnstrukturen für den Zeitraum von 12 Jahren durchgeführt. Dabei wurde insbesondere der Zeitraum vor der Konversion zur sekundären Progredienz untersucht.

**Ergebnisse:** Patienten, die im Studienverlauf in die sekundär progrediente Verlaufsform übergingen, zeigten deutlich höhere Rückenmarksatrophieraten (-2.15 %/Jahr, Standardfehler (SF) 0.19) vor dem Übergang in die sekundäre Progredienz im Vergleich zu schubförmigen MS-Patienten (-0.74 %/Jahr, SF 0.19,  $p < 0.0001$ ), die nach im Mittel 20-jähriger Krankheitsdauer weiterhin eine schubförmige Verlaufsform aufwiesen. Dieser Unterschied ließ sich bis zu mindestens vier Jahre vor dem Übergang in die sekundäre Progredienz nachweisen. Hingegen fanden sich weder zu Studienbeginn noch im Zeitraum vor dem Übergang zur sekundären Progredienz zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich zerebraler Läsionsvolumina oder globaler und regionaler Gehirnatrophie.

**Schlussfolgerungen:** Die Atrophierate des zervikalen Rückenmarks, gemessen auf Schädel-MRTs in Höhe des 1. Wirbelkörpers, ist - im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Gehirnparametern - ein potentieller Surrogatmarker für den bevorstehenden Übergang in die sekundär progrediente Verlaufsform der MS. Die Atrophierate des hohen Zervikalmarks könnte zudem als prognostischer Marker verwendet werden, um die Rolle von genetischen, epidemiologischen und immunologischen Veränderungen bei MS-Patienten zu untersuchen, ebenso wie die Langzeitwirkung von immunmodulierenden Medikamenten in klinischen Studien.

FV 577

## Zelltyp-spezifische molekulare Neuropathologie der Multiplen Sklerose

Lucas Schirmer<sup>1,2,3</sup>, Dmitry Velmeshev<sup>4</sup>, Staffan Holmqvist<sup>3</sup>, Max Kaufmann<sup>5</sup>, Sebastian Werneburg<sup>6</sup>, Diane Jung<sup>4</sup>, Stephanie Vistnes<sup>2</sup>, John Stockley<sup>3</sup>, Adam Young<sup>7</sup>, Maïke Steindel<sup>3</sup>, Brian Tung<sup>4</sup>, Nitasha Goyal<sup>4</sup>, Aparna Bhaduri<sup>4</sup>, Simone Mayer<sup>4</sup>, Jan Broder Engler<sup>5</sup>, Robin Franklin<sup>7</sup>, Maximilian Haeussler<sup>8</sup>, Richard Reynolds<sup>9</sup>, Dorothy Schafer<sup>6</sup>, Manuel Friese<sup>5</sup>, Lawrence Shiow<sup>2</sup>, Arnold Kriegstein<sup>4</sup>, David Rowitch<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, United States; <sup>3</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; <sup>4</sup>Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, United States; <sup>5</sup>Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; <sup>6</sup>Department of Neurobiology, University of Massachusetts, Worcester, United States; <sup>7</sup>Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; <sup>8</sup>Genomics Institute, University of California, Santa Cruz, Santa Cruz, United States; <sup>9</sup>Division of Brain Sciences, Imperial College London, London, United Kingdom

**Hintergrund:** Es gibt keine Zelltyp-spezifischen Daten zum Ausmaß der selektiven Vulnerabilität und Degeneration von Nervenzellen in kortikalen Läsionen bei der Multiplen Sklerose (MS).

**Ziele:** Die molekulare und räumliche Kartografierung einer auf Einzelzellsequenzierung basierten Analyse von kortikalen MS-Läsionen.

**Fragstellung:** Gibt es Hinweise auf eine selektive Vulnerabilität und Degeneration neuronaler Subtypen in kortikalen MS-Läsionen?

**Methoden:** Hochauflösende Einzelzellkern-RNA-Sequenzierung aus kortikalem Kontroll- und MS-Hirngewebe kombiniert mit großflächiger Multiplex-RNA-in-situ-Hybridisierung.

**Ergebnisse:** Es zeigt sich eine selektive Vulnerabilität und Degeneration von *CUX2*-exprimierenden exzitatorischen Neuronen in den oberen kortikalen Schichten assoziiert mit ausgeprägter Demyelinisierung im MS-Gewebe. Im Unterschied dazu sind *VIP*-exprimierende inhibitorische Neurone in den oberen Schichten sowie andere neuronale Subtypen tieferer kortikaler Schichten deutlich weniger stark betroffen.

**Schlussfolgerungen:** Zelltyp-spezifische molekulare Einzelzellkern-Transkriptomsanalysen demonstrieren eine selektive Schädigung von exzitatorischen Neuronen im subpialen kortikalen MS-Gewebe.

FV 585

## IgA-B-Zellen aus dem Darm regulieren Entzündung bei Multipler Sklerose

Anne-Katrin Pröbstel<sup>1,2</sup>, Olga L. Rojas<sup>3</sup>, Lucas Schirmer<sup>4</sup>, Xiaoyuan Zhou<sup>1</sup>, Valeria Ramaglia<sup>3</sup>, Kicheol Kim<sup>1</sup>, Akshaya Ramesh<sup>1</sup>, Ravi Dandekar<sup>1</sup>, Ryan Baumann<sup>1</sup>, Sneha Singh<sup>1</sup>, Jennifer Graves<sup>1</sup>, Bruce A.C. Cree<sup>1</sup>, Stephen L. Hauser<sup>1</sup>, Michael R. Wilson<sup>1</sup>, Jennifer L. Gommerman<sup>3</sup>, Sergio E. Baranzini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of California, San Francisco, Department of Neurology & Weill Institute for Neurosciences, San Francisco, United States; <sup>2</sup>Universitätsspital Basel, Neurologische Klinik und Poliklinik, Department Medizin und Biomedizin, Basel, Switzerland; <sup>3</sup>University of Toronto, Department of Immunology, Toronto, Canada; <sup>4</sup>Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Hintergrund:** Zunehmende Hinweise deuten auf eine Rolle des Darmmikrobioms bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) hin. In welchem Zusammenhang diese Veränderungen mit der autoimmunen Entzündung im Gehirn bei MS-Patienten stehen bleibt unklar. Relevante Mediatoren zwischen Darm und Gehirn sind Immunglobulin A (IgA)-produzierende B-Zellen.

**Ziele:** Die Funktion und Spezifität von IgA-produzierenden B-Zellen bei Patienten mit MS sowie im Tiermodell der MS (experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, EAE) zu untersuchen.

**Fragstellung:** Ob IgA-produzierende B-Zellen eine Mediatorfunktion entlang der Darm-Hirn-Achse bei der MS ausüben.

**Methoden:** Wir haben IgA und IgA-produzierende B-Zellen im Stuhl, Blut, Liquor und post-mortem Gehirngewebe in einer Kohorte von MS-Patienten (in Remission und im Schub) und gesunden Kontrollen sowie im Tiermodell der EAE in verschiedenen transgenen Mausmodellen charakterisiert.



**Ergebnisse:** IgA im Stuhl von MS-Patienten bindet präferentiell und selektiv an spezifische immunreaktive Bakterien. Im akuten MS-Schub zeigt sich eine substantielle Erniedrigung der Stuhl-IgA-Spiegel, und akute MS-Läsionen sind durch eine Anreicherung von IgA-produzierenden B-Zellen charakterisiert. Im Tiermodell zeigte sich eine immunregulatorische Funktion von IgA-produzierenden B-Zellen im Darm. Solche IL10-produzierenden regulatorischen B-Zellen transmigrierten im Rahmen eines inflammatorischen Schubs aus dem Darm in das Gehirn.

**Schlussfolgerungen:** IgA-produzierende B-Zellen aus dem Darm spielen eine Schlüsselrolle in der Kommunikation zwischen Dysbiose im Darm und autoimmuner Entzündung im Hirn von MS-Patienten. Mikrobiota-reaktive B-Zellen aus dem Darm haben eine regulatorische Funktion und demonstrieren einen neuen Mechanismus von Immunregulation bei der MS.

## Multiple Sklerose und andere Autoimmunerkrankungen

FV 267

### Exzess-Mortalität bei Multipler Sklerose in Deutschland: Auswertung von Abrechnungsdaten von 70 Millionen Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung 2009–2015

Alexandra Alina Willmann<sup>1</sup>, Thaddäus Tönnies<sup>2</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>3</sup>, Annika Hoyer<sup>2</sup>, Ralph Brinks<sup>1,2</sup>, Philipp Albrecht<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller-Forschungszentrum für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Bei Multipler Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, autoimmune Erkrankung, die das zentrale Nervensystem betrifft. Studienergebnisse aus Ländern mit vergleichbarem Gesundheitssystem zu Deutschland wiesen eine verkürzte Lebenserwartung und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei MS-Erkrankten gegenüber der Normalbevölkerung nach. Eine vergleichbare Analyse der Exzess-Mortalität bei MS-Patienten gibt es bisher nicht für Deutschland.

**Ziele/Fragestellung:** Ziel dieser Arbeit ist es, die altersspezifische und geschlechtsspezifische Exzess-Mortalität für MS-Patienten von 50 bis 95 Jahren zu bestimmen.

**Methoden:** Grundlage unserer Arbeit sind die Abrechnungsdaten von 70 Millionen Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung aus den Jahren 2009 bis 2015, die kürzlich in Form eines epidemiologischen Berichtes publiziert wurden. Um die Exzess-Mortalität zu schätzen, entnehmen wir hieraus die aggregierten, alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz- und Inzidenzangaben. Mit der Hazard Ratio (HR) beschreiben wir die Exzess-Mortalität, sie dient als deskriptives Maß um die Überlebenszeiten gegenüber der nicht erkrankten Bevölkerung zu vergleichen. Wir bestimmen die HR mithilfe des Illness-Death-Modells. Angaben zur Mortalität der Allgemeinbevölkerung entnehmen wir der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes.

**Ergebnisse:** Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die HR im niedrigeren Lebensalter erhöht und sinkt mit zunehmendem Lebensalter.

Die HR für Frauen zwischen 50 und 54 Jahren beträgt 6,97 (95 % Konfidenzintervall [KI] : 5,98 -7,96) und sinkt auf eine HR von 1,21 (95 % KI: 1,18-1,24) bei Frauen in der Altersgruppe der 90- bis 94-Jährigen. Bei Männern zwischen 50 und 54 Jahren liegt die HR bei 5,88 (95 % KI: 5,50-6,35) und fällt ab bis auf eine HR von 1,57 (95 % KI:1,55-1,60) bei 90- bis 94-jährigen Männern.

**Schlussfolgerungen:** In Deutschland haben sowohl Männer als auch Frauen, die an Multipler Sklerose erkrankt sind, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Personen, die nicht an Multipler Sklerose erkrankt sind. Die Sterberate ist bis zu siebenfach erhöht bei jüngeren Patienten, mit zunehmendem Lebensalter nähert sich das Sterberisiko der an Multipler Sklerose Erkrankten dem Sterberisiko der Nichterkrankten an. Unsere Ergebnisse decken sich mit früheren Studienergebnissen aus Ländern mit vergleichbarem Lebensstandard und Gesundheitssystem.

FV 280

## Bewegungstherapie bei Multipler Sklerose: evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Verbesserung von Mobilitätseinschränkungen

Peter Flachenecker<sup>1</sup>, Reina Tholen<sup>2</sup>, Christian Dettmers<sup>3</sup>, Thomas Henze<sup>4</sup>, Stefan Höthker<sup>5</sup>, Sabine Lamprecht<sup>6</sup>, Michael Sailer<sup>7</sup>, Alexander Tallner<sup>8,8</sup>, Claude Vaney<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; <sup>2</sup>Physio Länderverbund Nordost e. V., Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Schmieder-Kliniken, Konstanz, Deutschland; <sup>4</sup>Praxis für Neurologie, Regensburg, Deutschland; <sup>5</sup>Helios-Rehaklinik, Ahrenshoop, Deutschland; <sup>6</sup>HSH Lamprecht GbR, Kirchheim/Teck, Deutschland; <sup>7</sup>MEDIAN Kliniken, Neurologisches Rehabilitationszentrum, Magdeburg, Deutschland; <sup>8</sup>Friedrich-Alexander Universität, Department für Sportwissenschaft und Sport, Erlangen-Nürnberg, Deutschland; <sup>9</sup>Klinik Bethesda, Tschugg, Switzerland

**Hintergrund:** Die Rehabilitation stellt einen unverzichtbaren Bestandteil bei der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) dar. Trotz vielfältiger Wirksamkeitsnachweise existieren hierfür allerdings keine evidenz-basierten Therapieempfehlungen für den deutschsprachigen Raum.

**Ziele:** Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR) entwickelt eine Expertengruppe Leitlinien für die nicht-medikamentöse symptomatische Therapie der MS.

**Fragestellung:** Konsensfassung zu Bewegungsinterventionen zur Verbesserung der Mobilität bei MS-Patienten.

**Methoden:** Zunächst wurden wesentliche, behandlungsbedürftige MS-Symptome wie motorische Störungen, Fatigue, kognitive Defizite, Ataxie und Tremor, Blasenfunktionsstörungen und andere mehr identifiziert. Als erstem Symptom widmete sich die Leitliniengruppe den Mobilitätseinschränkungen. Hierzu erfolgte von März bis Mai 2017 eine systematische Literatursuche zu verschiedenen Arten von Bewegungsinterventionen in PEDro, Pubmed und der Cochrane-Datenbank mit den Suchbegriffen "Multiple Sclerosis", "Physical Therapy Modalities", "Exercise" OR "Exercise Therapy" AND "Walking" OR "Gait" OR "Ambulation" OR "Locomotion", ein letztes Update erfolgte im Februar 2018. Eingeschlossen wurden nach den PICOS-Kriterien Studien mit (P) erwachsenen MS-Patienten, (I) bewegungstherapeutischen Interventionen, (C) Vergleich zu Standardbehandlung, Placebo oder anderen Interventionen, (O) dem Outcome Verbesserung der Mobilität, und (S) dem Design randomisierter kontrollierter Studien (RCT), systematischer Reviews oder Meta-Analysen, die innerhalb der letzten 10 Jahre veröffentlicht worden waren. Die Outcome-Parameter wurden nach Gehfähigkeit, Ganggeschwindigkeit, Ausdauer, Gleichgewicht und Stürzen kategorisiert. Nicht berücksichtigt wurden Studien zu medikamentösen Therapien, operativen Verfahren, Hilfsmitteln, funktioneller Elektrostimulation, Patientenedukation und Armfunktionsstraining. Der Grad der Evidenz wurde nach AMSTAR (Reviews und Meta-Analysen) bzw. PEDro (RCTs) beurteilt. Die Empfehlungsstärken reichen von „kann“ (offene Empfehlung) über „sollte“ (schwache Empfehlung) bis zu „soll“ (starke Empfehlung).

**Ergebnisse:** Gefunden wurden 72 Arbeiten (48 RCTs und 24 systematische Reviews und Meta-Analysen) mit verschiedenen Interventionen und unterschiedlichen mobilitätsbezogenen Outcomes für Gehvermögen (z. B. MS Walking Scale 12), Gehgeschwindigkeit (z. B. 10-m Walk Test, Timed 25-Foot Walk Test), Ausdauer (z. B. 2-Minute Walk Test, 6-Minute Walk Test), Gleichgewicht und Gangsicherheit (z. B. Berg Balance Scale, Dynamic Gait Index) und Stürze (z. B. Falls Efficacy Scale-International). Bezogen auf die Interventionsformen waren positive Effekte für roboter-assistiertes Gangtraining, konventionelles Laufbandtraining, Krafttraining, Ergometertraining, Balancetraining, Pilates, fernöstliche Bewegungsformen und Hippotherapie nachweisbar. Darauf basierend leiten sich die Leitlinienempfehlungen ab: so soll zur Verbesserung der Mobilität vorrangig ein regelmäßiges, therapeutisch angeleitetes Gangtraining stattfinden, unterstützt von einem systematischem Ausdauer- und gezieltem Krafttraining. Roboter-assistiertes Gangtraining sollte für schwer (EDSS > 6) und kann bei leichter Betroffenen eingesetzt werden. Zur Verbesserung des Gleichgewichts sollte ein spezielles Gleichgewichtstraining durchgeführt werden. Ergänzend können virtuelle Realität, Tai Chi und Hippotherapie eingesetzt werden, ebenso telerehabilitative Verfahren zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag. Die regelmäßige Physiotherapie sollte immer funktionell, ziel- und alltagsorientiert auf die bestehenden Beeinträchtigungen ausgerichtet sein (ICF).

**Schlussfolgerungen:** Die vorliegende Leitlinie hilft bei der Auswahl evidenz-basierter Trainingsformen zur Verbesserung von Mobilitätseinschränkungen bei MS-Betroffenen. Empfehlungen für weitere relevante MS-Symptome wie die Fatigue sind in Vorbereitung.

FV 343

## Efficacy and safety of satralizumab as monotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from a Phase III-study

Anthony Traboulsee<sup>2</sup>, Benjamin Greenberg<sup>3</sup>, Jeffrey L. Bennett<sup>4</sup>, Ingo Kleiter<sup>1</sup>, Lech Szczechowski<sup>5</sup>, Edward Fox<sup>6</sup>, Svitlana Shkrobot<sup>7</sup>, Takashi Yamamura<sup>8</sup>, Yusuke Terada<sup>9</sup>, Yuichi Kawata<sup>9</sup>, Athos Gianella-Borradori<sup>10</sup>, Brian G. Weinshenker<sup>11</sup>

<sup>1</sup>St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>University of British Columbia, Vancouver, Canada; <sup>3</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States; <sup>4</sup>University of Colorado, Aurora, United States; <sup>5</sup>Silesian Centre of Neurology, Katowice, Poland; <sup>6</sup>Central Texas Neurology Consultants, Round Rock, United States; <sup>7</sup>Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine; <sup>8</sup>National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience, Kodaira, Japan; <sup>9</sup>Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan; <sup>10</sup>Genentech, South San Francisco, United States; <sup>11</sup>Mayo Clinic, Rochester, United States

**Background:** NMOSD is a rare, debilitating, inflammatory autoimmune disease of the CNS, characterised by inflammatory lesions in the optic nerves and spinal cord, and typically associated with aquaporin-4 (AQP4-IgG) autoantibodies. Interleukin (IL)-6 stimulates antibody production by plasmablasts and increases blood-brain barrier permeability, thereby contributing to both the production and central nervous system penetration of pathogenic AQP4-IgG autoantibodies. Satralizumab is a humanized monoclonal 'recycling' antibody that targets the IL-6 receptor with sustained plasma concentration.

**Aims:** To evaluate the efficacy and safety of satralizumab as relapse preventive monotherapy compared with placebo in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) (the SAKuraStar study; NCT02073279).

**Methods:** In this Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study, 95 patients were randomized 2:1 to satralizumab (120 mg s.c.) or placebo given at Weeks 0, 2, 4, and Q4W thereafter. Concomitant use of immunosuppressive agents was not allowed. Enrolled subjects met 2006 NMO (any serostatus) or 2007 NMOSD (AQP4-IgG-seropositive) Wingerchuk diagnostic criteria, respectively, and had at least one documented relapse (including first attack) in last 12 months prior to screening. The primary endpoint was time to first protocol defined relapse (PDR), as evaluated by a central adjudication committee.

**Results:** Satralizumab monotherapy significantly reduced risk of PDR; hazard ratio (HR), 0.45; 95 % confidence interval (CI), 0.23-0.89; P=0.0184. Pre-defined subgroup analysis demonstrated relapse risk reduction with satralizumab versus placebo in AQP4-IgG-seropositive patients (HR, 0.26; 95 % CI, 0.11 to 0.63); the HR for AQP4-IgG-seronegative patients was 1.25 (95 % CI, 0.31 to 5.00). Satralizumab had a favorable safety profile, with no deaths or anaphylactic reactions.

**Conclusion:** In patients with NMOSD, treatment with satralizumab as monotherapy significantly reduced relapse risk compared with placebo and was well tolerated.

FV 403

## Neuropsychologische Leistung und Biomarker bei Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Solveig Lichtenberg<sup>1,2</sup>, Joanna Schöllhammer<sup>1,2</sup>, Barbara Bellenberg<sup>1,2</sup>, Carsten Lukas<sup>1,2</sup>, Ilya Ayzenberg<sup>1,2</sup>, Xiomara Pedreiturria<sup>1,2</sup>, Steffen Hauptelthofer<sup>1,2</sup>, Ingo Kleiter<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Neurologie am St. Josef Hospital Bochum - Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>Marianne-Strauss-Klinik, Berg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine autoimmun-vermittelte ZNS-Erkrankung, welche neben körperlichen Behinderungen auch mit kognitiven Defiziten einhergehen kann. Das Profil und Ausmaß dieser Defizite ist aktuell noch unzureichend bekannt, ebenso wenig Assoziationen zu immunologischen Biomarkern und volumetrischen MRT-Daten. Vorausgegangene Studien ordneten kognitive Defizite bei NMOSD dem Profil der subkortikalen Demenz zu. Auch Multiple Sklerose-Patienten (MS) leiden unter kognitiven Defiziten.

**Ziele:** Ermittlung von Ausmaß und Art kognitiver Defizite bei Patienten mit NMOSD und möglicher assoziierter Faktoren.

**Fragestellung:** Unterscheiden sich kognitiven Funktionen von NMOSD-Patienten, MS-Patienten und gesunden Probanden? Liegen Zusammenhänge zwischen Biomarkern, MRT-Daten und weiteren Einflussvariablen vor?

**Methoden:** Vergleichende Fallbeobachtung zwischen NMOSD (N=20, darunter 14 AQP4<sup>-</sup> und 4 MOG<sup>-</sup>-Patienten), MS (N=19) und einer gesunden Kontrollgruppe (KG, N=20), abgestimmt auf Alter und Geschlecht. Bei jedem Teilnehmer wurde eine Batterie neuropsychologischer Tests zur Ermittlung übergeordneter kognitiver Funktionen durch Z-Standardisierung (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Kurz-/Langzeitgedächtnis, exekutive Funktionen, visuelles Kurzzeitgedächtnis, räumlich-kognitives Gedächtnis, deklaratives Gedächtnis) und die klinischen Scores BDI-II und EDSS durchgeführt. IL-6, IL-8, BDNF und andere Biomarker wurde mittels ELISA bestimmt. Gesamthirnvolumina und Volumina der grauen und weißen Substanz wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie aus 3T-MRT-Aufnahmen des Schädels ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte durch ANOVA, Kruskal-Wallis-Tests und Spearman-Korrelationen, das Signifikanzniveau lag bei  $p < ,05$ .

**Ergebnisse:** NMOSD- und MS-Patienten zeigten eine höhere Anzahl an defizitären kognitiven Funktionen im Vergleich zur KG (NMOSD vs. KG:  $p = ,001$ ; MS vs. KG:  $p < ,001$ ). Insgesamt wiesen 50 % der NMOSD-Patienten kognitive Defizite auf, das Kurzzeitgedächtnis (40 %) und Arbeitsgedächtnis (10 %) waren am stärksten betroffen. BDI-II war assoziiert mit Aufmerksamkeit bei NMOSD ( $r_s = -,620$ ,  $p = ,010$ ). Generell hatten NMOSD- und MS-Patienten höhere BDI-II-Werte als KG (NMOSD vs. KG:  $p < ,001$ ; MS vs. KG:  $p < ,001$ ). EDSS hatte keinen Einfluss auf kognitive Funktion bei NMOSD. 50 % der NMOSD-Patienten mit kognitiven Defiziten waren erwerbs-/berufsunfähig. NMOSD-Patienten hatten signifikant höhere IL-6-Konzentrationen als KG ( $p < ,001$ ). Es gab bei NMOSD keine Korrelationen zwischen IL-6 und kognitiven Funktionen, jedoch bei der KG. NMOSD- und MS-Patienten hatten kleinere Volumina des Gesamthirns (NMOSD vs. KG:  $p = ,019$ ; MS vs. KG:  $p = ,018$ ) und der grauen Substanz (NMOSD vs. KG:  $p = ,015$ ; MS vs. KG:  $p = ,066$ ) im Vergleich zur KG. Bei NMOSD gab es eine signifikante Korrelation zwischen Volumina der grauen Substanz und dem räumlich-kognitiven Gedächtnis ( $r_s = ,498$ ,  $p = ,036$ ). Bzgl. IL-8 und BDNF zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen NMOSD und KG, ebenso keine Assoziationen zu kognitiven Funktionen oder volumetrischen Parametern.

**Schlussfolgerungen:** Jeder zweite NMOSD-Patient hatte kognitive Defizite. Betroffen sind insbesondere das verbale Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis. Bei NMOSD ist eine depressive Stimmungslage mit einer schlechteren Aufmerksamkeit assoziiert. Der Behinderungsgrad ist nicht assoziiert mit der kognitiven Leistung, ebenso wenig IL-6 und andere Serum-Biomarker. Die Funktion des räumlich-kognitiven Gedächtnisses ist bei NMOSD mit dem Volumen der grauen Substanz assoziiert. Kognitive Defizite bei der NMOSD entsprechen eher einer kortikalen denn einer subkortikalen Demenz.

FV 416

## Neuroprotektive Effekte von 4-Aminopyridin in Multipler Sklerose

Valeria Koska<sup>1</sup>, Michael Dietrich<sup>1</sup>, Christina Hecker<sup>1</sup>, Peter Göttle<sup>1</sup>, Alexander Hilla<sup>2</sup>, Annemarie Heskamp<sup>2</sup>, Klaudia Lepka<sup>1</sup>, Andrea Issberner<sup>1</sup>, Christine Baksmeier<sup>1</sup>, Julia Steckel<sup>1</sup>, Lisanne Balk<sup>3</sup>, Benjamin Knier<sup>4</sup>, Thomas Korn<sup>4</sup>, Joachim Havla<sup>5,6</sup>, Elena H. Martínez-Lapiscina<sup>7</sup>, Nuria Solá<sup>7</sup>, Praveena Manogaran<sup>8,9</sup>, Elisabeth D. Olbert<sup>8</sup>, Sven Schippling<sup>8,10</sup>, Andrés Cruz-Herranz<sup>11</sup>, Hao Yu<sup>11</sup>, Julia Button<sup>12</sup>, Natalia Gonzalez Caldito<sup>12</sup>, Charlotte von Gall<sup>13</sup>, Anne K. Mausberg<sup>14</sup>, Mark Stettner<sup>14</sup>, Hanna Zimmermann<sup>15</sup>, Friedemann Paul<sup>15</sup>, Alexander U. Brandt<sup>15,16</sup>, Patrick Küry<sup>1</sup>, Norbert Goebels<sup>1</sup>, Orhan Aktas<sup>1</sup>, Carsten Berndt<sup>1</sup>, Shiv Saidha<sup>12</sup>, Ari J. Green<sup>11,17</sup>, Peter A. Calabresi<sup>12</sup>, Dietmar Fischer<sup>2</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Zellphysiologie, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>VUmc, Neurologie, MS Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>4</sup>Technische Universität München, Experimentelle Neuroimmunologie, München, Deutschland; <sup>5</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland; <sup>6</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Data Integration for Future Medicine consortium (DIFUTURE), München, Deutschland; <sup>7</sup>Universität Barcelona, Spain Neuroimmunology Program, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; <sup>8</sup>Universität und UniversitätsSpital Zürich, Neurologie, Neuroimmunologie und Multiple Sklerose Forschung, Zürich, Switzerland; <sup>9</sup>Swiss Federal Institute of Technology, Department of Information Technology and Electrical Engineering, Zürich, Switzerland; <sup>10</sup>University of Zurich and Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Neuroscience Center Zurich, Zürich, Switzerland; <sup>11</sup>University of California San Francisco, Neurology, Neuroinflammation and Glial Biology, San Francisco, United States; <sup>12</sup>Johns Hopkins Hospital, Neuroimmunology and Neurological Infections, Baltimore, United States; <sup>13</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie II, Düsseldorf, Deutschland; <sup>14</sup>Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>15</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; <sup>16</sup>University of California, Neurology, Irvine, United States; <sup>17</sup>University of California San Francisco, Ophthalmology, San Francisco, United States

**Hintergrund:** Zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) steht heutzutage bereits eine Vielzahl an immunmodulatorischer Therapien zur Verfügung. Jedoch fehlen bisher Therapiekonzepte, welche im Bereich der axonalen und neuronalen Degeneration ansetzen.

**Ziele und Fragestellung:** Nach bereits aussagekräftigen Ergebnissen in Mausmodellen der Optikusneuritis (Dietrich et al.) erfolgte mit dieser Studie die Translation von prä- zu klinischer Forschung. Es wurde ein möglicher neuroprotektiver Effekt von 4-Aminopyridin (Fampridin) auf die einzelnen retinalen Schichten bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Von Interesse war, wie sich die Dicken der Schichten über den Zeitraum von 24 Monaten verändern und ob es Unterschiede durch die Behandlung mit Fampridin gab.

**Methoden:** In einer internationalen multizentrischen Studie wurde ein Datenset von 49 Patienten (mit Fampridin-Therapie) und 48 gematchten Kontrollpatienten akquiriert. Alle Probanden waren nach den revidierten McDonald-Kriterien (2010) an MS erkrankt.

Die retinalen Schichten wurden mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) untersucht, einem nicht-invasiven Verfahren beruhend auf der Breitspektrum-Lichtinterferometrie. Nach automatischer Segmentation der makulären Volumenscans wurden eventuelle Abweichungen manuell korrigiert. Von besonderem Interesse war der Einfluss von Fampridin auf die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) sowie den GCIPL Komplex bestehend aus Ganglienzellschicht (GCL) und innerer plexiformer Schicht (IPL). Weiterhin wurde die makuläre Retinadicke (mTRT) sowie in einem peripapillären Ringscan die RNFL-Dicke bestimmt.

Es wurden jeweils zwei bzw. drei OCT-Messungen mit einem Mindestabstand von 9 Monaten verwendet, ausgewertet wurden die auf 12 bzw. 24 Monate annualisierten Änderungen der Schichtdicken. Die Gruppen untereinander sowie der Baseline-Wert mit den 12- bzw. 24-Monatswerten wurden mittels General Estimations Equations (GEE) verglichen, um sowohl für intra-Subjekt inter-Augen Korrelationen als auch für Alter, Geschlecht, MS-Typ, Erkrankungsdauer, weitere antiinflammatorische Medikation, Basis-EDSS sowie Basis-peripapilläre-RNFL-Dickenkategorie zu kontrollieren. Ergänzend führten wir eine detaillierte Subgruppen-Analyse durch, um mögliche Unterschiede zwischen den MS-Verlaufsformen zu detektieren.

**Ergebnisse:** Die o.g. retinalen Parameter zeigten einen Schichtdickenverlust über den Zeitraum von 12 bzw. 24 Monaten. Die makuläre RNFL zeigte einen stärkeren Dickenverlust in der Kontrollgruppe, wobei der Unterschied zur Fampridin Gruppe sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten signifikant war. In der Auswertung der Schichten mTRT und mGCIPL fiel ein stärkerer Dickenverlust der Kontrollgruppe auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

**Schlussfolgerungen:** Wir konnten retrospektiv einen protektiven Effekt der Therapie mit Fampridin insbesondere auf die Axone der retinalen Ganglienzellen zeigen. Des Weiteren zeigte sich dieser Effekt in der mRNFL der makulären Volumenscans anstatt der häufig verwendeten RNFL in den peripapillären Ringscans.

FV 436

## Vergleich etablierter Therapiesequenzen in der Behandlung der Multiplen Sklerose

Jan Philip Jürß<sup>1</sup>, Maria Seipelt<sup>1</sup>, Kerstin Schlegel<sup>1</sup>, Christian Eienbröker<sup>1</sup>, Björn Tackenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Neuroimmunologie Marburg, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

**Hintergrund:** In der Therapie von schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RR-MS) wird das Paradigma „no evidence of disease activity (NEDA)“ als ein Ziel der Therapie postuliert. Die Mehrheit der Patienten benötigt jedoch entsprechend der Krankheitsaktivität eine Sequenz von Medikamenten.

**Ziele:** Um das klinische Ansprechen auf zwei Standardtherapiesequenzen zu untersuchen, wird der zeitliche Zusammenhang mit dem Überschreiten der „minimal evidence of disease activity (MEDA)“ für jeden Patienten der Marburger MS-Kohorte analysiert.

**Fragestellung:** Wie wirkt sich die Auswahl der Erstlinientherapie auf die langfristige Stabilität der Erkrankungsaktivität aus? Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Progression eines Behinderungsscores (EDSS), dem Auftreten von neuen MRT-Läsionen und ggf. dem Übergang in eine sekundär-progrediente Multiple Sklerose. Wie beeinflusst die Auswahl der Therapiemedikation diesen zeitlichen Zusammenhang?

**Methoden:** Die Marburger MS-Kohorte besteht aus allen MS-Patienten im Zeitraum von 2010-2018. Einschluss in die Studie erhalten alle Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose nach McDonald auf einer Erstlinientherapie mit Glatirameracetat (GLAT), Dimethylfumarat (DMF) oder einem Interferon-beta (INF) mit einer anschließenden Eskalationstherapie auf Fingolimod (FTY), Natalizumab (NTZ), Alemtuzumab oder Ocrelizumab/ Rituximab.

An diesem Patientenkollektiv wird der EDSS-Score zu Beginn der Therapie retrospektiv ermittelt. Anschließend wird die Zeit bis zum Erreichen einer vordefinierten EDSS-Progression um 1,5 Punkte ermittelt. Diese Progression stellt das Überschreiten der MEDA und den Ereigniszeitpunkt in der Kaplan-Meier-Analyse dar.

Die so ermittelten Zeiträume werden in Zusammenhang mit der Läsionslast im MRT, den Schüben unter Therapie und dem Übergang in eine SP-MS gebracht.

**Ergebnisse:** Zwischen 2011 und 2018 wurden n=1425 Patienten durch die McDonald Kriterien diagnostiziert und in die Marburger MS-Kohorte eingeschlossen. Das Geschlechterverhältnis betrug 1:3 (m:w) und das mittlere Alter war 34 Jahre. In 79 % der Fälle handelt es sich um eine RR-MS, in 15,4 % um eine SP-MS und in 5,6 % um eine PP-MS. N=143 Patienten erhielten eine Initialtherapie mit Dimethylfumarat, wovon n=24 Patienten auf Fingolimod und n=16 Patienten auf Natalizumab/Ocrelizumab/Alemtuzumab eskaliert worden sind. N=665 Patienten erhielten als Initialtherapie Interferone oder Glatirameracetat. N=88 wechselten unter der Eskalationstherapie zu Fingolimod und n=105 zu Natalizumab/Ocrelizumab/Alemtuzumab. Die Zeit bis zum Ereignis „Loss of MEDA“ war in der Gruppe unter DMF zu FTY länger als in der IFN/GLAT- zu FTY-Gruppe. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der DMF- auf mabs und IFN/GLAT- auf mabs Gruppe.

**Schlussfolgerungen:** Die Initialtherapie mit Dimethylfumarat und anschließender Eskalation zu Fingolimod scheint eine effiziente Therapiesequenz zu sein, da wir hierbei die geringste Zahl an Patienten mit positiven Ereignis „Loss of MEDA“ über einen Zeitraum von 8 Jahren fanden. Diese Ergebnisse können, unter Berücksichtigung entsprechender Therapierisiken, zu einer besseren Therapiewahl unter den DMTs führen.

FV 476

## Unterschiede in der Zeit bis zur ersten krankheitsmodifizierenden Therapie bei MS-Erkrankten mit schubförmigem Verlauf in Deutschland

Alexander Stahmann<sup>1</sup>, David Ellenberger<sup>2</sup>, Peter Flachenecker<sup>3</sup>, Firas Fneish<sup>1</sup>, Judith Haas<sup>4,5</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>6</sup>, Dieter Pöhlau<sup>5,7</sup>, Otto Rienhoff<sup>8</sup>, Paulus Rommer<sup>9,10</sup>, Lisa-Marie Spiekerkötter<sup>11</sup>, Uwe K. Zettl<sup>9</sup>

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

<sup>2</sup>MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland;

<sup>3</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; <sup>4</sup>Jüdisches Krankenhaus Berlin, Abteilung

für Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland;

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; <sup>7</sup>DRK Kamillus Klinik, Abteilung für Neurologie, Asbach, Deutschland;

<sup>8</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland; <sup>9</sup>Medizinische Fakultät der Universität

Rostock, Rostock, Deutschland; <sup>10</sup>Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; <sup>11</sup>MS Forschungs- und Projektentwicklungs-

gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** In den letzten 20 Jahren haben die Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose (MS) zugenommen. Aktuelle Leitlinien (DGN/EAN/ECTRIMS) betonen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT).

**Ziele:** Das Ziel dieser Auswertung war es, die Dauer von der Diagnosestellung bis zum Beginn der ersten DMT in der Population des MS-Registers der DMSG für Deutschland zu untersuchen.

**Methoden:** Das Register erfasst soziodemografische und klinische Daten (u. a. Behinderungsgrad und Therapiestatus). Die Einschlusskriterien für die vorliegende Auswertung waren ein schubförmiger Krankheitsverlauf (RRMS), eine Diagnosestellung in 2008 oder später, vorhandene Daten zur DMT und zum Behinderungsgrad (EDSS). Die allgemeine und alters-, geschlechts- und behinderungsspezifische Dauer von der Diagnosestellung bis zur ersten DMT wurden zusammengefasst. Zur Auswertung der Dauer bis zur Initiierung der DMT wurde die Kaplan-Meier-Kurve verwendet (Abbildung 1) und als Zensierung wurde das Datum der letzten im Register dokumentierten Visite verwendet.

**Ergebnisse:** 3849 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Tabelle 1).

Patienten (N=3849)			
Anteil weiblich	71,9 %		
	Median	Mittelwert	±
Alter bei der letzten Visite (Jahre)	38,1	39,3	11,1
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	31,4	33,0	10,5
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	34,2	35,2	10,9
Zeit bis zur Diagnose (Jahre)	0,29	2,11	4,22

Tabelle 1: Basisdaten der ausgewerteten Population

Für jene Patienten die bereits ein DMT bekommen (Tabelle 2) [N=3341, 86,8 %] lag die mittlere Zeit bis zur Therapieinitiierung bei 377 (± 639) Tagen.



Insgesamt	N=3341	Mittelwert	± Standardabweichung	Median (Tage)
		(Tage)		
Geschlecht	Männlich	369	653	77
	Weiblich	380	635	88
Behinderungsgrad (EDSS)	0-3,5	354	610	84
	4-6,5	537	807	113
	7-9,5	730	869	566
Altersgruppen	≤ 20	186	391	40
	21-30	299	537	58
	31-40	398	661	91
	41-50	412	686	99
	51-60	610	825	179
	≥ 60	558	774	172

Tabelle 2: Zeit bis zur DMT-Initiierung nach Diagnosestellung in Tagen stratifiziert nach Geschlecht, EDSS und Alter (#=nicht signifikant  $p > 0,01$ , alle anderen waren signifikant  $< 0,01$ )

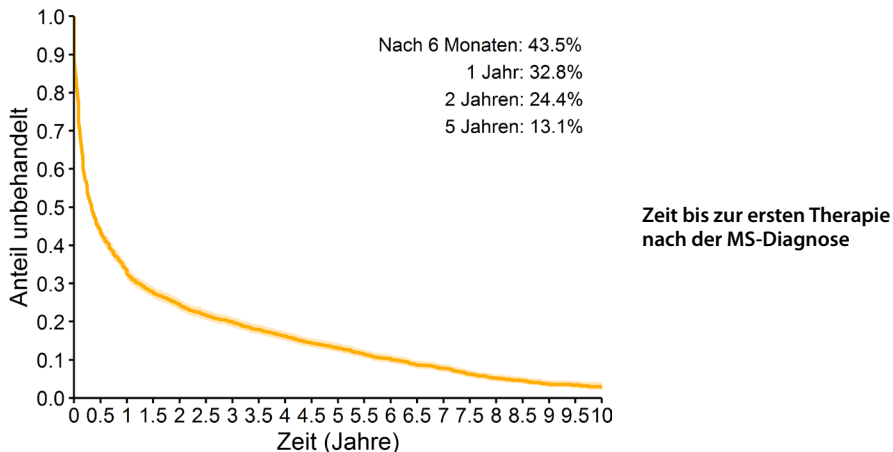


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis DMT-Initiierung ab Diagnosestellung, zensiert mit dem Datum der letzten Visite

**Diskussion:** Die hier vorgestellte Registerevaluation zur Fragestellung „Latenz bis DMT-Beginn bei RRMS-Diagnosestellung“ stellt die größte nationale Untersuchung zu diesem Themenkomplex dar. Unsere Untersuchung zeigt, dass die Latenz mit zunehmendem Alter des Patienten bei Therapiebeginn zunimmt. Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Latenz und dem Geschlecht, sowie dem Behinderungsgrad (EDSS) festgestellt werden. Die Auswertung zeigt zudem, dass die in den Leitlinien betonte Notwendigkeit einer frühen Therapieinitiierung sich im Versorgungsalltag der MS-Registerzentren bereits widerspiegelt und mehr als 55 % aller Patienten bereits nach weniger als sechs Monaten nach Diagnosestellung eine erste DMT erhalten.

Eine Diskussion unserer Daten im internationalen Kontext ist schwierig, da der Zugang zu DMTs in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen sich sehr heterogen darstellt. Querschnittsuntersuchungen zeigen, dass der Versorgungsgrad in Ländern wie Deutschland, Finnland und Australien bei  $\geq 60\%$  liegt, während Länder wie Großbritannien und Polen einen Versorgungsgrad  $\leq 20\%$  aufweisen ([www.brainhealth.org](http://www.brainhealth.org)).

## Neurogenetik

---

FV 29

### Biallelic ZNF142-null mutations in patients with early-onset generalized dystonia

Michael Zech<sup>1</sup>, Matej Skorvanek<sup>2</sup>, Vladimír Han<sup>2</sup>, Petra Dosekova<sup>2</sup>, Zuzana Gdovinova<sup>2</sup>, Matias Wagner<sup>1</sup>, Riccardo Berutti<sup>3</sup>, Tim Strom<sup>3</sup>, Petra Havránková<sup>4</sup>, Anna Fečíková<sup>4</sup>, Franco Laccone<sup>5</sup>, Robert Jech<sup>4</sup>, Juliane Winkelmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Neurogenomik und Institut für Humangenetik, München, Deutschland; <sup>2</sup>Department of Neurology, Kosice, Slovakia; <sup>3</sup>Institut für Humangenetik, München, Deutschland; <sup>4</sup>Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Prag, Czech Republic; <sup>5</sup>Institute of Medical Genetics, Wien, Austria

**Background:** To date, only about 20-30 % of cases with generalized dystonia can be solved molecularly, indicating that additional genetic etiologies remain to be discovered. Determining new genetic causes of dystonia is of tremendous importance for defining underlying molecular pathways and translating mechanistic insights into clinical care.

**Aims:** To identify a novel genetic factor contributing to the phenotypic expression of early-onset generalized dystonia.

**Question:** Identification of a novel genetic factor contributing to the phenotypic expression of early-onset generalized dystonia.

**Methods:** We performed in-depth clinical phenotyping for three case subjects with infancy-onset generalized dystonia from two independent families (families 1 and 2). Analysis of whole-exome sequences was undertaken in affected and unaffected family members, including a comprehensive search for known and potentially novel dystonia-associated variants. To evaluate the role of the prioritized variant-harboring gene, we thoroughly interrogated online data repositories.

**Results:** Whereas our cases harbored no clearly pathogenic variants in known dystonia-causing genes, our filtering strategy enabled the prioritization of deleterious biallelic alterations – a homozygous nonsense variant (p.Arg1059X; family 1) and two compound heterozygous frameshift variants (Lys273GlufsX32, p.Cys431LeufsX11; family 2) – in *ZNF142*, a gene not previously implicated in human disease. All variants were expected to introduce premature termination codons, predictive of complete loss of *ZNF142* function in the dystonia cases. *ZNF142* encodes a Cys2His2-type zinc finger transcription factor, with highest expression reported in the brain, specifically the cerebellum. Suggestive of an indispensable role for *ZNF142* in the nervous system, mouse mutants with homozygous ablation of the orthologous locus (*Zfp142*) are reported to display significant neurological impairment. Clinically, our cases demonstrated generalized dystonic movements involving the extremities, trunk, and craniocervical regions, accompanied by speech problems, ataxia, and variable intellectual disability.

**Conclusion:** Our data suggest that deficiency of a *ZNF142*-encoded transcriptional regulator is an excellent candidate for disease causation in generalized dystonia. We would like to share our findings in order to promote the identification of additional individuals with biallelic *ZNF142* mutations and confirm *ZNF142* as a new dystonia-linked gene.

FV 67

## Genotypes and phenotypes of patients with Lafora disease living in Germany

David Brenner<sup>1</sup>, Tobias Baumgartner<sup>2</sup>, Sarah von Spiczak<sup>3</sup>, Jan Lewerenz<sup>1</sup>, Roger Weis<sup>4</sup>, Anja Grimmer<sup>5</sup>, Petra Gaspirova<sup>6</sup>, Claudia Wurster<sup>1</sup>, Wolfram S. Kunz<sup>7</sup>, Jan Wagner<sup>1</sup>, Berge A. Minassian<sup>8</sup>, Christian E. Elger<sup>7</sup>, Albert C. Ludolph<sup>1</sup>, Saskia Biskup<sup>9</sup>, Dennis Döcker<sup>9</sup>

<sup>1</sup>University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>University of Bonn Hospital, Department of Epileptology, Bonn, Deutschland; <sup>3</sup>DRK-Norther German Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schwentinal-Raisdorf, Deutschland; <sup>4</sup>Rheinessen-Fachklinik Mainz, Neuropediatric Center, Mainz, Deutschland; <sup>5</sup>Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin, Deutschland; <sup>6</sup>Klinikum St. Marien Amberg, Amberg, Deutschland; <sup>7</sup>University Bonn, Institute of Experimental Epileptology and Cognition Research, Bonn, Deutschland; <sup>8</sup>University of Texas Southwestern, Department of Pediatrics, Dallas, United States; <sup>9</sup>Center for Genomics and Transcriptomics (CeGaT) GmbH and Practice for Human Genetics, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Lafora-Krankheit (Progressive Myoklonus-Epilepsie Typ Lafora) ist eine seltene, meist im Kindesalter beginnende, neurodegenerative Erkrankung, die durch biallelische Mutationen in *EPM2A* (Laforin) oder *EPM2B* (*NHLRC1*; Malin) verursacht wird.

**Fragestellung und Ziele:** Die Epidemiologie der Lafora-Krankheit in Deutschland ist weitgehend unbekannt. Ziel dieser retrospektiven Fallserie ist es die Genotypen und Phänotypen von in Deutschland lebenden Patienten mit Lafora-Krankheit zu charakterisieren.

**Methoden:** Bei den in dieser Fallserie beschriebenen Patienten bestand der Verdacht auf das Vorliegen einer Lafora-Krankheit bzw. einer nicht klassifizierten progressiven Myoklonus-Epilepsie. Es wurde eine molekulargenetische Diagnostik einschließlich NGS-basierter Panelanalyse bzw. Exomsequenzierung durchgeführt.

**Ergebnisse:** In elf Index-Patienten konnten verschiedene pathogene Varianten im *EPM2A*- und *EPM2B*-Gen (sechs bzw. fünf Patienten) identifiziert werden. Davon sind acht Varianten noch nicht vorherbeschrieben. Die neuen Varianten liegen in unmittelbarer Nachbarschaft zu bereits vorherbeschriebenen Varianten. Während die Eltern der sieben nichtdeutschen Patienten konsanguin sind, sind die der vier deutschen Patienten nicht-konsanguin. Das mittlere Erkrankungsalter in dieser Kohorte beträgt  $14 \pm 1$  Jahre. Die Patienten, die neue Varianten in *EPM2A* oder *EPM2B* tragen, zeigen einen typischen Krankheitsverlauf mit klassischen Krankheitssymptomen.

**Schlussfolgerungen:** Dies ist die erste größere Fallserie von Lafora-Patienten in Deutschland. Eine breitere Anwendung der Gensequenzierung oder Exom-Diagnostik hilft dabei nicht klassifizierte progressive Myoklonus-Epilepsien aufzuklären und eine frühzeitige Diagnose zu stellen, die umso wichtiger ist, als dass vielversprechende Therapieansätze entwickelt wurden, die bald in einer Phase-I-Studie getestet werden.

FV 193

## Phänotypische Variabilität assoziiert mit einer Missense-Mutation im MECP2-Gen – jenseits des Rett-Syndroms

Christoph Kamm<sup>1</sup>, Ales Dudesek<sup>1</sup>, Saskia Biskup<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; <sup>2</sup>CEGAT GmbH, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Das phänotypische Spektrum, das mit pathogenen Varianten im *MECP2*-Gen auch bei männlichen Patienten assoziiert sein kann, hat sich in den letzten Jahren, insbesondere durch die verbesserten Methoden molekulargenetischer Diagnostik, kontinuierlich erweitert. Bei Mädchen verursachen trunkierende Mutationen im *MECP2*-Gen meist das Rett-Syndrom, eine schwere, in der frühen Kindheit beginnende und progrediente neurologische Entwicklungsstörung mit einer Inzidenz von 1/10.000-15.000 weiblichen Neugeborenen und damit eine der häufigsten Ursachen schwerer mentaler Retardierung bei Mädchen. Mutationen im *MECP2*-Gen bei Jungen sind hingegen äußerst selten und meist assoziiert mit einer schwer verlaufenden neonatalen Enzephalopathie mit Tod innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, in einigen Fällen jedoch auch mit variablen Symptomen, insbesondere mentaler Retardierung, z.T. innerhalb von Familien mit X-chromosomal syndromaler mentaler Retardierung (MRXS13/PPM-X-Syndrom). Diese tritt z.T. in Kombination mit einer Enzephalopathie, Hypotonie, fehlenden Sprachentwicklung oder Spastik auf.

**Ziele:** Anhand eines Fallbeispiels eines Patienten mit einer Intelligenzmindering mit Verhaltensauffälligkeiten seit dem Kindesalter und Entwicklung einer schweren choreatiform-dystonen Bewegungsstörung im Erwachsenenalter Darstellung des breiten phänotypischen Spektrums *MECP2*-assoziierter Erkrankungen, insbesondere bei männlichen Patienten.

**Fragstellung:** Phänotypisches Spektrum bzw. Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei *MECP2*-assozierten Erkrankungen.

**Methoden:** Next Generation Sequencing (NGS) der Gene *ATM*, *ATP1A3*, *ADCY5* und *MECP2* mittels Agilent in Solution-Technologie und Hochdurchsatzsequenzierung auf dem HiSeq 2500/4000-System (Illumina; CEGAT GmbH, Tübingen).

**Ergebnisse:** Wir führten die o.g. NGS-Panel-Diagnostik bei einem 40-jährigen männlichen Patienten durch, der uns wegen einer seit dem 38. Lebensjahr langsam progredienten schweren choreatisch-dystonen Bewegungsstörung, u. a. mit cervikaler Dystonie mit Retrocollis, vorgestellt wurde. Vorbekannt war eine schwere Intelligenzmindering seit früher Kindheit mit Verhaltensauffälligkeiten und Angststörung, weswegen bis zum 38. Lebensjahr eine Therapie mit Pipamperon erfolgte. Bei der 68-jährigen Mutter des Patienten besteht seit dem 42. Lebensjahr eine cerebelläre Ataxie mit beinbetonter Extremitätenataxie und zusätzlich hyperkinetischer Gangstörung sowie cMRT-bildmorphologisch eine deutliche Kleinhirnatrophie.

Familienanamnestisch ergaben sich darüber hinaus Hinweise auf mentale Retardierung bei der Schwester und bei einem Stiefonkel des Patienten. In der o.g. NGS-Panel-Diagnostik wurde bei dem Indexpatienten eine bekannt pathogene heterozygote Mutation im *MECP2*-Gen identifiziert (c.499C>T, p.Arg167Trp). Mittels symptomatischer Therapie der cervikalen Dystonie mit Botulinumtoxin und des choreatisch-hyperkinetischen Syndroms mit Tiaprid konnte eine Besserung der Symptome erreicht werden.

**Schlussfolgerungen:** Mutationen im *MECP2*-Gen, insbesondere Missense-Mutationen, die nicht mit dem Phänotyp eines klassischen Rett-Syndroms assoziiert sind, können bei männlichen Patienten variable Symptomkombinationen verursachen, u. a. in Form von mentaler Retardierung, z.T. kombiniert mit anderen neurologischen Symptomen. Die bei unserem Indexpatienten vorliegende Kombination aus schwerer mentaler Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten seit früher Kindheit und erst im Erwachsenenalter beginnendem progredientem, mittlerweile schwergradig ausgeprägtem choreatisch-dystonem Syndrom ist unseres Wissens bislang nicht beschrieben, wobei ein Zusammenhang des letztgenannten mit der Therapie mit Pipamperon im Sinne einer tardiven Dyskinesie nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Fall illustriert die erhebliche phänotypische Variabilität, die mit Mutationen im *MECP2*-Gen, insbesondere nicht-trunkierenden Missense-Mutationen, auch bei männlichen Patienten assoziiert sein kann, und unterstützt die Hypothese, dass Missense-Mutationen im *MECP2*-Gen als eine relevante Ursache in der Differenzialdiagnose nicht-syndromaler X-chromosomal gekoppelter mentaler Retardierung berücksichtigt werden sollten.

FV 323

## Targeted resequencing: role of rare coding variants in PD GWAS risk loci

[Elisabeth Luisa Germer](#)<sup>1</sup>, [Joanne Trinh](#)<sup>1</sup>, [Meike Kasten](#)<sup>1</sup>, [Christine Klein](#)<sup>1</sup>, [Philip Seibler](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Deutschland

**Background:** Genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple loci associated with Parkinson's disease (PD). The involvement of rare variants or pinpointing the causal variant requires further investigation.

**Aim:** In this study we aim to explore the impact of rare and low frequency coding variants within newly nominated GWAS loci and their involvement in PD.

**Research Questions:** What are the causal variants within the GWAS regions?

**Methods:** Using exome sequencing, we performed a comprehensive rare variant screen of genes within novel GWAS loci identified in PD. We used 109 exomes (85 subjects with PD and 24 control subjects), and filtered for rare coding variants with MAF <0.01 and CADD>15 in 40 loci. We focused on specific variants found in multiple patients and not in controls. Furthermore, exome data from European PD patients (IPDGC) (n=2859) and exome/genome data from GnomAD as a control group (n=141.456) were used for gene-based burden and association testing.

**Results:** Our genetic screening identified 67 variants in 89 genes. Six candidate variants out of 67 were found in two or more patients and not in healthy controls: DNAH1: c.10915G>A: p.A3639T, STAB1: c.3265A>G: p.S1089G, ANK2: c.4619T>A: p.V1549D, ANK2: c.C5434T: p.R1812W, SH3GL2: c.827G>T: p.G276V, NOD2: c.G2722C: p.G908R. Gene-based rare variant burden tests revealed significant association for all five gene candidates (p<1x10<sup>-4</sup>).

We also found association in three out of six low frequency variants (ANK2 p.R1812W and p.V1549D and SH3GL2 p.G276V, NOD2: c.G2722C: p.G908R) with PD risk ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our study suggests an involvement of rare variants within six putatively causal genes within novel PD GWAS peaks.

FV 360

## Hohe Prävalenz von GBA-Varianten in einer tiefenhirnstimulierten Parkinson-Kohorte

Henrike Hanßen<sup>1,2</sup>, Frauke Hinrichs<sup>2</sup>, Meike Kasten<sup>2,3</sup>, Christine Klein<sup>2</sup>, Katja Lohmann<sup>2</sup>, Norbert Brüggemann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Universität zu Lübeck, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine effektive Behandlungsoption der Parkinsonerkrankung. Dieses Verfahren wird bevorzugt bei jüngeren Patienten und deutlich ausgeprägter Symptomatik eingesetzt. Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass überzufällig häufig Mutationen in Parkinsongenen bei Patienten mit THS nachgewiesen werden können.

**Ziele:** Die Erfassung der Prävalenz genetischer Veränderungen bei tiefenhirnstimulierten Parkinson-Patienten.

**Methoden:** Fünfundfünfzig Parkinson-Patienten mit THS wurden nach klinisch neurologischer Untersuchung eingeschlossen. Das Alter bei Diagnose sowie das Alter bei Operation wurden erhoben. Es erfolgte eine Gen-Panel-Untersuchung inklusive der folgenden mit Parkinson-Syndromen assoziierten Gene: *GBA*, *GCH1*, *LRRK2*, *Parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, *PLA2G6*, *PRKRA*, *RAB39B*, *SNCA*, *VPS13C*, *VPS35*.

**Ergebnisse:** Die Kohorte bestand zu 82 % aus Männern (45 Männer, 10 Frauen); das Erkrankungsalter lag zwischen 28 und 74 Jahren (mittleres Alter bei 51,2 Jahren; Standardabweichung: 8,9 Jahre). Das Alter bei THS-Operation lag durchschnittlich bei  $60,4 \pm 9,2$  Jahren (36-81 Jahre) nach einer mittleren Erkrankungsdauer von  $9,1 \pm 3,6$  Jahren (1-15 Jahre). Es wurden 16 Mutationsträger identifiziert, die 17 Varianten in *LRRK2* (2), *GBA* (13), *GCH1* (1) und *PINK1* (1) trugen.

Alter bei Diagnosestellung und bei Operation unterschieden sich zwischen den Patienten mit und ohne genetische Veränderungen nicht.

**Schlussfolgerungen:** Zusammenfassend lässt sich eine im Vergleich zur Literatur deutlich höhere Prävalenz von GBA-Varianten bei THS-behandelten Patienten feststellen (8 %<sup>1</sup> vs. 23,6 %); dies ist jedoch noch mit einer nach Erkrankungsalter angepassten Kontrollgruppe zu verifizieren. Zu beachten ist auch, dass der größte Teil der Varianten als genetische Risikofaktoren diskutiert werden und nicht als kausale Varianten anzusehen sind.

Als Gründe für die hohe Prävalenz von Mutationsträgern kann das teilweise jüngere Erkrankungsalter sowie das insbesondere bei GBA-Mutationsträgern raschere Vorschreiten der Erkrankung diskutiert werden. Ein gezieltes genetisches Testen von THS-Kandidaten und –Patienten erscheint durchaus empfehlenswert, da sich zukünftig insbesondere für Patienten mit GBA-Mutationen translationale Therapiekonzepte ergeben werden.

<sup>1</sup> Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors, Suzanne Lesage, Alexis Brice, Human Molecular Genetics, Volume 18, 15 April 2009

Patient	Gen	c.	p.	Geschlecht	Alter bei Diagnose	Alter bei OP
L-10490	LRRK2	c.6055G>A	p.Gly2019Ser	männlich	44	51
L-7774	LRRK2	c.4321C>A	p.Arg1441Ser	männlich	57	71

#### Risikofaktoren

L-11656	GCH1	c.671A>G	p.Lys224Arg	weiblich	70	74
L-11008	PINK1	c.626C>T	p.Pro209Leu	männlich	72	73
L-7774	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	männlich	57	71
L-11180	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	männlich	43	51
L-11051	GBA	c.667T>C	p.Trp223Arg	männlich	50	54
L-11263	GBA	c.1223C>T	p.Thr408Met	weiblich	53	68
L-8302	GBA	c.1223C>T	p.Thr408Met	männlich	48	59
L-11277	GBA	c.1271T>C	p.Leu424Pro	weiblich	60	70
L-3481	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	männlich	35	47
L-3512	GBA	c.1226A>G	p.Asn409Ser	männlich	42	52
L-852	GBA	c.1226A>G	p.Asn409Ser	weiblich	47	57
L-3072	GBA	c.1193G>A	p.Arg398Gln	männlich	54	61
L-11199	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	männlich	48	53
L-7836	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	männlich	74	81
L-4031	GBA	c.1093G>A	p.Glu365Lys	weiblich	52	66

FV 504

## The X-linked dystonia-parkinsonism-associated hexanucleotide repeat affects TAF1 gene expression

Karen Grütz<sup>1</sup>, Susen Schaaake<sup>1</sup>, Björn-Hergen Laabs<sup>1</sup>, Charles Jourdan Reyes<sup>1</sup>, Uwe Walter<sup>2</sup>, Dirk Dressler<sup>3</sup>, Roland Dominic Jamora<sup>4</sup>, Raymond L. Rosales<sup>5</sup>, Norbert Brüggemann<sup>1</sup>, Katja Lohmann<sup>1</sup>, Inke R. König<sup>1</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Ana Westenberger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Rostock, Rostock, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>University of the Philippines, Manila, Philippines; <sup>5</sup>University of Santo Tomas, Manila, Philippines

**Background:** X-linked dystonia-parkinsonism (XDP) is a severe and disabling neurodegenerative movement disorder. Patients usually present with adult-onset dystonia and/or parkinsonism. All affected individuals are carriers of a specific haplotype which contains a SINE-VNTR-Alu (SVA) retrotransposon insertion in intron 32 of *TAF1*. This insertion has been identified as a negative modifier of *TAF1* expression, i.e. *TAF1* transcripts are downregulated in samples from XDP patients in contrast to healthy controls. Furthermore, excision of the insertion was shown to increase (rescue) *TAF1* expression. Recently, a (CCCTCT)<sub>n</sub> repeat within the SVA insertion has been identified to modify the age at onset of XDP patients. Still, it remains elusive whether the length of the repeat also influences the expression of *TAF1*.

**Aim:** To elucidate the role of the hexanucleotide repeat within the *TAF1* gene in modifying XDP penetrance and expression.

**Objective:** To analyze the endogenous expression of *TAF1* in patient-derived cells and correlate it to the hexanucleotide repeat number.

**Methods:** RNA was extracted from blood of 31 XDP patients and reversely transcribed. Real-time quantitative PCR was used to measure the expression of *TAF1*. Samples were run in triplicates and expression was normalized to the reference genes *GAPDH* and *YWHAZ*. Linear regression models were employed to correlate repeat number and *TAF1* expression.

**Results:** A negative correlation was identified, i.e. with increasing repeat number the expression of *TAF1* decreased, independent of the normalization to *GAPDH*, *YWHAZ*, or both reference genes ( $R^2$ : 0.3255, 0.2386, and 0.3279, respectively; all  $p < 0.005$ ).

**Conclusions:** The endogenous expression of *TAF1* is reduced in a repeat number-dependent manner in the blood of XDP patients. This strengthens the notion that the hexameric repeat located within the SVA contributes to the lower expression of *TAF1* in XDP patients. Further investigations are needed to fully understand the molecular mechanism of how the hexanucleotide repeat alters *TAF1* expression.

FV 586

## Empfehlungen zum genetischen Testen bei Morbus Parkinson

Alexander Balck<sup>1</sup>, Meike Kasten<sup>1</sup>, Brit Mollenhauer<sup>2,3</sup>, Claudia Trenkwalder<sup>3,4</sup>, Katja Lohmann<sup>1</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Inke König<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Georg August Universität Göttingen, Klinik für Neurochirurgie, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Deutschland; <sup>4</sup>Georg August Universität Göttingen, Klinik für Neurochirurgie, Göttingen, Deutschland; <sup>5</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Bestehende Empfehlungen zum genetischen Testen bei Patienten mit Parkinsonerkrankung (PD) wie die EFNS-Richtlinie von 2009 beinhalten die Testung rezessiver Gene (*PARK-Parkin*, *PARK-PINK1* und *PARK-DJ-1*), wenn eine positive Familienanamnese mit rezessivem Vererbungsmuster oder ein sehr junges Erkrankungsalter (AOO) von  $\leq 35$  Jahren vorliegt. Außerdem wird eine genetische Testung von Mutationen in *PARK-LRRK2* bei familiären, autosomal dominanten PD-Fällen empfohlen (Harbo et al., 2009).

**Ziele:** Die Ermittlung von Sensitivität und Spezifität einer genetischen Testung basierend auf dem Erkrankungsalter und der Familienanamnese des Patienten und daraus resultierenden Empfehlungen.

**Fragstellung:** Welche Parkinsonpatienten sollten wann genetisch getestet werden, und wie wirken sich die derzeitigen Empfehlungen auf die Anzahl von nicht erkannten Mutationsträgern aus?

**Methoden:** Die MDSGene-Datenbank ([www.mdsgene.org](http://www.mdsgene.org)) wurde verwendet, um genetische und phänotypische Informationen aller verfügbaren PD-Mutationsträger in der aktuellen Literatur zu sammeln ( $N = 1312$  *PARK-Parkin*, 194 *PARK-PINK1*, 46 *PARK-DJ-1*, 669 *PARK-LRRK2*, 128 *PARK-SNCA* und 75 *PARK-VPS35*; (Kasten et al., 2018; Trinh et al., 2018)). Als Referenz wurden nicht-genetische Patienten aus der EPIPARK-Kohorte, der DeNoPa-Studie und der GENEPARK-Studie mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPD) verwendet ( $n = 351$ ; Kasten, Hagenah, et al., 2012a; Kasten, Kertelge, et al., 2012b; Mollenhauer et al., 2013). Bei diesen Patienten wurden pathogene Mutationen in einem der oben genannten Gene ausgeschlossen.

In einem statistischen Modell wurde basierend auf dem Erkrankungsalter und der Familienanamnese eine Trennung der Gruppen „nicht genetisch“ und „genetisch“ vorgenommen und die Spezifität sowie Sensitivität einer genetischen Testung bei spezifischem Patientenalter errechnet. Bei *PARK-Parkin* und *PARK-LRRK2* wurden exemplarisch für genetische Formen mit frühem bzw. spätem Erkrankungsalter weitere Berechnungen gesondert betrachtet.

**Ergebnisse:** Eine Unterscheidung der Gruppen „nicht genetisch“ ( $n = 351$ ) und „genetisch“ ( $n = 2424$ ) anhand des Erkrankungsalters ist sehr gut möglich (AUC: 0.784 (95 % Konfidenzintervall, KI: 0.761 – 0.807) und wird durch das Hinzuziehen der Familienanamnese noch genauer (AUC: 0.804 (KI: 0.783 – 0.825)).

Bei einem genetischen Testen aller Parkinsonpatienten mit  $AOO \leq 40$  Jahre beträgt die Sensitivität für das Finden genetischer Krankheitsursachen 29 %; bei  $AOO \leq 50$  Jahre: 54 % und bei einem  $AOO \leq 60$ : 76 %. Werden lediglich biallelische *PARK-Parkin* Mutationen betrachtet, beträgt die Sensitivität bei  $AOO \leq 40$  Jahre 70 %, bei  $AOO \leq 50$  Jahre 89 % und bei  $AOO \leq 60$  Jahre 95 %. Für *PARK-LRRK2* Mutationen beträgt die Sensitivität bei  $AOO \leq 40$  Jahre 9 %, bei  $AOO \leq 50$  Jahre 32 % und bei  $AOO \leq 60$  Jahre 63 %.

**Schlussfolgerungen:** Das Befolgen der aktuellen Richtlinien für das genetische Testen bei Parkinsonerkrankten führen nach unseren Daten zu einem Übersehen von ca. 70 % aller Mutationsträger und 30 % aller *PARK-Parkin* Träger. Ein Anheben des Testalters auf ein  $AOO \leq 50$  Jahre würde die Hälfte aller Mutationsträger und ca. 90 % aller *PARK-Parkin* Träger aufdecken. Da im Hinblick auf den Verlauf der Erkrankung und assoziierter Symptome sowie den sich in der Entwicklung befindenden genspezifischen Therapiemöglichkeiten teilweise große Unterschiede bestehen, ist eine Überarbeitung der



Empfehlungen hinsichtlich eines Testens von älteren Patienten dringend notwendig. Diese sollten unter Einbeziehung der kontinuierlichen Kostenreduktion und steigender Verfügbarkeit genetischer Testungen sowie dem Wechsel von Einzelgentests zur Paneldiagnostik kontinuierlich überprüft und angepasst werden.

## Schlaganfall I

FV 112

### Neurostrukturelle Korrelate von Ängstlichkeit und Depressivität bei Thalamusinfarkt-Patienten

Anne-Carina Scharf<sup>1</sup>, Janine Gronewold<sup>1</sup>, Andres Eilers<sup>1</sup>, Olga Todica<sup>1</sup>, Thorsten R. Döppner<sup>2</sup>, Christoph Mönninghoff<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>4</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Lehrstuhl für Vaskuläre Neurologie Demenz und Altersforschung, Essen, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Ischämische Infarkte im Thalamus führen zu komplexen neurologischen und psychiatrischen Folgeerscheinungen. Emotionale Folgen von Thalamusinfarkten wurden bislang nicht systematisch untersucht.

**Ziele:** Ziel dieser Studie war die prospektive Charakterisierung des Einflusses von Thalamusinfarkten unterschiedlicher Lokalisation (anterior, inferolateral, paramedian) auf Ängstlichkeit und Depressivität über den Zeitraum eines Jahres.

**Fragestellung:** Wie wirken sich Thalamusinfarkte unterschiedlicher Lokalisation auf die Entwicklung von Ängstlichkeit und Depressivität aus?

**Methoden:** In die Studie wurden 38 akute Patienten mit einem erstmaligen, ischämischen Infarkt im Thalamus und 38 Kontrollpatienten eingeschlossen. Die Kontrollpatienten wurden für die Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildung“ gematcht und wiesen keine Erkrankung des zentralen Nervensystems auf. Beide Gruppen waren Patienten des Universitätsklinikums Essen und wurden hinsichtlich ihrer Ängstlichkeit und Depressivität prospektiv untersucht. Dafür nutzen wir die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und wendeten diese einen, sechs und zwölf Monate nach Infarktereignis an. Die HADS setzt sich aus je einer Skala für Ängstlichkeit und einer Skala für Depressivität zusammen, HADS scores  $\geq 8$  gelten jeweils als auffällig. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichte die Einteilung der Schlaganfallpatienten hinsichtlich des vom Infarkt betroffenen Gefäßterritoriums in anteriore (n=5), inferolaterale (n=21) und paramediane (n=12) Infarkte. Wir nutzen das Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM), eine voxelbasierte statistische Auswertungsmethode der Läsionsdaten, um zu bestimmen, welche Thalamusinfarkt-Lokalisationen mit auffälligen Werten im HADS assoziiert waren.

**Ergebnisse:** Anteriore Thalamusinfarktpatienten wiesen verglichen mit Kontrollpatienten einen Monat nach Infarkt signifikant erhöhte Werten im HADS für Ängstlichkeit (Median=11.0, IQR=8.0; 14.5) und Depressivität (Median=8.0, IQR=7.5; 10.5) auf (Kontrollgruppe Median=5.0, IQR=3.0; 8.25 bzw. Median=4.0, IQR=2.0; 7.0). Ängstlichkeit- und Depressivität-Werte waren hingegen bei Patienten mit Infarkten im inferolateralen (Median=5.0, IQR=2.5; 7.5 bzw. Median=4.0, IQR=1.0; 7.0) und paramedianen Thalamus (Median=4.5, IQR=2.25; 9.0 bzw. Median=4.5, IQR=1.5; 7.5) nicht erhöht. Signifikante Änderungen der Ängstlichkeit und Depressivität über den Untersuchungszeitraum von zwölf Monaten fanden wir nicht. Das VLSM bestätigte die Assoziation depressiver und ängstlicher Symptomatik mit Infarkten des anterioren Thalamus (Abbildung 1).

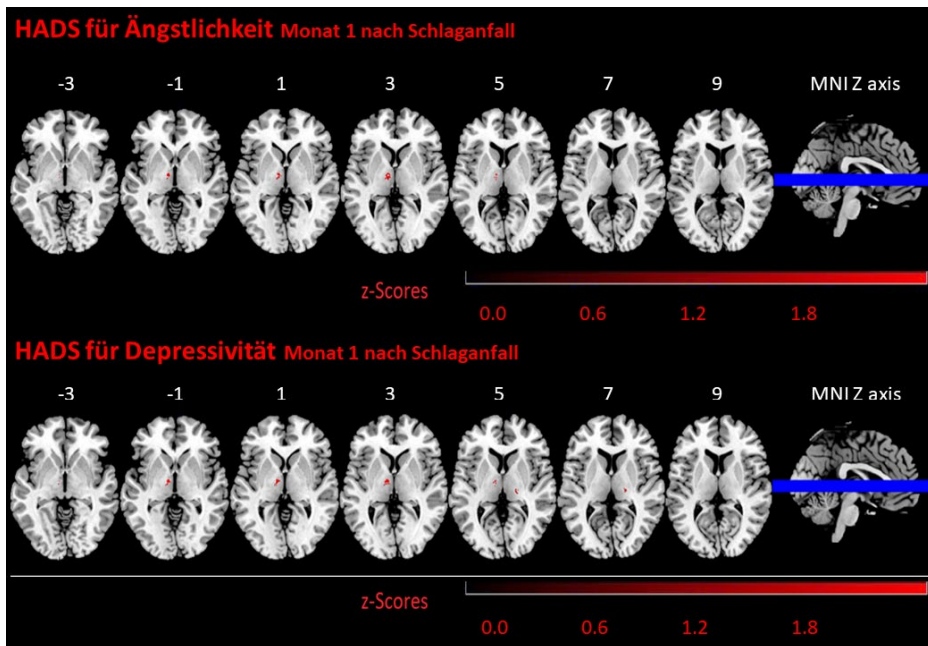


Abbildung 1: Schlaganfalllokalisationen der Patienten mit auffälligen Werten im HADS für Ängstlichkeit und für Depressivität

**Schlussfolgerungen:** Anteriore, nicht jedoch inferolaterale und paramediane Thalamusinfarkt-Patienten weisen erhöhte Ängstlichkeit und Depressivität auf.

FV 154

## Thrombolyse verbessert das funktionelle Outcome bei Patienten mit lakunärem Infarkt

Ewgenia Barow<sup>1</sup>, Florent Boutitie<sup>2</sup>, Bastian Cheng<sup>1</sup>, Tae-Hee Cho<sup>2</sup>, Martin Ebinger Ebinger<sup>3</sup>, Matthias Endres<sup>3</sup>, Jochen B. Fiebach<sup>3</sup>, Jens Fiehler<sup>4</sup>, Ian Ford<sup>5</sup>, Ivana Galinovic<sup>3</sup>, Alina Nickel<sup>1</sup>, Josep Puig<sup>6</sup>, Pascal Roy<sup>2</sup>, Anke Wouters<sup>7</sup>, Vincent Thijs<sup>8</sup>, Robin Lemmens<sup>7</sup>, Keith W. Muir<sup>5</sup>, Norbert Nighoghossian<sup>2</sup>, Salvador Pedraza<sup>6</sup>, Claus Z. Simonsen<sup>9</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinik für Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland; <sup>5</sup>University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>6</sup>Institut de Diagnostic per la Image (IDI), Girona, Spain; <sup>7</sup>KU Leuven – University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>8</sup>University of Melbourne, Victoria, Australia; <sup>9</sup>Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

**Hintergrund:** Die Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse (IVT) bei der Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls ist unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp nachgewiesen. Bei der Behandlung eines lakunären Infarktes ist die IVT jedoch weiterhin umstritten. Die Annahme, dass die pathophysiologischen längerfristigen Veränderungen der Perforansarterien durch Mikroatherome und Lipohyalinose einer IVT nicht zugänglich seien, ist dabei das Hauptargument. In bisherigen klinischen Studien zur Wirksamkeit der IVT beim lakunären Infarkt erfolgte die Randomisierung meist auf der

Basis von computertomographischer Bildgebung (CT) und die Einteilung der Subgruppen nach klinischen Syndromen oder Schlaganfallschwere.

**Ziele:** Ziel dieser Studie ist es die Wirksamkeit der IVT mit Alteplase bei Patienten mit einem lakunären, in der Magnetresonanztomographie (MRT) definierten, Infarkt zu untersuchen.

**Fragestellung:** Ist die IVT mit Alteplase wirksam bei Patienten mit einem lakunären Infarkt?

**Methoden:** In einer Sekundäranalyse der WAKE-UP Studie (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke; ClinicalTrials.gov number, NCT01525290) wurde die IVT mit Alteplase bei Patienten mit einem akuten lakunären Infarkt und unbekanntem Symptombeginn sowie Nachweis eines Mismatch zwischen der diffusionsgewichteten (diffusion-weighted imaging, DWI) und fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenz untersucht. Entsprechend der Kriterien des STRIVE Position Papers wurde ein lakunärer Infarkt als eine kleine subkortikale Ischämie mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm auf der axialen Schichtung in der DWI im Versorgungsgebiet einer Perforansarterie definiert.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 503 in WAKE-UP randomisierten Patienten konnten 108 (21 %) mit einem lakunären Infarkt und 395 (79 %) mit einem nicht-lakunären Infarkt identifiziert werden. 55 (51 %) Patienten mit einem lakunären Infarkt wurden für die IVT mit Alteplase, 53 (49 %) für die intravenöse Gabe eines Placebos randomisiert. Die IVT mit Alteplase war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das favorisierte Outcome (modified Rankin Scale [mRS] Score 0-1) 90 Tage nach Schlaganfallereignis, adjustiert an Alter und Schwere der Symptome assoziiert (adjusted Odds Ratio [aOR] 1.61, 95 % CI 1.09-2.36), unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp (Test für Interaktion,  $p=0.94$ ). Patienten mit einem lakunären Infarkt erreichten nach IVT mit Alteplase mit einer höheren Wahrscheinlichkeit das favorisierte Outcome (mRS Score 0-1) 90 Tage nach Schlaganfall verglichen mit Patienten aus der Placebo-Gruppe (59 % vs. 46 %; aOR 1.67, 95 % CI 0.77-3.64). Auch die Verteilung aller Scores auf der modified Rankin Scale („Shift Analysis“) zeigte insgesamt ein besseres funktionelles Outcome nach IVT mit Alteplase.

**Schlussfolgerungen:** Die IVT mit Alteplase bei Patienten mit einem MRT-definierten lakunären Infarkt ist mit einem verbesserten funktionellen Outcome assoziiert. Der Effekt der IVT ist unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp.

FV 158

## Brain Natriuretic Peptide und die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Schlaganfall-Patienten

Katrin Wasser<sup>1</sup>, Mark Weber-Krüger<sup>2</sup>, Sonja Gröschel<sup>3</sup>, Timo Uphaus<sup>3</sup>, Jan Liman<sup>1</sup>, Gerhard F. Hamann<sup>4</sup>, Pawel Kermer<sup>5</sup>, Joachim Seegers<sup>6</sup>, Götz Gelbrich<sup>7</sup>, Klaus Gröschel<sup>3</sup>, Rolf Wachter<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Mainz, Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>4</sup>Bezirkskrankenhaus Günzburg, Neurologie und Neurorehabilitation, Günzburg, Deutschland; <sup>5</sup>Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Neurologie, Sande, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinik Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland; <sup>7</sup>Universitätsklinik Würzburg, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Würzburg, Deutschland; <sup>8</sup>Universitätsklinik Leipzig, Kardiologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall stellt eine Herausforderung dar. Ein intensiviertes und prolongiertes EKG-Monitoring kann zwar die Detektionsrate verbessern, ist aber Personal- und Kostenintensiv und wird von einigen Patienten als unbequem empfunden.

**Fragestellung:** Wir stellten die Hypothese auf, dass die kostengünstige und rasche Analyse von Brain Natriuretic Peptide (BNP) Patienten für ein intensiviertes und prolongiertes EKG-Monitoring präselektionieren kann.

**Methoden:** Wir schlossen Patienten  $\geq 60$  Jahre mit akutem ischämischen Schlaganfall unabhängig von der vermuteten Ätiologie mit Sinusrhythmus bei Aufnahme und ohne Anamnese eines Vorhofflimmerns in unsere prospektive, randomisierte, multizentrische Find- $AF_{\text{RANDOMISED}}$ -Studie ein. Sie wurden entweder zu einem intensivierten und prolongierten EKG-Monitoring (3 x 10 Tage Langzeit-EKG) oder dem jeweiligen üblichen Rhythmus-Monitoring (meist 24-Stunden-Langzeit-EKG = Usual Care) randomisiert. Es wurden die BNP-Werte bei Randomisierung und drei Monate später bestimmt und zwischen den Patienten mit und ohne paroxysmalem Vorhofflimmern und in Abhängigkeit der jeweiligen Randomisierungsgruppe verglichen. Außerdem wurde die Number Needed To Screen (NNS) für das intensivierte und prolongierte EKG-Monitoring in Abhängigkeit von verschiedenen BNP-Cut-Offs berechnet.

**Ergebnisse:** Es wurden 398 Patienten in vier deutschen Studienzentren randomisiert. Bei 373 Patienten (93,7 %) wurde BNP bei Randomisierung, und bei 275 Patienten (69,1 %) nach drei Monaten bestimmt. Paroxysmales Vorhofflimmern wurde bei 27 Patienten mittels des intensivierten und prolongierten EKG-Monitorings und bei neun Patienten mittels *Usual Care* diagnostiziert ( $p = 0,002$ ). In beiden Randomisierungsarmen war der mediane BNP-Wert bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern höher als bei Patienten ohne Vorhofflimmern: Dies war sowohl bei Randomisierung (Interventionsarm: 57,8 pg/ml vs. 28,3 pg/ml,  $p = 0,0003$  bzw. *Usual Care*-Arm: 46,2 pg/ml vs. 27,7 pg/ml,  $p = 0,28$ ) als auch nach drei Monaten nachzuweisen (Interventionsarm: 74,9 pg/ml vs. 31,3 pg/ml,  $p = 0,012$  bzw. *Usual Care*-Arm: 99,3 pg/ml vs. 26,3 pg/ml,  $p = 0,02$ ). Ein Cut-Off-Wert von 100 pg/ml reduzierte die NNS von 18 auf 3 für das intensivierte und prolongierte EKG-Monitoring.

**Schlussfolgerungen:** BNP-Werte  $> 100$  pg/ml gemessen bei Patienten kurz nach einem ischämischen Schlaganfall identifizieren eine Subgruppe von Patienten, bei denen ein intensiviertes und prolongiertes EKG-Monitoring besonders effektiv ist.

FV 177

## Automatisierte Analyse von 72h-Holter-EKG-Daten zur Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern nach Schlaganfall: Ist der Arzt ersetzbar?

Timó Uphaus<sup>1</sup>, Björn Lange<sup>2</sup>, Martin Grond<sup>3</sup>, Jan Marek Jaub<sup>4</sup>, Sonja Gröschel<sup>1</sup>, Paulus Kirchhof<sup>5</sup>, Thomas Rostock<sup>2</sup>, Rolf Wachter<sup>6</sup>, Klaus Gröschel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Mainz, Kardiologie II, Mainz, Deutschland; <sup>3</sup>Kreislinikum Siegen, Klinik für Neurologie, Siegen, Deutschland; <sup>4</sup>Ökumenisches Hainich Klinikum gGmbH, Klinik für Neurologie, Mühlhausen, Deutschland; <sup>5</sup>University of Birmingham, Institute of Cardiovascular Sciences, Birmingham, United Kingdom; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern (pAF) nach einer zerebralen Ischämie ist von enormer Bedeutung, da sie meist direkte Konsequenzen für die Sekundärprophylaxe hat. Verlängerte Monitoring-Zeiten sind dazu in der Lage, die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern zu erhöhen. Allerdings ist die Analyse dieser Daten sehr Zeit- und Kostenintensiv.

**Ziele/Fragestellung:** Vergleich einer voll-automatisierten Softwareanalyse (SA) mit einer herkömmlichen Routine-Auswertung (RA) innerhalb einer großen Patienten-Kohorte im Hinblick auf die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb eines 72h-Langzeit-EKGs bei Schlaganfallpatienten.

**Methoden:** Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen IDEAS-Studie wurde ein 72 Stunden Holter-EKG bei Patienten nach einer akuten zerebralen Ischämie durchgeführt. Voraussetzung für den Einschluss war der Nachweis eines Sinus-Rhythmus im Aufnahme-EKG. Die Bewertung des Holter-EKGs im Hinblick auf das Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern erfolgte sowohl im Rahmen der Routine-Diagnostik des Studienprotokolls (RA), als auch voll-automatisiert durch eine kommerziell erhältliche Software (SRAclinic®, Apoplex Medical Technologies GmbH). Im Falle von diskordanten Ergebnissen zwischen den beiden Methoden erfolgte eine unabhängige und verblindete Referenz Befundung.

**Ergebnisse:** Paroxysmales Vorhofflimmern konnte bei 61 Patienten (5,9 %) der Studienkohorte ( $n=1034$ ) nachgewiesen werden. Der Software-Algorithmus stellte häufiger die korrekte Diagnose eines pAF (SA;  $n=59$ , 96,7 %) als die Routine-Auswertung (RA;  $n=45$ , 73,8 %). Allerdings ordnete der SA atriale Arrhythmien bei 40 Patienten fälschlicherweise als pAF ein, demgegenüber ergab die RA nur 2 falsch-positive Diagnosen. Der SA erreichte eine höhere Sensitivität (SA 96,7 %, vs. RA 73,8 %), während die RA eine bessere Spezifität (SA 95,9 % vs. RA 99,8 %) für die Detektion von pAF erreichen konnte. Der SA klassifizierte weniger Patienten als falsch-negativ ( $n=2$ ) als die RA ( $n=16$ ). Die Übereinstimmung der zwei Methoden, bewertet anhand des Kappa-Koeffizienten, ergab eine moderate Übereinstimmung (0,592,  $p<0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Analyse von Holter-EKG-Daten mit Hilfe des SA konnte die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb eines 72h-Langzeit-EKGs leicht erhöhen, wobei die Rate von falsch-positiven Befunden beachtet werden muss. Die Technik der voll-automatisierten EKG-Analyse kann gut genutzt werden, um eine schnelle und Ressourcen-sparende Analyse von EKG-Daten, die das Resultat von zunehmenden prolongierten EKG-Monitoring-Zeiten sind, zu erreichen. Eine finale Beurteilung des Ergebnisses durch einen erfahrenen Arzt ist weiterhin notwendig, kann aber möglicherweise auf Grund der hohen Sensitivität des Software-Algorithmus bei negativen Ergebnissen des Software-Algorithmus vernachlässigt werden.

FV 186

## Simulationstraining für die Schlaganfall-Notaufnahme – Ergebnisse der STREAM-Studie und Bedeutung für den klinischen Alltag

Ferdinand O. Bohmann<sup>1</sup>, Natalia Kurka<sup>1</sup>, Katharina Gruber<sup>1</sup>, Joachim Guenther<sup>1,2</sup>, Richard du Mesnil de Rochemont<sup>3</sup>, Peter Rostek<sup>1</sup>, Heike Rai<sup>1</sup>, Tanja Manser<sup>4</sup>, Philipp Zickler<sup>5</sup>, Michael Ertl<sup>6</sup>, Ansgar Berlis<sup>6</sup>, Sven Poli<sup>7</sup>, Annerose Mengel<sup>7</sup>, Peter Ringleb<sup>8</sup>, Simon Nagel<sup>8</sup>, Johannes Pfaff<sup>9</sup>, Frank A. Wollenweber<sup>10</sup>, Lars Kellert<sup>10</sup>, Moritz Herzberg<sup>11</sup>, Luzie Köhler<sup>12,13</sup>, Karl Georg Häusler<sup>12,14</sup>, Anna Alegiani<sup>15</sup>, Charlotte Schubert<sup>15</sup>, Caspar Brekenfeld<sup>16</sup>, Christopher E. J. Doppler<sup>17</sup>, Özgür A. Onur<sup>17</sup>, Christoph Kabbasch<sup>18</sup>, Waltraud Pfeilschiffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum Hanau, Hanau, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt, Deutschland; <sup>4</sup>Fachhochschule Nordwestschweiz

FHNW, Hochschule für Angewandte Psychologie, Olten, Switzerland; <sup>5</sup>Klinikum Augsburg, Abteilung für Neurologie und

klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland; <sup>6</sup>Klinikum Augsburg, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle

Radiologie und Neuroradiologie, Augsburg, Deutschland; <sup>7</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen,

Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, Tübingen, Deutschland;

<sup>8</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Neurologie, Heidelberg, Deutschland; <sup>9</sup>Universitätsklinikum Heidelberg,

Abteilung für Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland; <sup>10</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Abteilung für Neurologie,

München, Deutschland; <sup>11</sup>Ludwig-Maximilians-Universität, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,

München, Deutschland; <sup>12</sup>Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland;

<sup>13</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; <sup>14</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für

Neurologie, Würzburg, Deutschland; <sup>15</sup>Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Abteilung für Neurologie, Hamburg,

Deutschland; <sup>16</sup>Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,

Hamburg, Deutschland; <sup>17</sup>Universitätsklinikum Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>18</sup>Universitätsklinikum Köln,

Klinik für Neuroradiologie, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Allen Akuttherapien des Schlaganfalls gemeinsam ist die Bedeutung einer strukturierten und zeitlich-effizienten Behandlung. Ziel der Studie ist es, die Auswirkungen einer multimodalen Intervention, bestehend aus einer strengen Peer-to-Peer-Überprüfung des Schlaganfall-Algorithmus und einem auf den Grundsätzen von Crew Resource Management basierenden in situ Simulationstraining (Stroke Team Training), im Kontext der Schlaganfallakuttherapie zu untersuchen.

**Methoden:** Die STREAM Studie (Simulation-based Training of Rapid Evaluation and Management of Acute Stroke) wurde an sieben deutschen Universitätskliniken mit neurovaskulärem Schwerpunkt von Oktober 2017 bis April 2019 durchgeführt. Prospektiv wurden die Prozesszeiten für jeweils drei Monate vor und nach der Interventionsphase erfasst.

Die multimodale Intervention bestand aus: (1) Analyse des jeweiligen aktuellen Schlaganfall-Workflows. (2) Präsentationen und kritische Peer-to-Peer-Reviews der aktuellen Schlaganfallalgorithmen aller Neurozentren während eines zentralen Meetings, konsekutive Implementierung der Verbesserungsvorschläge vor Ort und Etablierung von standard operation procedures (SOPs) durch die jeweiligen Teams. Auf ein (3) Train-the-Trainer-Seminar zu Simulationstraining und Debriefing folgten (4) in-situ simulationsbasierte Stroke Team Trainings mit umfassender Nachbesprechung an allen teilnehmenden Kliniken nach Einführung der überarbeiteten Stroke-Algorithmen. (5) Bereitstellung von Materialien für eine eigenständiges Stroke Team Training, welches auf den Crew-Ressourcen-Management-Prinzipien basieren.

Eingeschlossen wurden in den Beobachtungsphasen konsekutiv alle Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die als Direktzuweisung zu den Zentren gebracht wurden. Primärer Endpunkt war die mittlere "door-to-needle"-Zeit. Sekundär wurden die Thrombektomie-Prozesszeiten erfasst. Als Sicherheitsendpunkt dient die Rate und das Ausmaß einer hämorrhagischen Transformation in der Folgebildgebung nach Akutbehandlung des Schlaganfalls. Die Arbeitszufriedenheit der Mitarbeiter und die Patientensicherheit werden Fragebogen-basiert in den jeweiligen Beobachtungsphasen ermittelt.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228251>.

**Ergebnisse:** Die Studie wird im April 2019 abgeschlossen sein. Die Ergebnisse und deren Bedeutung für den klinischen Alltag sollen im Rahmen des DGN Kongresses präsentiert werden.

FV 279

## Thrombolyse anhand multimodaler CT- vs. MRT-Bildgebung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster

Kosmas Macha<sup>1</sup>, Armin Marsch<sup>1</sup>, Svenja Stoll<sup>1</sup>, Dominik Madzar<sup>1</sup>, Bastian Volbers<sup>1</sup>, Lorenz Breuer<sup>1</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Bernd Kallmünzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Die MRT-basierte i.v.-Thrombolyse-Therapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster konnte als sicher und wirksam nachgewiesen werden. Die MRT-Bildgebung ist jedoch zeitaufwendig und die Durchführung bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oft nur schwierig möglich. Die CT-Bildgebung ist unkomplizierter und schneller durchführbar und könnte einen Zeitvorteil in der i.v.-Thrombolyse-Behandlung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall auch im unklaren Zeitfenster bringen.

**Ziele:** Vergleich der MRT- und CT-basierten i.v.-Thrombolyse-Therapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster.

**Fragstellung:** Wie beeinflusst die Bildgebungsmodalität Prozesszeiten (door-to-needle-Zeit) und die Sicherheit (Blutungskomplikationen) bei der i.v.-Thrombolyse-Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster.

**Methoden:** Eingeschlossen wurden Patienten mit zerebraler Ischämie im unklaren Zeitfenster im Zeitraum von Januar 2011 bis Februar 2019, die mittels i.v.-Thrombolyse mit rtPA behandelt wurden. Die Bildgebung vor Lyse erfolgte entweder mittels multimodaler MRT- oder CT-Diagnostik. Entsprechend des institutionellen Behandlungs-Algorithmus erfolgte die i.v.-Thrombolyse bei Patienten mit MRT-Diagnostik bei Nachweis einer DWI-Läsion ohne FLAIR-Demarkation sowie über die DWI-Läsion hinausgehender Perfusions-Einschränkung, Patienten mit CT-Diagnostik werden bei fehlender deutlicher Infarktmarkierung (CT nativ) und Missverhältnis zwischen symptomatischer Minderperfusion (TTP) und noch kleinem Infarktkern (CBV) lysiert.

**Ergebnisse:** Von 133 Patienten mit zerebraler Ischämie im unklaren Zeitfenster wurden 53 Patienten (39,8 %) nach MRT-Bildgebung und 80 Patienten (60,2 %) nach CT-Bildgebung mittel i.v.-Thrombolyse behandelt. Bei 46 Patienten (34,6 %) erfolgte nach i.v.-Thrombolyse eine zusätzliche mechanische Thrombektomie. Patienten der CT-Gruppe waren älter (median 80a (IQR 73-85) vs. 75a (65-82);  $p=0,019$ ) und wiesen ein kürzeres Zeitintervall vom letztmalig symptomfreien Zeitpunkt (LSN) bis zur Vorstellung in der Klinik auf (median 387 min (IQR 278-680) vs. 527 min (409-680);  $p=0,007$ ). Bezüglich des Schweregrades der zerebralen Ischämie anhand des NIHSS bei Aufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen CT und MRT (Median 11 (IQR 6-17) vs. 10 (6-15);  $p=0,245$ ). Patienten der CT-Gruppe hatten eine signifikant kürzere door-to-needle-Zeit (median 46min (IQR 34-63) vs. 74 min (51-85);  $p<0,001$ ), keine Unterschiede zeigten sich beim Auftreten von asymptomatischen oder symptomatischen intrakraniellen Einblutungen (6 (7,5 %) vs. 3 (5,7 %);  $p=1,000$  bzw. 4 (5,0 %) vs. 2 (3,8 %);  $p=1,000$ ) nach i.v.-Thrombolyse.

**Schlussfolgerungen:** Die CT-basierte i.v.-Thrombolyse-Therapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster führte zu einer signifikanten Verkürzung der door-to-needle-Zeit ohne einen signifikanten Anstieg von intrakraniellen Blutungskomplikationen im Vergleich zu Patienten, die MRT-basiert behandelt wurden.

FV 324

## Einfluss von Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern auf das Outcome und Blutungsrisiko nach Thrombolysen beim ischämischen Schlaganfall

Benedikt Frey<sup>1</sup>, Florent Boutitie<sup>2</sup>, Bastian Cheng<sup>1</sup>, Tae-Hee Cho<sup>2</sup>, Martin Ebinger<sup>3,4</sup>, Matthias Endres<sup>3</sup>, Jochen B. Fiebach<sup>3</sup>, Jens Fiehler<sup>5</sup>, Ian Ford<sup>6</sup>, Ivana Galinovic<sup>3</sup>, Alina Nickel<sup>1</sup>, Josep Puig<sup>7</sup>, Pascal Roy<sup>8</sup>, Anke Wouters<sup>9</sup>, Vincent Thijs<sup>10</sup>, Robin Lemmens<sup>9</sup>, Keith W. Muir<sup>6</sup>, Norbert Nighoghossian<sup>2</sup>, Salvador Pedraza<sup>7</sup>, Claus Z. Simonsen<sup>11</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Lyon, France; <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Rehaklinik Medical Park Humboldtstraße, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland; <sup>6</sup>University Of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>7</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, Spain; <sup>8</sup>Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France; <sup>9</sup>University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; <sup>10</sup>Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Heidelberg, Australia; <sup>11</sup>Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

**Hintergrund:** Patienten, die aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls intravenös thrombolysiert werden, sind häufig bereits mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) vorbehandelt. Ergebnisse aus einzelnen Vorstudien zu einem möglichen Zusammenhang dieser Vorbehandlung mit klinischem Outcome oder einem erhöhten Blutungsrisiko sind nicht eindeutig.

**Ziele:** Untersuchung der Assoziation von Vorbehandlung mit TAH und Effektivität und Sicherheit der intravenösen Thrombolysen beim Schlaganfall.

**Fragestellung:** Hat die Vorbehandlung mit TAH einen Einfluss auf funktionelles Outcome, Therapieeffekt, und das Risiko intrazerebraler Blutung nach intravenöser Thrombolysen mit Alteplase beim akuten Schlaganfall?

**Methoden:** Diese Analyse ist eine Teilstudie der WAKE-UP Studie. WAKE-UP war eine europäische, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und nicht-industrieförderte Studie zur MRT-basierten Thrombolysen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Primärer Endpunkt waren gutes klinisches Outcome definiert als Score von 0-1 auf der Modified Rankin Scale (MRS) nach 90 Tagen. Intrazerebrale und hämorrhagische Transformation wurden mittels MRT 24 Stunden nach Thrombolysen eingeschätzt und nach radiologischen Kriterien klassifiziert (HI-1, HI-2, PH1-, PH2). Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob eine Vorbehandlung mit TAH (ASS oder andere) erfolgt war. Basisdaten, funktionelles Outcome und die Häufigkeit intrazerebraler Blutungen wurden zwischen beiden Untergruppen verglichen. Mit Hilfe einer binär logistischen Regressionsanalyse unter Kontrolle für Alter und National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS) bei Randomisierung wurden die Effekte der Vorbehandlung von TAH auf klinisches Outcome und Blutungsrisiko untersucht.

**Ergebnisse:** Von 490 Patienten mit Daten zum klinischen Ergebnis wurden 246 zur Behandlung mit Alteplase und 244 zur Behandlung mit Placebo randomisiert. Der Anteil der Patienten mit TAH-Vorbehandlung war vergleichbar zwischen der Alteplase-Gruppe (n=77, 30,3 %) und Placebo-Gruppe (n=87, 34,9 %; p=0,312). Patienten mit TAH-Vorbehandlung waren älter (Median 72 vs. 65 Jahre; p<0,001) und hatten einen vergleichbaren NIHSS Score bei Randomisierung (Median 6 vs. 5; p=0,060). Der Anteil von Patienten mit gutem Outcome in der TAH-Vorbehandlung war signifikant niedriger (37,3 % vs. 52,6 %; p=0,002), der Anteil von Patienten mit hämorrhagischer Transformation jeglicher Klassifikation war in beiden Gruppen vergleichbar (23,3 % vs. 23,9 %; p=0,981). In der multivariaten Analyse war TAH-Vorbehandlung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Outcome assoziiert (OR 1,71; 95 % Konfidenzintervall 1,10-2,69; p=0,018), jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko hämorrhagischer Transformation (p=0,251). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion der Vorbehandlung mit TAH mit dem Behandlungseffekt der Thrombolysen (Test für Interaktion: p=0,739) oder dem Blutungsrisiko nach Thrombolysen (Test für Interaktion: p=0,443).

**Schlussfolgerungen:** Eine Vorbehandlung mit TAH geht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis nach intravenöser Thrombolysen bei akutem Schlaganfall einher. Dies ist möglicherweise Effekt der einer Behandlung mit TAH zu Grunde liegenden Begleiterkrankungen. Eine Vorbehandlung mit TAH beeinflusst jedoch weder den Therapieeffekt noch das Blutungsrisiko nach Thrombolysen beim Schlaganfall.



FV 377

## **Detektion von Vorhofflimmern (VHF) bei Patienten mit implantierbarem Loop-Rekorder (ILR) nach akutem embolischem Schlaganfall unklarer Genese (ESUS) – die Drei-Jahres-Daten**

Alkisti Kitsiou<sup>1</sup>, Wolf-Rüdiger Schäbitz<sup>1</sup>, Carsten Israel<sup>2</sup>, Malik Kalyani<sup>2</sup>, Cristoph Hagemester<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Evangelisches Klinikum Bethel, Neurologie, Bielefeld, Deutschland;* <sup>2</sup>*Evangelisches Klinikum Bethel, Kardiologie, Bielefeld, Deutschland*

**Hintergrund:** ESUS umfasst eine operationale Definition anhand bildgebender Diagnostik mit Ausschluss von lakunären Infarkten, wenn gleichzeitig eine andere Schlaganfallätiologie nicht nachgewiesen werden kann. Eine wichtige Ursache solcher Infarkte ist Vorhofflimmern, welches durch verlängertes Monitoring mittels ILR detektiert werden kann.

**Fragstellung:** Nach Analyse der 12-Monatsdaten von ESUS-Patienten, die mit einem ILR monitort wurden, präsentieren wir hier nun die 3-Jahres-Analyse.

**Methoden:** Bei Patienten mit akutem ESUS (embolisches Infarktmuster, Ausschluss einer kardialen strukturellen Genese mit TEE, kein Nachweis von VHF durch mindestens 72-Stunden-Monitoring auf Stroke Unit und 24-Stunden-LZ-EKG, Ausschluss anderer Ursachen, z.B. relevante Karotisstenose) wurde ein ILR implantiert und das Vorliegen von VHF wurde bei regelmäßigen Abfrage in der Klinik, sowie bei vielen Patienten bei täglicher Kontrolle durch Telemetrie evaluiert. Die ILR-Implantation erfolgte im Durchschnitt 20 Tage nach dem Schlaganfallereignis. Das ILR-Monitoring der 123 Patienten wurde über eine Periode von mindestens 3 Jahren kontrolliert.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 123 Patienten wurden bei der ersten Auswertung (ca. 12 Monaten) 29 Patienten mit VHF diagnostiziert (23,6 %). In der aktuellen Auswertung von mindestens 3 Jahren wurden insgesamt 46 Patienten mit VHF diagnostiziert (37,3 %).

Wir haben die Charakteristika der beiden Subgruppen analysiert (Patienten mit ESUS und VHF vs. Patienten mit ESUS ohne VHF) bezüglich Vorliegen u.a. von Mikro-/Makroangiopathie, mRS bei Aufnahme und Entlassung, Stromgebiet der Hirnischämie.

**Schlussfolgerungen:** In dieser ersten Langzeitanalyse von Patienten mit ESUS zeigte sich nach 3 Jahren eine VHF-Rate von 37,3 %. Dieses erscheint weniger als nach der 12-Monaten-Analyse zu erwarten war, jedoch umso bedeutender, da ESUS-Patienten offenbar eine doch heterogene Population darstellen, bei der VHF nur eine mögliche Kausalität darstellt. Darüber hinaus ist bemerkbar, dass 2/3 Fälle von VHF wurden im ersten Jahr nach dem akuten ischämischen Stroke festgestellt, damit können wir vermuten, dass das Langzeit-Monitoring zeitnah nach dem akuten Ereignis initiiert werden sollte.

FV 424

## **Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung von Patient\*innen mit akutem Hirninfarkt in Deutschland – eine bundesweite Big-Data-Analyse von 1,1 Millionen Patientenfällen (2013–2017)**

Christos Krogias<sup>1</sup>, Ralph Weber<sup>2</sup>, Dirk Bartig<sup>3</sup>, Aristeidis Katsanos<sup>4</sup>, Saskia Meves<sup>5</sup>, Valeria Caso<sup>6</sup>, Werner Hacke<sup>7</sup>, Jens Eyding<sup>8</sup>

<sup>1</sup>*Ruhr-Universität Bochum, Neurologie, St. Josef-Hospital Bochum, Bochum, Deutschland;* <sup>2</sup>*Alfried-Krupp-Krankenhaus, Neurologie, Essen, Deutschland;* <sup>3</sup>*DRG Market, Osnabrück, Deutschland;* <sup>4</sup>*National and Kapodistrian University of Athens, Second Dept. of Neurology, Atticon University Hospital, Athen, Greece;* <sup>5</sup>*St. Marien-Hospital, Mülheim a.d.R., Deutschland;* <sup>6</sup>*University of Perugia, Santa Maria della Misericordia Hospital, Stroke Unit, Perugia, Italy;* <sup>7</sup>*Universität Heidelberg, Seniorprofessur Neurologie, Heidelberg, Deutschland;* <sup>8</sup>*Klinikum Dortmund, Neurologie, Dortmund, Deutschland*

**Hintergrund:** Frauen erleiden häufiger einen embolischen, schweren Schlaganfall und zeigen damit eine vergleichsweise schlechtere Prognose. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Versorgung und in der Prognose werden großteils auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückgeführt. Daten über Gender-Aspekte in Hinblick auf den Einsatz von Rekanalisationstherapien sind uneinheitlich in Bezug auf die systemische Thrombolysen (ivL) und unzureichend in Hinblick auf die mechanische Thrombektomie (MT).

**Ziele:** Auf dem Boden bundesweiter administrativer Versorgungsdaten sollen die geschlechtsspezifische Nutzungen von Schlaganfall-Komplexbehandlung (SKB) und von Rekanalisationsbehandlungen (ivL und MT) in Deutschland zwischen 2013 und 2017 altersadjustiert verglichen werden. Ebenso wird die jeweilige Krankenhausmortalität ermittelt.

**Fragstellung:** Unterscheiden sich die SKB-, ivL- und MTE-Raten zwischen Männern und Frauen? Gibt es zwischen beiden Geschlechtern Unterschiede in der Krankenhausmortalität? Verschwinden mögliche Unterschiede bei altersadjustiertem Vergleich?

**Methoden:** Aus den bundesweiten DRG-Daten wurden alle dokumentierten stationären Behandlungsfälle mit der Hauptdiagnose ICD-10-GM code I63 (ischämischer Schlaganfall) und einer anhand der entsprechenden Operating and Procedure (OPS) Schlüssel identifizierten Schlaganfall-Komplexbehandlung sowie rekanalisierenden Therapien (ivL oder MT) analysiert. Mittels Verschlüsselung des Entlassungsgrundes konnte die Krankenhausmortalität ermittelt werden.

**Ergebnisse:** Im letzten Auswertungsjahr 2017 wurden 227.757 Patientenfälle mit Hauptdiagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls (I63) analysiert (52,2 % männlich; 47,8 % weiblich). Die Mehrheit (73,4 %) der männlichen Patienten waren jünger als 80 Jahre, wohingegen fast die Hälfte (48,3 %) der weiblichen Patientinnen älter als 80 Jahre waren ( $p < 0.0001$ ).

Die ivL-Rate unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (Männer=16,2 %; Frauen=16,4 %), allerdings zeigten Frauen mit 6,5 % eine signifikant höhere MT-Rate als Männer (5,2 %). Dieser Unterschied war in jeder Altersklasse vorhanden, selbst bei den 20-44-jährigen (MT-Rate: männlich=6,7 %; weiblich=9,3 %). Die Behandlungsrate auf Stroke Units (=KBS) war insgesamt hoch, doch zeigten Männer mit 74,5 % eine signifikant höhere KBS-Rate als Frauen (71,9 %). Dieser Unterschied war in den Jahren 2013-2017 durchgehend in allen Altersklassen vorhanden. Insgesamt haben Männer bei einem Hirninfarkt eine 11 % höhere Chance (95 %CI=9-12 %), z. B. auf einer Stroke Unit eine Schlaganfall-Komplexbehandlung zu bekommen als weibliche Patientinnen. Frauen weisen mit 8,8 % eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit auf als Männer (5,8 %). Dieser Unterschied bleibt auch in jüngeren Altersklassen nachweisbar (Mortalität <80Jahre: männlich=3,9 %; weiblich=4,7 %).

**Schlussfolgerungen:** Deutschland kann mit sehr hohen KBS-, ivL- und MT-Raten insgesamt exzellente Daten einer qualitativ hochwertigen bundesweiten Schlaganfallversorgung vorweisen. Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Hinblick auf die ivL-Rate. Allerdings weisen Frauen in allen Altersklassen höhere MT-Raten als auch Krankenhausmortalitätsraten auf. Dies deutet auf einen altersunabhängigen höheren Anteil von embolischen, schweren Schlaganfällen bei Frauen hin. Trotzdem erhalten Frauen signifikant seltener eine qualifizierte Schlaganfall-Komplexbehandlung als Männer. Dies könnte auf ein auch in der Schlaganfall-Medizin vorhandenes „Yentl-Syndrom“ hinweisen.

FV 444

## One-Stop-Management bei der Schlaganfall-Behandlung: Zeiten und funktionelles Outcome von über 200 Patienten

Jan Liman<sup>1</sup>, Ilko Maier<sup>1</sup>, Ioannis Tsogkas<sup>2</sup>, Amélie Carolina Hesse<sup>2</sup>, Alex Brehm<sup>2</sup>, Daniel Behme<sup>2</sup>, Marlena Schnieder<sup>1</sup>, Katharina Schregel<sup>2</sup>, David S. Liebeskind<sup>3</sup>, Mayank Goyal<sup>4</sup>, Mathias Bähr<sup>1</sup>, Michael Knauth<sup>2</sup>, Marios N. Psychogios<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>University of California Los Angeles, Neurovascular Imaging Research Core and Stroke Center, Department of Neurology, Los Angeles California, United States; <sup>4</sup>University of Calgary, Department of Clinical Neurosciences, Calgary, Canada

**Hintergrund:** Rekanalisationserfolg und Patientenoutcome nach Thrombektomie beim Ischämischen Schlaganfall ist zeitabhängig. Daher ist die Optimierung des intrahospitalen Zeitmanagements essentiell und könnte Zeitverzögerungen bei der Thrombektomie verhindern.

**Ziele:** Wir etablierten aus diesem Grund das sogenannte One Stop Management und analysierten, ob dadurch Zeitverzögerungen im Krankenhaus verhindert werden können, Behandlungszeiten und Patientenoutcome bei Schlaganfallpatienten mit proximalem Gefäßverschluss verbessert werden können.

**Fragstellung:** Kann One Stop Management beim ischämischen Schlaganfall die Behandlungszeiten und das Patientenoutcome gegenüber konventionellem Management verbessern?

**Methoden:** In dieser monozentrischen Observationsstudie wurden 230 konsekutive volljährige Patienten zwischen 06/2016 und 11/2018 mit vermutetem Schlaganfall innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn sowie moderatem bis schweren Symptomen (NIHSS  $\geq 10$  in 2016;  $\geq$  seit Januar 2017) direkt in den Angiographieraum unter Umfahrung des Multidetektor CTs transportiert. Bei allen Patienten wurde ein Noncontrast flat-detektor CT und biphaseische flat-detektor CT Angiographie mit dem Angiographiesystem erstellt. Im Falle eines proximalen Gefäßverschlusses verblieben die Patienten in der Angiographieranlage, erhielten i.v. rtPA (sofern möglich) und wurden thrombektomiert. Die primären Endpunkte sind: Door-Reperfusion Zeit und funktionelles Outcome nach 90 Tagen und wurden als Fall Kontroll Analyse mit gematchten Patienten verglichen, welche Standard Management erhielten.

**Ergebnisse:** 230 Patienten (123 weiblich, mittleres Alter 78 Jahre (IQR 69–84)) wurden eingeschlossen. Mediane Symptom-Door Zeit war 130 min (IQR 70–195). Ein proximaler Gefäßverschluss wurde in 166/230 (72 %) Patienten diagnostiziert. Mediane Door-Reperfusion Zeit bei M1 Verschluss war 64 min (IQR 56–87). Verglichen mit 43 Fall gematchten Patienten welche mit Multidetektor Verfahren triagiert wurden, konnte die mediane Door-Reperfusion Zeit von 102 min (IQR 85–117) auf 68 min (IQR 53–89;  $P < 0.001$ ) reduziert werden. Der Anteil an Patienten mit gutem funktionellen Outcome nach 90 Tagen war signifikant höher in den One Stop triagierten Patienten ( $P = 0.029$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Sicherheits Parameter (Mortalität, sICH, Blutung).

**Schlussfolgerungen:** One Stop Management für Schlaganfall Patienten mit vermutetem proximalen Gefäßverschluss reduziert die innerklinischen Zeiten signifikant und verbessert das funktionelle Outcome der Patienten nach 3 Monaten.

## Schlaganfall II

FV 26

### TeleStroke Ambulance – Videounterstützte telemedizinische Voranmeldung und Triage durch den Rettungsdienst bei Verdacht auf einen Schlaganfall

Hassan Soda<sup>1</sup>, Patrick Andreas Eder<sup>2</sup>, Erich Hiermann<sup>1</sup>, Carina Hopfengart<sup>1</sup>, Stefan-André Ruß<sup>3</sup>, Bernd Griewing<sup>1</sup>, Asarnusch Rashid<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rhön-Klinikum AG, Campus Bad Neustadt, Abteilung für Neurologie und Neurologische Intensivmedizin, Bad Neustadt an der Saale, Deutschland; <sup>2</sup>Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen, Bad Kissingen, Deutschland; <sup>3</sup>Bayerisches Rotes Kreuz, Kreisverband Rhön-Grabfeld, Bad Neustadt an der Saale, Deutschland

**Hintergrund:** Bisherige Erfahrungen mit telemedizinischer Voranmeldung mit einem prähospitalen Assessment des Schweregrades durch den Rettungsdienst beim akuten Schlaganfall (Stroke Angel Initiative) zeigen, dass die Chance zur Einhaltung kurzer klinischer Prozesszeiten signifikant erhöht wird. Dieses Vorgehen stellt keine sichere Methode zur Identifizierung von Patienten mit einem großen Gefäßverschluss dar. Bisher existieren vereinzelt Studien mit simulierten Einsätzen, die den Patienten am Einsatzort per Video dem Neurologen vorstellt. Eine Implementierung in die Routineversorgung fand bisher noch nicht statt.

**Ziele:** Im Projekt "Tele-Stroke Ambulance" wird daher die Machbarkeit einer videobasierten und scorebasierten Voranmeldung vom Rettungsdienst in die Klinik (Stroke Unit) evaluiert. Bei Verdacht auf einen akuten Schlaganfall nimmt der Rettungsdienst eine kurze Videosequenz zur Symptomanalyse auf und sendet mithilfe eines Tablet-PCs alle Daten an die Stroke Unit. So sollen die neurologischen Ausfälle sowie der Schweregrad des Schlaganfalles umfassend erhoben, Stroke Mimics besser erkannt und Sekundärtransporte frühzeitig vermieden werden.

**Fragestellung:** Sind Videoaufnahmen für die Erfassung der Symptomatik im Rettungsdienst technisch und organisatorisch machbar? Sind die Videoaufnahmen für die Beurteilung der Symptomatik in der Klinik geeignet? Wie ist die Akzeptanz bei Mitarbeitern von Rettungsdienst und Klinik?

**Methoden:** Monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie von 01.07.2018 bis 15.03.2019 in einem ländlich geprägten Gebiet. In der Region Rhön Grabfeld wurden insgesamt fünf Rettungswagen und eine Stroke Unit mit einem videofähigem telemedizinischen Voranmeldesystem ausgestattet. Die Studie wurde von der institutionellen Ethikkommission der Klinik Bad Neustadt sowie vom Datenschutzbeauftragten des Rettungsdienstes geprüft und freigegeben.

**Ergebnisse:** Im Rahmen der noch laufenden Studie wurde das System bei 50 Patienten eingesetzt. Im Durchschnitt hatten die Patienten ein neurologisches Defizit bei Aufnahme von  $6 \pm 6$  Punkten auf der NIHSS Skala, einen modified Ranking Scale von  $3 \pm 1$  Punkten und einen Barthel Index von  $50 \pm 30$ . In 60 % der Fälle wurde das Video vor Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme gesehen. Bei den anderen Fällen wurden als Gründe für die nicht erfolgte Befundung technische Probleme oder zeitliche Engpässe aufgrund anderer Notfälle angegeben. Die Qualität der Videos wurde seitens der Neurologen als hochwertig und als hilfreich für die neurologische Erstsichtung in der klinischen Praxis bewertet (Sensitivität 85 %, Spezifität 90 %). Die Akzeptanz zur Nutzung der videobasierten Voranmeldung war bei den Mitarbeitern in Rettungsdienst und Klinik nach Beseitigung der technischen Mängel der Testphase hoch. Die Videoaufzeichnung benötigt nur wenige Minuten (2-3 Minuten geschätzt). Um eine verwertbare Videoaufnahme zu erhalten, wurden überwiegend Videos im Patientenraum des Rettungswagens aufgenommen (bessere Lichtverhältnisse, wenige externe Störungen). Anfangs war die Nutzungsrate seitens des Rettungsdienstes gering, was laut den Notärzten an dem Konflikt zwischen „Time is Brain“ und den vermeintlich angenommenen Zeitverlust durch die Videoaufnahme lag. Die Bedenken haben sich im Verlauf durch positives Feedback seitens der Klinik relativiert.

**Schlussfolgerungen:** Die Analysen der Videoaufzeichnungen und Befragungen zeigen, dass die asynchrone telemedizinische Voranmeldung mit der zusätzlichen Videoaufnahme zur Verbesserung der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten beitragen kann. Zukünftig kann die Videoübertragung dabei helfen, bereits im Rettungsdienstseinsatz die „drip'n ship“ oder „mothership“-Entscheidungen gemeinsam mit einer Stroke Unit abzuklären.

## Autoregulationsstörung bei cerebraler Amyloidangiopathie?

Matthias Reinhard<sup>1,2</sup>, Leonie Lorenz<sup>3</sup>, Linda Sommerlade<sup>3</sup>, Arthur Allignol<sup>4</sup>, Horst Urbach<sup>5</sup>, Cornelius Weiller<sup>2</sup>, Karl Egger<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Esslingen, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Esslingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; <sup>3</sup>University of Aberdeen, Institute for Complex Systems and Mathematical Biology, Aberdeen, United Kingdom; <sup>4</sup>Universität Ulm, Institut für Statistik, Ulm, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die cerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) ist eine Hauptursache intracerebraler Blutungen bei älteren Menschen. Im Tierexperiment ist eine Amyloidablagerung in den Gefäßwänden mit einer gestörten cerebralen Blutdruck-Autoregulation verbunden. Eine gestörte Autoregulation kann daher ein wesentlicher Faktor in der Entstehung von intracerebralen Blutungen bei Patienten mit CAA sein. Bislang existieren keine Studien zur cerebralen Autoregulation bei CAA beim Menschen.

**Ziele:** Nicht-invasive Untersuchung der dynamischen cerebralen Autoregulation bei Patienten mit CAA.

**Fragstellung:** Klärung ob (1) eine Autoregulationsstörung bei CAA vorliegt und (2) ob diese Störung mit dem Ausmaß der CAA gemessen an der Zahl der Mikroblutungen korreliert.

**Methoden:** In dieser prospektiven Pilot-Studie wurden 15 Patienten mit CAA-typischem Befund in der MRT und 14 Kontrollpersonen untersucht. In der CAA-Gruppe hatten 4 Patienten neben den typischen lobären Blutungen (reine CAA) auch Mikroblutungen (MB) in den Stammganglien (somit gemischtes MB-Muster mit CAA und hypertensivem Anteil). Der arterielle Blutdruck (ABP) wurde kontinuierlich nichtinvasiv erfasst, die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) wurde mittels transkranieller Dopplersonographie in der A. cerebri media (ACM) und A. cerebri posterior (ACP) abgeleitet. Zur Messung der dynamischen cerebralen Autoregulation wurden durch regelmäßiges langsames Atmen mit 6/min. (0.1 Hz) oszillierende Schwankungen des ABP und der CBFV evoziert. Mittels der Kreuzspektralanalyse wurden sodann die Phase der Oszillationen von ABP und CBFV (als Maß einer kontinuierlichen vorzeitigen Gegenregulation) und der Gain (als Maß der Amplituden-Dämpfung der ABP-Oszillationen in den CBFV-Oszillationen) erfasst. Eine kraniale MRT wurde bei allen Personen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Phasenverschiebung in der ACP war signifikant geringer (=schlechtere Autoregulation) in der CAA-Gruppe verglichen mit Kontrollpersonen ( $p=0.018$ ), noch deutlicher war dies in der Subgruppe mit reiner CAA ( $p=0.0034$ ). Der ACP gain war signifikant erhöht bei Patienten mit gemischtem MB-Muster ( $p=0.007$ ), nicht bei Patienten mit reiner CAA. Die Ergebnisse in der ACM zeigten einen klaren Trend zu niedrigeren Phasen-Werten in der CAA-Gruppe, v. a. bei reiner CAA (nicht signifikant). Geringere (=schlechtere) Phasenverschiebungs-Werte korrelierten mit einer höheren Anzahl an Mikroblutungen in der MRT (ACM:  $r=-0.57$ ,  $p=0.027$ ; mit Trend auch in der ACP:  $r=-0.52$ ,  $p=0.098$ ). Patienten mit superfiizieller kortikaler Siderose hatten geringere Phasen-Werte in der ACP ( $p=0.0025$ ).

**Schlussfolgerungen:** (1) Trotz geringer Stichprobenzahl bestehen klare Hinweise auf eine Störung der dynamischen cerebralen Autoregulationsfähigkeit bei Patienten mit CAA. (2) Der Grad der Einschränkung korreliert mit dem Ausmaß der cerebralen Mikroblutungen. (3) Eine Autoregulationsstörung ist möglicherweise ein wichtiger Faktor in der Entstehung cerebraler Blutungen bei Patienten mit CAA. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer optimalen Blutdruckeinstellung.

FV 105

## Einfluss von Polypharmazie auf das Outcome nach Thrombolyse beim Schlaganfall

Märít Jensen<sup>1</sup>, Florent Boutitie<sup>2,3,4</sup>, Bastian Cheng<sup>1</sup>, Tae-Hee Cho<sup>5,6</sup>, Martin Ebinger<sup>7,8</sup>, Matthias Endres<sup>7,9</sup>, Jochen B. Fiebach<sup>7</sup>, Jens Fiehler<sup>10</sup>, Ian Ford<sup>11</sup>, Ivana Galinovic<sup>7</sup>, Alina Nickel<sup>1</sup>, Josep Puig<sup>12</sup>, Pascal Roy<sup>4</sup>, Anke Wouters<sup>13,14,15</sup>, Vincent Thijs<sup>16,17</sup>, Robin Lemmens<sup>13,14,15</sup>, Keith W. Muir<sup>18</sup>, Norbert Nighoghossian<sup>5,6</sup>, Salvador Pedraza<sup>12</sup>, Claus Z. Simonsen<sup>19</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Université Lyon 1, Villeurbanne, France; <sup>3</sup>Centre National de la Recherche Scientifique, Unité de Mixte de Recherche 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne, France; <sup>4</sup>Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>5</sup>Department of Stroke Medicine, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; <sup>6</sup>Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>7</sup>Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>Neurologie der Rehaklinik Medical Park Humboldtstraße, Berlin, Deutschland; <sup>9</sup>Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>10</sup>Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; <sup>11</sup>Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>12</sup>Department of Radiology, Institut de Diagnostic per la Image, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, Spain; <sup>13</sup>Department of Neurology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; <sup>14</sup>Department of Neurosciences, Experimental Neurology, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; <sup>15</sup>Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Center for Brain & Disease Research, Laboratory of Neurobiology, Leuven, Belgium; <sup>16</sup>Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>17</sup>Department of Neurology, Austin Health, Heidelberg, Australia; <sup>18</sup>Institute of Neuroscience & Psychology, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>19</sup>Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

**Hintergrund:** Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, nehmen häufig eine Vielzahl von Medikamenten ein. Studien haben gezeigt, dass Polypharmazie mit einer höheren Mortalität bei älteren Patienten assoziiert ist. Daten über den Einfluss von Polypharmazie auf das Schlaganfall-Outcome, insbesondere nach intravenöser Thrombolyse, gibt es bislang nur wenige.

**Ziele:** Die quantitative Bestimmung der eingenommenen Medikamente und die Untersuchung des Einflusses von Polypharmazie auf das Outcome und den Behandlungseffekt von intravenöser Thrombolyse beim Schlaganfall in der WAKE-UP-Studie.

**Fragestellung:** Ist Polypharmazie mit dem klinischen Outcome assoziiert und beeinflusst Polypharmazie den Effekt einer Thrombolysetherapie bei Patienten der WAKE-UP-Studie?

**Methoden:** Die Analyse basiert auf den Daten der WAKE-UP-Studie. Die WAKE-UP-Studie war eine multizentrische doppelblinde placebokontrollierte Studie zur MRT-basierten Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Primärer Endpunkt war gutes klinisches Outcome definiert als Score von 0-1 auf der Modified Rankin Scale (MRS) nach 90 Tagen. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der eingenommenen Medikamente in zwei Untergruppen geteilt (0-4 vs.  $\geq 5$ ), wobei  $\geq 5$  Medikamente als Polypharmazie definiert wurde. Die Basisdaten und das klinische Ergebnis wurden zwischen beiden Untergruppen verglichen. Der Effekt von Polypharmazie auf das Outcome sowie die Interaktion mit dem Behandlungserfolg der Thrombolyse wurde in einer multivariaten Analyse mit binär logistischer Regression unter Einbeziehung der Parameter Alter, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score und Therapie (Alteplase vs. Placebo) untersucht.

**Ergebnisse:** Von 490 Patienten mit Daten zum klinischen Ergebnis wurden 246 zur Behandlung mit Alteplase und 244 zur Behandlung mit Placebo randomisiert. Der Anteil der Patienten mit Einnahme von  $\geq 5$  Medikamenten war vergleichbar zwischen Alteplase-Gruppe (n=60, 24,4 %) und Placebo-Gruppe (n=70, 28,7 %; p=0,31). Patienten mit Polypharmazie waren älter (70,0 vs. 63,4 Jahre; p<0,001) und hatten einen höheren NIHSS Score bei Randomisierung (Median 7,5 vs. 5,0; p=0,001). Der Anteil von Patienten mit gutem Outcome in der Polypharmazie-Gruppe war signifikant geringer (33,1 % vs. 52,8 %; p<0,001). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass Polypharmazie mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für gutes Outcome assoziiert war (OR 0,55; 95 % Konfidenzintervall 0,35-0,87; p=0,01). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion von Polypharmazie und Behandlung mit Alteplase (p=0,39).

**Schlussfolgerungen:** Polypharmazie ist assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis nach intravenöser Thrombolyse bei akutem Schlaganfall, beeinflusst jedoch nicht den Therapieeffekt der Thrombolyse. Polypharmazie stellt daher keinen Grund dar auf eine Thrombolyse zu verzichten.

FV 325

## Association between social support and cardiovascular events in the population-based Heinz Nixdorf Recall Study

Reue Kropp<sup>1</sup>, Janine Gronewold<sup>1</sup>, Nils Lehmann<sup>2</sup>, Susanne Moebus<sup>2</sup>, Karl Heinz Jöckel<sup>2</sup>, Nico Dragano<sup>3</sup>, Simone Weyers<sup>3</sup>, Raimund Erbel<sup>2</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>University Duisburg-Essen, Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Heinrich-Heine-University, Institute of Medical Sociology, Düsseldorf, Deutschland

**Background:** People who feel lonely or who are socially isolated have a higher risk for stroke and coronary events. It is important to distinguish between the quantitative (e.g. number of close persons, representing social network) and the qualitative component (e.g. amount of support received or the feeling of being able to receive support from social relations, representing social support) of social relations. Moreover, it is crucial to differentiate contents of social support. However, previous studies mostly analyzed social support as a single entity (overall social support). Thus, we focused on the association of both, overall social support and its different contents (instrumental, emotional, and financial support) with stroke, coronary, and cardiovascular events.

**Methods:** A total of 4316 participants from the Heinz Nixdorf Recall study free from cardiovascular disease (mean age: 59.1±7.7, 53.2 % women) were followed up for stroke, coronary, and cardiovascular events over a median of 13.5 (Q1,Q3; 11.6,14.4) years. Instrumental and emotional social support were measured with a German adaptation of the New Haven Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (New Haven EPESE) questionnaire. For the assessment of financial support, self-constructed questions analogue to the New Haven EPESE were used. Questionnaire responses were categorized into 'support not needed', 'support appropriate', 'support inappropriate' and 'support needed but not available' for all contents of social support. Lack of instrumental, emotional or instrumental support was defined as one of the latter two categories. Lack of overall social support was defined as lack in at least two contents of support. Cox proportional hazards models were used to evaluate the relationship between overall social support as well as its different contents and risk for stroke, coronary events, and cardiovascular events. To analyze possible mediation effects, we used different regression models:

Model 1: Minimally adjusted (adjusted for network size, age, sex),

Model 2: Biological (Model 1 + systolic blood pressure, LDL and HDL cholesterol, HbA1c, body mass index, antihypertensive medications, lipid-lowering medications, antidiabetics),

Model 3: Health behaviors (Model 1 + alcohol consumption, current smoking, regular physical activity),

Model 4: Socioeconomic (Model 1 + monthly household equivalent income, level of education, employment, marital status), &

Model 5: Depression (Model 1 + depression, antidepressants, anxiolytics)

**Results:** Lack of overall social support was not significantly associated with stroke, coronary and cardiovascular events in any regression model (e.g. Model 1 hazards ratio=0.69[95 % confidence interval = 0.38-1.25] for stroke, 1.01[0.65-1.56] for coronary, and 1.02[0.74-1.40] for cardiovascular events). Lack of financial support was significantly associated with a higher risk for cardiovascular events in most of our regression models (e.g. 1.32[1.03-1.69] in Model 1) with statistical significance getting lost in Model 2 (1.27[0.98-1.64]) and Model 5 (1.25[0.96-1.63]), whereas its effect on stroke and coronary events did not reach statistical significance in any regression model.

**Conclusion:** Our findings suggest that lack of financial support is significantly associated with an increased risk for cardiovascular events, which is partly mediated by cardiovascular risk factors and depression. Future studies should investigate how persons with high financial strain could benefit from targeted interventions.

FV 398

## Supratentorial intracerebral hematoma enlargement – occurrence, extent, timing and impact on functional outcome

Jochen Sembill<sup>1</sup>, Joji B. Kuramatsu<sup>1</sup>, Maximilian Sprügel<sup>1</sup>, Stefan T. Gerner<sup>1</sup>, Manuel Hagen<sup>1</sup>, Sebastian Röder<sup>1</sup>, Dominik Madzar<sup>1</sup>, Tobias Bobinger<sup>1</sup>, Hannes Lücking<sup>2</sup>, Arnd Dörfler<sup>2</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Background:** Hematoma enlargement (HE) is a major – and importantly potentially modifiable – outcome predictor after intracerebral hemorrhage (ICH) and targeted in a variety of randomized ICH trials. However, little is known about potential differences of HE according to supratentorial hematoma location.

**Objectives:** This observational study investigates differences of HE occurrence, extent, timing, and impact on functional outcome in deep compared to lobar ICH patients.

**Question:** Does HE differ between deep and lobar ICH location?

**Methods:** Combined analysis of individual patient data between January 2006 and December 2015 from a retrospective German-wide cohort study (RETRACE I+II) conducted at 22 participating centers and from one prospective single-center registry (UKER-ICH), including 1,954 spontaneous supratentorial ICH patients eligible for outcome analyses. We performed propensity-score(PS)-matching and adjusted multivariable and COX regression analyses to evaluate location-specific differences regarding the occurrence, extent and timing (i.e. time from symptom onset until radiological detection) of HE (defined as >33 % or >6mL) as well as its impact on mortality and functional outcome (modified Rankin Scale) after 3 months.

**Results:** Occurrence of HE was not significantly different in deep versus lobar ICH after PS-matching of cohorts with oral anticoagulant (OAC)-ICH [55/157(35.0 %) versus 62/157(39.5 %), $p=0.413$ ] and non-OAC-ICH [17/135(12.6 %) versus 16/135(11.9 %), $p=0.862$ ]. The extent of HE did also not differ [deep: +14.5mL(5.8-30.2),+84 %(48-150) versus lobar: +11.5mL(6.6-24.1),+66 % (38-131),  $p=0.315$ ,  $p=0.126$ , respectively]. Deep compared to lobar ICH patients had higher hazards for radiological HE detection during the first 13.5 hours after symptom onset [adjusted Hazard ratio (aHR) 1.850(1.034-3.310), $p=0.038$ ], followed by lower hazards [13.5-26.5hours, aHR 0.457(0.234-0.894), $p=0.022$ ], and equal hazards thereafter [aHR 0.964(0.564-1.647), $p=0.894$ ]. Odds of unfavorable outcome and mortality increased with less hematoma volume change in deep ( $\geq 3\text{mL}$ ,  $\geq 6\text{mL}$ ) compared to lobar ICH ( $\geq 10.5\text{mL}$ ,  $\geq 18.5\text{mL}$ ), resulting in higher impact per mL hematoma volume change on both functional outcome [adjusted Odds ratio(aOR), deep: 1.123(1.069-1.179) versus lobar: 1.057(1.028-1.086) and mortality [aOR, deep: 1.075(1.053-1.098) versus lobar: 1.020(1.007-1.034)]. Unfavorable impact per mL hematoma volume change on functional outcome was comparably higher in smaller ICH volumes [1st volume size quarter, aOR, deep: 1.533 (1.148-2.020), lobar: 1.410(1.132-1.757)].

**Conclusion:** The occurrence and extent of HE does not vary in deep compared to lobar ICH patients. However, deep ICH patients seem more vulnerable to HE earlier after symptom onset and impact on outcome was more pronounced and already observed with fewer hematoma volume changes compared to lobar ICH. Therefore, patients with deep and small ICH might benefit the most from early HE prevention approaches.



FV 439

## Die Rolle chemotaktischer Zytokine als mögliche Biomarker zur Identifikation vulnerabler Stenosen der Arteria carotis interna

Ricarda D. Stauß<sup>1</sup>, Gerrit M. Große<sup>1</sup>, Lavinia Neubert<sup>2</sup>, Christine S. Falk<sup>3</sup>, Danny Jonigk<sup>2</sup>, Mark Philipp Kühnel<sup>2</sup>, Maria M. Gabriel<sup>1</sup>, Mathias Wilhelmi<sup>4</sup>, Karin Weissenborn<sup>1</sup>, Claudia Schrimpf<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transplantationsimmunologie, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Etwa 10-15 % aller ischämischen Schlaganfälle sind auf eine hochgradige Stenose der Arteria carotis interna (ACI) zurückzuführen. Bei diesen symptomatischen ACI-Stenosen ist neben der medikamentösen Behandlung die Desobliteration mittels Thrombendarteriektomie (TEA) bzw. Stentangioplastie die Therapie der Wahl. Bei asymptomatischen Patienten ist die Indikationstellung zur chirurgischen Therapie aktuell maßgeblich vom Stenosegrad abhängig. Eine Biomarker-gesteuerte Risikostratifizierung von Patienten mit ACI-Stenose wäre erstrebenswert, um zwischen vulnerablen und nicht-vulnerablen Stenosen zu unterscheiden.

**Ziele:** Ziel dieser Studie war es, durch die Untersuchung zirkulierender inflammatorischer Zytokine potentielle neue Biomarker zu identifizieren, die mit dem Vorliegen einer vulnerablen ACI-Stenose assoziiert sind.

**Methoden:** In diese prospektive Studie wurden fünfzig Patienten mit signifikanter ACI-Stenose eingeschlossen, die mittels Carotis-TEA therapiert wurden. In die Auswertung konnten 22 Patienten mit einer symptomatischen (sACI) und 24 Patienten mit einer asymptomatischen Stenose (aACI) einbezogen werden. Es wurden sowohl die atherosklerotische Plaque als auch eine prä- und postoperative Blutprobe (90 Tage) asserviert und die klinischen Daten inklusive des Essener Schlaganfall-Risikoscores (ESRS) und der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben. Zur Detektion von Mikroemboli-Signalen (MES) wurde eine einständige dopplersonographische Untersuchung der ipsilateralen Arteria cerebri media durchgeführt. Anschließend wurde ein Panel inflammatorischer Zytokine mittels Multiplex Assay analysiert. Die atherosklerotischen Plaques wurden histopathologisch hinsichtlich etablierter Charakteristika der Vulnerabilität analysiert, zusätzlich erfolgte eine immunhistochemische Untersuchung auf das Vorhandensein des CXCR4-Rezeptors. Aus den histologischen Kriterien chronische Inflammation, Vorhandensein von Cholesterinkristallen, Neovaskularisation, Intraplaque-Hämorrhagie und adhärentem Thrombus wurde ein Summenscore gebildet.

**Ergebnisse:** Gemessen am ESRS wiesen Patienten mit asymptomatischer ACI-Stenose signifikant mehr vorbestehende vaskuläre Risikofaktoren auf als Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ( $p=0,002$ ). Entsprechend waren diese Patienten häufiger mit einem Statin und einer antithrombotischen Therapie vorbehandelt ( $p<0,001$  und  $p=0,008$ ). Der klinische Schweregrad der neurologischen Symptomatik bei sACI war gering (Medianer NIHSS: 0; Interquartilabstand: 0-2). Obwohl Patienten mit sACI pathologisch erhöhte Anzahlen der MES/h zeigten, war diesbezüglich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachweisbar (Spannweite bei sACI: 0-42 ; aACI: 0-5). Zwischen beiden Gruppen fanden sich zum präoperativen Zeitpunkt in der binär-logistischen Regressionsanalyse (adjustiert für ESRS, vorbestehende antithrombotische und Statin-Therapie sowie Stenosegrad) signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender Zytokine: Fractalkin ( $p=0,036$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,025$ ), GMCSF ( $p=0,025$ ), FGF2 ( $p=0,016$ ), EGF ( $p=0,048$ ), IL-3 ( $p=0,030$ ), IL-5 ( $p=0,024$ ), IL-7 ( $p=0,029$ ). Jeder dieser Parameter lag bei sACI erhöht vor. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den präoperativen und den 90-Tage Follow-Up Werten in der Spearman-Korrelationsanalyse für jeden Marker. Der histologische Summenscore war mit den Risikofaktoren arterielle Hypertonie ( $p=0,013$ ) und Dyslipidämie ( $p=0,013$ ) assoziiert, wies aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Zwischen CXCR4-positiven Entzündungszellen und dem histologischen Score fand sich eine positive Korrelation ( $r=0,464$ ;  $p=0,015$ ), wohingegen die Zytokinspiegel keine Assoziation mit dem Score aufwiesen.

**Schlussfolgerungen:** Es konnten distinkte Zytokine identifiziert werden, welche bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen ACI-Stenosen unabhängig signifikant erhöht vorliegen. Diesen wird neben der Rekrutierung inflammatorischer Zellpopulationen in die atherosklerotische Gefäßwand z.T. auch eine Rolle in der Thrombozytenaktivierung zugeschrieben. Die Ergebnisse weisen auf ein systemisches Inflammationslevel hin, welches mit dem Auftreten einer arterio-arteriellen Embolie auf dem Boden einer ACI-Stenose vergesellschaftet ist.

FV 475

## Funktionelle Diaschisis bei Patienten mit Aphasie nach Hirninfarkt

Max Wawrzyniak<sup>1</sup>, Hans Schneider<sup>1</sup>, Julian Klingbeil<sup>1</sup>, Anika Stockert<sup>1</sup>, Dorothee Saur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Fokale Hirnläsionen können über zweierlei Mechanismen neurologische Symptome auslösen. Einerseits können Läsionen der grauen Substanz direkt Symptome verursachen. Andererseits kann eine über Faserverbindungen vermittelte, entfernt von der Läsion auftretende neuronale Dysfunktion (Diaschisis) indirekt zur Ausbildung neurologischer Symptome beitragen. Mit dem Läsions-Netzwerk-Mapping steht seit kurzem eine Methode zur Verfügung, mit der auf Basis von fMRT-Resting-State-Konnektivität gesunder Probanden abgeschätzt werden kann, in welchen Hirnregionen bei Patienten mit fokalen Hirnläsionen mit Diaschisiseffekten zu rechnen ist. Mit diesem Verfahren ist es gelungen, strukturelle Korrelate neurologischer Syndrome zu identifizieren, die von Läsionen in verschiedenen Lokalisationen hervorgerufen werden und daher dem klassischen Läsions-Symptom-Mapping nicht zugänglich sind.

**Ziele:** Ziel der Arbeit ist es, bei Patienten mit Aphasie infolge eines Hirninfarkts mittels Läsions-Netzwerk-Mapping potentielle Diaschisisregionen zu identifizieren. Anschließend soll überprüft werden, ob diese Regionen in einem fMRT-Sprachexperiment bei den individuellen Patienten tatsächlich eine Diaschisis im Sinne einer im zeitlichen Verlauf abnehmenden Unteraktivierbarkeit zeigen. Zudem ist von Interesse, ob diese Effekte zur Sprachstörung beitragen.

**Fragestellung:** Lassen sich bei Schlaganfallpatienten mittels Läsions-Netzwerk-Mapping Regionen funktioneller Diaschisis identifizieren?

**Methoden:** Es wurden 71 Schlaganfallpatienten ( $58,0 \pm 14,0$  Jahre) mit Aphasie longitudinal akut (Tag 0 – 3,  $n = 55$ ), subakut (Tag 4 – 22,  $n = 69$ ) und chronisch (Tag 84 – 696,  $n = 53$ ) untersucht. Die Sprachtestung erfolgte mit dem Aachener Aphasie Test, wobei ein Globalscore für die Aphasieschwere berechnet wurde. Zusätzlich wurden alle Patienten mittels strukturellem (zum Zwecke des Läsions-Mappings) und funktionellem MRT mit einem auditiven Sprachparadigma (Sprache vs. Rückwärtssprache) untersucht. Zur Identifikation potentieller Diaschisisregionen dienten Resting-State-fMRTs von 42 alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Probanden.

Eine vordefinierte Maske, die potentielle Diaschisisregionen auf Gruppenebene (weniger Sprachaktivierung bei Patienten im Vergleich zu 14 gesunden Probanden) abbildete wurde individuell auf Basis der Läsionsnetzwerke in Regionen mit hoher (höchste 25 %) und niedriger (geringste 25 %) Läsionskonnektivität unterteilt. Es erfolgte die individuelle Extraktion der mittleren Effektgrößen für Sprache und Rückwärtssprache aus diesen Regionen. Die zentrale Analyse bildet eine ANOVA mit Messwiederholung ( $n = 44$  vollständige longitudinale Datensätze) mit den Faktoren Zeit (akut, subakut, chronisch), Bedingung (Sprache, Rückwärtssprache) und Läsionskonnektivität (hoch, niedrig), sowie den entsprechenden Interaktionen. Anschließend wurden lineare Korrelationen zwischen Diaschisiseffekten und Aphasieschwere berechnet.

**Ergebnisse:** Zentrales Ergebnis ist die signifikante Dreifachinteraktion „Zeit x Läsionskonnektivität x Bedingung“ ( $p = 0,009$ ; Freiheitsgrade korrigiert nach Greenhouse-Geisser). Post-hoc t-Tests zeigten folgendes Muster: der sprachspezifische Diaschisiseffekt (Sprache > Rückwärtssprache x niedrig > hoch) unterliegt einer zeitlichen Dynamik mit einer signifikanten Reduktion im zeitlichen Verlauf von akut zu subakut ( $p = 0,007$ ; signifikant nach Bonferroni-Korrektur). Zudem korrelierte der sprachspezifische Diaschisiseffekt subakut signifikant mit der Aphasieschwere ( $p = 0,027$ ;  $r = -0,273$ , d. h. je größer der Diaschisiseffekt, desto schlechter die Sprachleistung).

**Schlussfolgerungen:** Die Methode des Läsions-Netzwerk-Mappings ist grundsätzlich geeignet, Regionen funktioneller Diaschisis zu identifizieren. Der Vorteil der Methode liegt darin, dass neben der Läsionslokalisierung (z. B. aus der klinischen Routineabbildung) keine weitere spezielle Untersuchung der Patienten nötig ist. Der Diaschisiseffekt ist akut am stärksten ausgeprägt und im zeitlichen Verlauf rückläufig. Die Korrelation der Sprachleistung mit der Diaschisiseffektgröße zum subakuten Zeitpunkt weist darauf hin, dass es sich um ein Phänomen von Relevanz für die Schlaganfallrehabilitation handelt.

FV 522

## Patientenauswahl für die endovaskuläre Therapie im erweiterten Zeitfenster in einem Telemedizinischen Schlaganfallnetzwerk: Reichen CT und CT-Angiographie?

Simon Winzer<sup>1</sup>, Jessica Barlinn<sup>1</sup>, Kristian Barlinn<sup>1</sup>, Johannes Gerber<sup>2</sup>, Alexandra Prakapenia<sup>1</sup>, Timo Siepmann<sup>1</sup>, Lars Peder Pallesen<sup>1</sup>, Daniel Kaiser<sup>2</sup>, Jennifer Linn<sup>2</sup>, Heinz Reichmann<sup>1</sup>, Volker Puetz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Neurologie, Dresden, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Neuroradiologie, Dresden, Deutschland

**Hintergrund:** Die endovaskuläre Therapie (EVT) ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem Hirninfarkt im vorderen Stromgebiet und intrakraniell arteriellen Gefäßverschluss (large vessel occlusion, LVO). Die Selektion geeigneter Patienten im Zeitfenster über 6h ist eine Herausforderung. Die in Studien angewandte Perfusionsbildgebung ist technisch anspruchsvoll und benötigt spezifische Expertise bei der Beurteilung, so dass deren regelhafte Durchführung nicht flächendeckend möglich ist. Aktuelle Arbeiten haben gezeigt, dass die Selektion von Patienten für die EVT im erweiterten Zeitfenster möglicherweise auch mittels Nativ-CT und CT-Angiographie erfolgen kann.

**Ziele:** Auswahl von Patienten für die EVT im erweiterten Zeitfenster in einem telemedizinischen Schlaganfallnetzwerk.

**Fragstellung:** Unterscheidet sich in einem telemedizinischen Netzwerk der klinische Verlauf von akuten Schlaganfallpatienten mit LVO, die basierend auf der Nativ-CT und der CTA mit der EVT behandelt werden, in Abhängigkeit vom Zeitfenster?

**Methoden:** Wir analysierten die Daten konsekutiver (01/2016 bis 09/2018) Schlaganfallpatienten aus unserem prospektiven Register, die an unserem Zentrum mit einer EVT behandelt wurden. Alle Patienten erhielten bei Ankunft in unserem Zentrum routinemäßig eine Bildgebung mit der Nativ-CT und CTA. Für die Analyse schlossen wir Patienten ein, die bis auf das erweiterte Zeitfenster die aktuell gültigen Leitlinienkriterien erfüllten (LVO der intrakraniellen ACI und/oder ACM im M1-Segments, ASPECTS  $\geq 6$ , prämorbid funktionell unabhängig). Die Patienten wurden anschließend anhand der Symptombdauer bzw. des letztmaligen Kontaktes (last seen well, LSW) in Wohlbefinden in Gruppen  $\leq 6h$  und  $>6h$  eingeteilt. Wir verglichen diese Gruppen bezüglich grundlegender klinischer Daten, Häufigkeit der Perfusionsbildgebung, Reperfusionsergebnis (TICI 2b/3), symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICH), gutem funktionellen Ergebnisses nach 90 Tagen (mRS Score 0-2) und Überleben nach 90 Tagen.

**Ergebnisse:** Von 369 Patienten, die an unserem Zentrum eine EVT erhalten haben, erfüllten 227 Patienten die Einschlusskriterien. Davon wurden 49 Patienten (22 %) im Zeitfenster  $> 6h$  mit der EVT behandelt. Im Vergleich zu Patienten mit einer Symptombdauer  $\leq 6h$  zeigten sich die Patienten im Zeitfenster  $>6h$  geringgradig leichter betroffen (NIHSS 18 vs. 17;  $p=0,05$ ). Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Alters (74 vs. 73 Jahre;  $p=0,47$ ), männlichen Geschlechts (52 % vs. 39 %;  $p=0,14$ ) des ASPECTS (7 vs. 8;  $p=0,31$ ) sowie der, rTPA-Häufigkeit (74 % vs. 63;  $p=0,15$ ). Der Anteil der Patienten mit einem guten funktionellen Ergebnis (30 % vs. 33 %;  $p=0,86$ ) und die Sterblichkeit nach 90 Tagen (28 % vs. 25 %;  $p=0,72$ ) war in beiden Gruppen vergleichbar. Die zusätzliche Durchführung eines Perfusions-CTs ( $p=0,06$ ) oder die Patientenauswahl mittels telemedizinischer Vorstellung ( $p=0,53$ ) hatten keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf. In der Subgruppe von 62 Patienten, die via telemedizinischen Konsil an unser Zentrum verlegt wurden, wurden 46 Patienten (74 %) im Zeitfenster  $\leq 6h$  und 16 Patienten (26 %) im Zeitfenster  $> 6h$  mit der EVT behandelt. In dieser Subgruppe zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Reperusionsrate (80 % vs. 81 %;  $p=1,0$ ), der sICH Rate (9 % vs. 13 %;  $p=0,64$ ), des Überlebens nach 90 Tagen (72 % vs. 75 %;  $p=0,72$ ) und des Anteils der Patienten mit einem guten funktionellen Ergebnis (30 % vs. 33 %;  $p=0,86$ ).

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse bestätigen vorhergehende Studien und weisen darauf hin, dass die Patientenselektion zur EVT im erweiterten Zeitfenster möglicherweise auch in einem telemedizinischen Netzwerk mittels nativer cCT und CT-Angiographie erfolgen kann.

FV 525

## The value of cerebral magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of patients with acute-onset vertigo

Annemarie Hübers<sup>1</sup>, Lisa Marie Barthelmäs<sup>1</sup>, Elmar Hans Pinkhardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

**Background:** Vertigo constitutes one of the most common symptoms leading to admission to an emergency unit and may present in a large clinical variety. Hence, correct clinical attribution of symptoms to a central or peripheral entity is often difficult. The aim of this study was to characterize clinical symptoms within a large sample of vertigo patients in order to identify risk factors of central vertigo. In addition, we aimed to evaluate the relevance of fast magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnostic work-up of patients with acute vertigo.

**Methods:** We retrospectively analysed a sample of 314 patients with vertigo caused by either ischemic stroke or peripheral vestibulopathy that presented at a neurological emergency unit and underwent MRI scanning within maximal 15 days after symptom onset.

**Results:** Sixty-three percent of patients presented with central vertigo caused by acute ischemic stroke. Fifty-five percent of strokes were localized in more than one vascular territory. Thirteen percent of stroke patients did not exhibit clinical symptoms *other* than vertigo.

**Discussion:** More than half of our stroke patients with vertigo presented with acute vascular lesions in more than one vascular territory. Our data suggest that multi-territory ischemic lesions are the most common cause of central vertigo due to stroke. Especially patients with vertigo as the only clinical symptom might be underdiagnosed regarding acute ischemic stroke. MRI scanning should thus be performed in this cohort as soon as possible in order to increase diagnostic certainty and to ensure fast and correct treatment.

FV 557

## Neuronenspezifische Enolase in Patienten mit intrazerebraler Blutung: ein neuer Prädiktor für Hämatomprogression

Manuel Hagen<sup>1</sup>, Maximilian Sprügel<sup>1</sup>, Jochen Sembill<sup>1</sup>, Stefan T. Gerner<sup>1</sup>, Philip Hölter<sup>2</sup>, Hannes Lücking<sup>2</sup>, Stefan Schwab<sup>2</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>, Joji B. Kuramatsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinik Erlangen, Neuroradiologie, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist ein zellspezifisches Isoenzym des Glukosestoffwechsels und wird als  $\gamma$ -Enolase bei Vertebraten in neuronalem Gewebe exprimiert. Erhöhte Serumkonzentrationen lassen sich im Rahmen verschiedener zerebraler Erkrankungen wie Subarachnoidalblutungen, Schädelhirntraumata und hypoxischen Enzephalopathien messen und sind mit einer ungünstigen Krankheitsprognose assoziiert. Bei ischämischen Schlaganfällen korreliert die NSE-Serumkonzentration mit dem Infarktvolumen, jedoch zeigen sich keine Zusammenhänge mit der Krankheitsprognose. Dezierte Untersuchungen der serologischen NSE-Werte bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (ICB) existieren bislang nicht.

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen der NSE-Serumkonzentration bei ICB-Patienten und deren Erkrankungscharakteristika zu identifizieren.

**Fragestellung:** Zeigen sich Assoziationen zwischen der NSE-Serumkonzentration bei Aufnahme und a priori definierten Endpunkten: (i) dem Schweregrad der Erkrankung, (ii) dem Nachblutungsrisiko, sowie (iii) dem funktionellen Outcome.

**Methoden:** Aus unserer prospektiven Kohortenstudie (2006-2015) an konsekutiven Patienten mit spontaner ICB wurden retrospektiv Patienten (n=201) analysiert, welche innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn eine Messung der NSE-Serumkonzentration aufwiesen. Die Assoziationen zwischen NSE-Spiegelwerten und Patientencharakteristika wurden dichotom (normwertig, <17,5 ng/µl versus erhöht) untersucht. Multivariat-adjustierte Analysen wurden durchgeführt, um unabhängige Assoziationen mit den definierten Endpunkten aufzuzeigen und es erfolgte eine Evaluation der dichotomen NSE-Spiegelwerte hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit im Vergleich zu einem verbreiteten klinischen Hämatomprogressionsmodell (Brain-Score).

**Ergebnisse:** Im Median wurde die serologische NSE-Konzentration nach 16 Stunden IQR(10-22) gemessen und war in 48 % (95/201) über den Normbereich erhöht. Patienten mit erhöhten NSE-Werten zeigten signifikant größere Blutungsvolumina (Blutungsvolumen  $20.0\text{cm}^3$  vs.  $13.0\text{cm}^3$ ;  $p=0,02$ ), waren bei Vorstellung klinisch schwerer betroffen (NIHSS bei Aufnahme 20 vs. 17;  $p=0,02$ ), hatten jedoch eine Tendenz zu einer selteneren Hämatomprogression (11 % vs. 18 %;  $p=0.1$ ) und waren über eine Stunde später nach Symptombeginn im Krankenhaus vorstellig ( $p<0.1$ ). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten NSE-Werten und dem funktionellen Zustand nach drei und nach zwölf Monaten ergab sich nicht (alle  $p$ -Werte  $>0.1$ ). Eine unabhängige Assoziation mit einer Hämatomprogression zeigte sich für normwertige NSE-Serumkonzentration (odds-ratio: 2.7, 95 %CI(1.0-7.4);  $p=0.05$ ). Durch die Hinzunahme der NSE-Serumkonzentration in Prognosemodelle zur Vorhersage einer Hämatomprogression, kann insbesondere für Patienten im unklaren Zeitfenster die Risikoprädiktion signifikant verbessert werden (AUC 0.67, 95 %CI(0.56-0.79) auf AUC 0.72, 95 %CI(0.61-0.84);  $p<0.01$ ).

**Schlussfolgerungen:** Bestätigend zu Patienten mit ischämischem Schlaganfall ergab sich für erhöhte NSE-Serumkonzentrationen eine Assoziation mit größeren ICB-Volumen, jedoch ohne signifikanten Einfluss auf den funktionellen Outcome. Klinisch bedeutsame Resultate zeigten sich bei Patienten mit normwertiger NSE-Serumkonzentration. Dies könnte möglicherweise ein Befund sein, der die hyper-akut Phase einer ICB widerspiegelt und Patienten mit erhöhtem Nachblutungsrisiko identifiziert, die im unklaren Zeitfenster vorstellig wurden. Prospektive Studien mit verfügbaren NSE-Point-of-Care Testverfahren erscheinen hier indiziert.

## Poster

### Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose I

P 99

#### Ein CLIPPERS-Patient mit überwiegend supratentorieller Beteiligung und Vaskulitis-ähnlichen Befunden in der Autopsie

Erik Ellwardt<sup>1</sup>, Frank Birklein<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) ist eine autoimmune entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, unklarer Genese. Es befällt überwiegend Hirnstammstrukturen und führt zu Gangstörung und Okulomotorikstörungen. Es spricht gut auf eine Kortisonbehandlung an und hat dann generell eine gute Prognose.

**Ziele:** Wir berichten hier von einem 57-jährigen männlichen Patienten, der sich mit einer Gangataxie und Okulomotorikstörungen vorstellte und der nach cMRT und Liquordiagnostik als CLIPPERS diagnostiziert wurde. Auffällig war außerdem eine ausgeprägte und ebenso akut aufgetretene Angststörung. Nach der entsprechenden Anbehandlung mit Kortison und Methotrexat im Verlauf, kam es zu einer fulminanten Lungenembolie, an der der Patient verstarb. Es erfolgte eine Autopsie des Patienten.

**Fragestellung:** Es sollte geklärt werden, welche Strukturen des ZNS von der Entzündung betroffen waren und inwiefern es sich wirklich um ein CLIPPERS in den histologischen Präparaten handelt.

**Methoden:** Fallbericht mit Autopsie.

**Ergebnisse:** Schon in den cMRT-Darstellungen hatten sich ungewöhnlicher Weise hyperintense T2-Läsionen v. a. auch in beiden Großhirnhemisphären gezeigt. Insgesamt waren alle Läsionen auf Kortison gut rückläufig und konnten in der Kontroll cMRT nicht mehr dargestellt werden. Die Hirnbiopsie hatte einen typischen T-Zell dominanten perivaskulären Entzündungsprozess im Bereich des Marklagers des Temporallappens ohne Hinweis für eine transmurale Inflammation ergeben. Leider besserten sich die Symptome des Patienten nicht und er verstarb im Verlauf plötzlich an einer fulminanten Lungenembolie nach Beinvenenthrombose. Die Autopsie ergab entzündliche T- und B-Zell-Infiltrationen an allen untersuchten Regionen (Thorakalmark, Zervikalmark, Medulla oblongata, Putamen, Commissura anterior, links frontal periventrikulär, okzipitaler Kortex, Kleinhirn) des ZNS mit perivaskulären aber nun auch teilweise deutlichen transmuralen Vaskulitis-ähnlichen Komponenten. In allen Regionen konnte eine Myelin- und Axondegeneration objektiviert werden.

**Schlussfolgerungen:** Trotz der histopathologischen Befunde gehen wir bei unserem Patienten zumindest von einem CLIPPERS ähnlichem Krankheitsbild als Ursache aus. Denn sowohl die klinischen und histologischen als auch teilweise die MR-tomographischen Befunde sprechen dafür. Zu diskutieren ist aber, inwiefern das Auftreten der entzündlichen Infiltrate auf den Hirnstamm und das Kleinhirn generell beschränkt ist, da sich bereits in der Literatur Fälle finden lassen, die eine generalisierte Entzündung nahelegen. Es wurde bereits versucht, diagnostische Kriterien für CLIPPERS zu etablieren (Tobin et al., Brain, 2017). In diesen wird aber u. a. eine überwiegende perivaskuläre Entzündung ohne Myelinverlust gefordert, was bei unserem Patienten nicht der Fall war. Insofern ist zu diskutieren, inwiefern das eigentliche CLIPPERS nicht eine Erkrankung eines größeren Krankheitskomplexes darstellt, welches prinzipiell alle Hirnregionen befallen kann und variabel sowohl perivaskuläre als transmurale Immuzellinfiltrationen enthalten kann, ohne jedoch die diagnostischen Kriterien einer Vaskulitis zu erfüllen.

P 270

## Antikörpervermittelte Enzephalitis (LGI1-Antikörper) als Ursache kognitiver Einschränkungen sowie faziobrachialer dystoner Anfälle

Marc Weihrauch<sup>1</sup>, Patrik Schwarzer<sup>1</sup>, Rafal Gorbaczewski<sup>1</sup>, Jens Metrikat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Wir berichten über den Fall einer LGI1-Antikörper-vermittelten Enzephalitis bei einem 80-jährigen männlichen Patienten.

Der Patient wurde unserer Klinik unter Verdacht einer cervicalen Spinalkanalstenose zugewiesen, eine solche war aufgrund einer zunehmenden Verschlechterung der Mobilität mit rezidivierenden Stürzen vermutet worden. In der klinisch-neurologischen Untersuchung imponierte zunächst vordergründig nur ein spastisch ataktisches Gangbild. Bildgebend zeigte sich tatsächlich eine cervicale Spinalkanalstenose, eine Myelopathie war hingegen nicht nachweisbar. Eine operative Versorgung wurde zunächst geplant, konnte dann aber allerdings aufgrund einer neu begonnenen Thrombozytenaggregationshemmung nicht erfolgen; Grund für den Therapiebeginn war eine Phase von verminderter Kontaktfähigkeit und verzögerter Sprachproduktion, welche zunächst als mögliche transiente Ischämie gewertet wurde.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer deutlichen Immobilisierung des Patienten mit starker Antriebsstörung, immer wieder Phasen einer verminderten Kontaktfähigkeit und deutlich kognitiven Einschränkungen. Zunächst unbeobachtet und nur fremdanamnestic beschrieben, später dann zunehmend häufiger auftretend und ärztlich gesichert, traten motorische Entäußerungen vor allen am linken Arm auf, später auch im Gesicht. Diese Entäußerungen traten mit zunehmender Frequenz auf und waren auch durch eine zwischenzeitlich begonnene antikonvulsive Therapie in ihrer Häufigkeit nicht wesentlich zu beeinflussen.

In der nachfolgenden Bildgebung des Neurocraniums mittels MRT zeigten sich bis auf vaskuloenzephalopathische Veränderungen keine relevanten pathologischen Befunde, Liquorchemisch war bei einer normalen Zellzahl nur eine diskrete Eiweißerhöhung (582 mg/l) auffällig. In der erweiterten Liquordiagnostik waren dann jedoch LGI1-Antikörper im Serum und Liquor nachweisbar.

Damit war die Diagnose einer LGI1-Antikörper-vermittelten Enzephalitis mit faziobrachialen dystonen Anfällen zu stellen. In der weiteren Diagnostik ergab sich dabei kein Hinweis auf eine paraneoplastische Genese, im erneut durchgeführten MRT des Neurocraniums zeigte sich dann auch eine flau Signalsteigerung im mesialen Temporallappen auf der rechten Seite.

Auf eine Hochdosiscortisontherapie sprach der Patient klinisch nicht gut an, außerdem kam es zu einer Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechselsituation. Auch eine Plasmapherese führte zu keiner nachhaltigen Verbesserung der Symptomatik, ebenso blieb eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen erfolglos.

Wir entschlossen uns daher für Einleitung einer Therapie mit Rituximab. Die Therapie wurde gut vertragen und führte erfreulicherweise zu einer schnellen und auch anhaltenden Besserung der Symptomatik. Nachdem zwischenzeitlich eine Bettlägerigkeit mit erheblichem Pflegeaufwand bestand, wurde der Patient im Verlauf zunehmend mobil, auch die kognitiven Defizite besserten sich erheblich. Faziobrachiale dystone Anfälle traten zwar weiterhin auf, allerdings in deutlich geringerer Frequenz.

Mit diesem Fallbericht möchten wir auf die Notwendigkeit einer sorgsamem Differenzialdiagnostik bei kognitiven Verschlechterungen auch bei älteren Patienten hinweisen. Treten neben kognitiven Verschlechterungen auch Anfälle auf, so ist immer auch an eine Enzephalitis zu denken. Dabei ist das Auftreten von faziobrachialen dystonen Anfällen typisch für eine LGI1-Antikörper-vermittelte Enzephalitis.

P 291

## Eine besondere Form der Meningoenzephalomyelitis (GFAP-Astrozytopathie)

Rainer Schimana<sup>1</sup>, Oliver Neuhaus<sup>1</sup>, Peter Hülser<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SRH-Kliniken Sigmaringen, Neurologie, Sigmaringen, Deutschland; <sup>2</sup>Waldburg-Zeill Akutkliniken, Klinik für Neurologie Fachkliniken Wangen, Wangen, Deutschland

**Hintergrund:** Eine 61-jährige Patientin wurde uns von einem peripheren Krankenhaus auf die Neurologie zuverlegt mit der Diagnose virale Meningoenzephalitis. Dort im Liquor Zellzahl 86 ohne Erregernachweis. Aufnahmegrund AZ-Verschlechterung, Unterbauchschmerzen, rezidivierend erhöhte Temperaturen bis zu 39 Grad. Trotz 2-fach Antibiose keine Besserung; Patientin wurde somnolent, verwirrt und entwickelte Paraparese sowie eine respiratorische Insuffizienz. Die Patientin musste auf die Intensivstation verlegt und intubiert werden.

**Ziele:** Anhand des Krankheitsverlaufes die verschiedenen Differenzialdiagnosen darzustellen.

**Fragestellung:** Handelt es sich hier um eine virale Enzephalitis DD: Meningoenzephalitis DD: Meningoenzephalomyelitis DD: Multiple Sklerose DD: Neuromyelitis optica spectrum disease DD: Enzephalitis mit Critical illness Polyneuropathie

**Methoden:** alle gängigen Methoden in der Neurologie und internen Medizin

### Ergebnisse:

CT-Thorax: Atelektase linker Lungenlappen

Liquor: 473 Zellen, Eiweiß 1716 mg/l, Lactat 4,4 mmol/l Glucose 65mg/dl Reiberschema: schwere Schrankenstörung, keine Oligoklonale Banden

Meningitischnelltest (PCR) negativ, kein Hinweis für eine akute HSV bzw. VZV oder Neuroborreliose, FSME Infektion in der Antikörperkonstellation,

Liquor 2 Monate später: 13 Zellen Eiweiß 487 mg/l

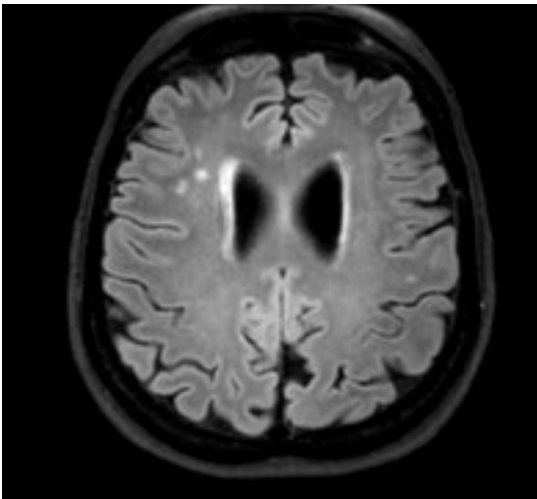
Labor initial : CRP 40 mg/dl, keine Leukozytose Nierenwerte normal

Paraneoplastische AK: Yo grenzwertig positiv; Aquaporin Antikörper negativ

EEG: schwere Allgemeinveränderung ohne eindeutigen Herdbefund keine EPSP.

VEP: P100 bds. 126ms

SEP: N. medianus und N. tibialis bds. pathologisch



MRT Schädel: paraventriculäre Marklagergliosen ohne Diffusionsstörungen und KM enhancement (Abb. 1)





MRT HWS: kurzstreckige und bandförmige Hyperintensitäten in den T2 gew. Aufnahmen (Abb.2)

NLG: N. peronäus re: keine Potenziale ableitbar, links distal 0,3 mV

EMG : M. tibialis ant.: in Ruhe vereinzelte Fibrillationen

Gynäkologisches Konsil: Ausschluss Neoplasie

Neurologischer Verlauf: nach Dilatationstracheotomie, Pat. wach, schlaffe Tetraparese mit angedeutetem Babinski bds. MER abgeschwächt insgesamt, sensibles Niveau ab Th12

Verlegung in die Phase B-Rehabilitation; weiterhin beatmungspflichtig. Auffallend dort eine ausgeprägte zentrale Hyperventilation mit teilkompensierter Alkalose

Nach 4 Wochen Beendigung der maschinellen Unterstützung der Atmung.

Besserung der Tetraparese insbesondere der Arme aber Beine nach wie vor plegisch.

Laborchemische Reevaluierung GFAP-Ak (Glial Fibrillary Acidic Protein) positiv. NMDA –AK negativ

Therapie: Initial mit Aciclovir und Ceftriaxon und erweiterte Antibiose

Die Patientin erhielt danach 2 Steroidpulstherapien, die zu einer Besserung der Paresen führten.

Weiterführung der Rehabilitation; Patientin aktuell immer noch rollstuhlpflichtig.

**Schlussfolgerungen:** Die Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Astrozytopathie wird als ein neues Krankheitsbild beschrieben; eine besondere Form einer Meningoenzephalitis, die steroidresponsiv ist. Typische klinische Symptome sind Kopfschmerzen, eine subakute Enzephalopathie, Papilitis, Myelitis posturaler Tremor und eine cerebelläre Ataxie. Neoplasien wurden beschrieben in ca 38 %. Bei der Patientin fanden wir aktuell keine Neoplasie; aber ein Nebennierenadenom. Neurologische Besserungen werden unter einer Cortisonpulstherapie beschrieben; es besteht aber die Tendenz zu einem schubförmigen Verlauf ohne eine immunsuppressive Therapie. In ca .93 % geht die Krankheit mit einem entzündlichen Liquour einher. Das MRT des Schädels zeigt in 75 % T2 abnormalitäten in der periventriculären weissen Substanz.

Das spinale MRT zeigt 71 % T2 Hyperintensitäten mit Zeichen einer Myelopathie. Die Bedeutung des GFAP-AK wird diskutiert.

P 304

## Anti-Hu-Antikörper-assoziierte Enzephalitis als Form eines paraneoplastischen Syndroms eines Adenokarzinoms der Lunge

Naman Zala<sup>1</sup>, Sebastian Deeg<sup>1</sup>, Pawel Kermer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch gGmbH, Neurologie, Sande, Deutschland

**Hintergrund:** Die paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE) ist ein seltenes Syndrom, das durch Gedächtnisstörungen, hypothalamische Dysfunktion und Anfälle gekennzeichnet ist.

In Fällen, die durch einen Malignom verursacht werden, ist eine multimodale Tumorbehandlung der primäre Therapieansatz.

Krebszellen können Hu-Proteine produzieren, die normalerweise nur in körpereigenen Neuronen vorkommen. Mit diesen Hu-Proteinen erzeugt der Körper eine Immunreaktion. Diese Reaktion umfasst T-Zellen, die dann Nervengewebe angreifen. Hu-Proteine kommen in fast allen kleinzelligen Lungenkarzinomen, 70 Prozent der Neuroblastome und einem kleinen Prozentsatz anderer Tumoren vor.

**Ziele:** Wir stellen einen Fall eines 58-jährigen Patienten vor, der wegen plötzlich auftretender Amnesie, Apathie und Desorientierung in unser Krankenhaus verlegt wurde. Bei dem Patienten wurde 14 Monate zuvor ein pulmonales Adenokarzinom Stadium T2N3M1a diagnostiziert. Trotz einer 12-monatigen Therapie mit Afatinib gefolgt von 4 Zyklen Chemotherapie mit Vinorelbin / Cisplatin wies der Tumor einen Progress mit ossärer Metastasierung auf. Er wurde daraufhin seit 2 Wochen mit Nivolumab behandelt.

Die ergänzende MRT-Kopf zeigte diffuse Signalalterationen in den medialen Temporallappen, Basalganglien und Leptomeningen beidseits, die auf eine Enzephalitis hindeuten. Eine Liquor- und Serumanalyse zeigte ein positives Ergebnis für Anti-Hu-Antikörper. Damit präsentieren wir einen Fall einer Anti-Hu-Antikörper-assoziierten Enzephalitis als Form eines paraneoplastischen Syndroms eines pulmonalen Adenokarzinoms.

**Fragestellung:** Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit autoimmuner limbischer Enzephalitis auf eine spezifische Therapie ansprechen. Unter den verschiedenen Neoplasmen, die eine mit Anti-Hu-Antikörpern assoziierte paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE) verursachen, ist der kleinzellige Lungenkrebs die am häufigsten berichtete Ätiologie. Bisher gibt es keine Fallberichte eines Anti-Hu-Antikörper-assoziierten limbischen Enzephalitis im Falle eines pulmonalen Adenokarzinoms. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit erwogen werden, dass die Therapie mit Nivolumab den Beginn der PLE auslöst. In allen klinischen Studien mit 8490 Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, wurde bei weniger als 1 % der Patienten eine Enzephalitis festgestellt. Eine tödliche limbische Enzephalitis trat nur bei einem Patienten auf.

**Methoden:** Die weitere Therapie mit Nivolumab wurde abgebrochen. Zunächst wurde eine Behandlung mit hochdosiertem Methylprednisolon über einen Zeitraum von 5 Tagen begonnen. Gleichzeitig erkrankte der Patient an einer schweren Pneumonie. Aufgrund des sich ständig verschlechternden Zustands des Patienten wurden eine nichtinvasive Beatmung sowie eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen.

**Ergebnisse:** Der Zustand des Patienten verschlechterte sich trotz der immunsuppressiven und antimikrobiellen Therapie weiter. Eine geplante Immunadsorption konnte nicht mehr umgesetzt werden. 13 Tagen nach Aufnahme in unser Krankenhaus verstarb der Patient.

**Schlussfolgerungen:** PLE ist am häufigsten mit Lungenkrebs assoziiert (50 %), wobei 80 % der Fälle SCLC sind. Interessanterweise war unser Patient von einem reinen Adenokarzinom der Lunge betroffen.

Eine Hyperintensität in der MRT wird typischerweise bei T2-gewichteten Bildern im Temporallappen (60-80 %) und den limbischen mesialen Cortexstrukturen beobachtet. Der Liquor weist bei 80 % der Patienten Entzündungsmerkmale auf.

Paraneoplastische Antikörper werden in 60 % der PLE-Fälle nachgewiesen. Anti-Hu und -ANNA-3 sind vorwiegend mit SCLC (94 %), Anti-Ma2 / Anti-Ta bei Hodenkrebs und Anti-CV2 / CRMP5 mit Lymphom oder SCLC assoziiert.

In unserem Fall wurden typische neurologische Merkmale und MRT-Veränderungen gezeigt, die mit einer PLE mit nachweisbaren Anti-Hu-Antikörpern übereinstimmen. Zu beachten war das atypische schnelle Fortschreiten der Erkrankung, das zu Begleitkomplikationen und schließlich zum Tod innerhalb von 2 Wochen führte.

P 339

## Akuter Querschnitt mit granulozytärem Liquorzellbild als deutliche Exazerbation einer langjährig bekannten Multiplen Sklerose nach Therapieumstellung auf Fingolimod – Problem der Therapie, akute eitrige Myelitis oder falsche Diagnose?

Manuela Sipli<sup>1</sup>, Bert Winkler<sup>1</sup>, Susanne Tomkovic<sup>1</sup><sup>1</sup>Paracelsus-Klinik Zwickau, Neurologie, Zwickau, Deutschland

**Hintergrund:** Die Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose beruht neben klinischen und radiologischen Kriterien auch auf dem Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen. Ziel ist eine möglichst zeitige Therapie. Die Aussagekraft einer Differenzialdiagnostik kann zu diesem Zeitpunkt aber limitiert sein. Daher ist auch im Verlauf, insbesondere bei untypischer Befundlage oder Krankheitsentwicklung, eine kritische Reevaluation der gestellten Diagnose essentiell vor allem vor Therapieumstellung/-eskalation.

**Ziele:** Beispielhaft soll der Fall einer 48-jährigen Patientin mit vordiagnostizierter Multipler Sklerose (ED 2010) und aktuell schnell progredientem inkomplettem Querschnittssyndrom sub Th8 nach Umstellung der schubprophylaktischen Therapie auf Fingolimod vor 4 Monaten dargestellt werden.

**Fragestellung:** Fallbericht

**Methoden:** Aufgrund erheblicher Auffälligkeiten in der Anamnese wurde 9 Jahre nach Diagnosestellung der Multiplen Sklerose nochmalig eine intensive klinische, elektrophysiologische, bildgebende und liquor-/laborchemische Diagnostik realisiert.

**Ergebnisse:** Die Erstvorstellung der Patientin in unserer Klinik erfolgte 01/2019 aufgrund einer schnell progredienten Symptomatik eines inkompletten sensomotorischen Querschnittssyndromes sub Th 8. Lt. Pat. wären initial nach dem Schneeschippen Rückenschmerzen im Bereich der BWS aufgetreten. Anamnestisch ergab sich 2002 ein Visusverlust links (als Optikusneuritis bei Borreliose behandelt, unter Kortison partiell regredient), 2010 Optikusneuritis links (Diagnose CIS bei kleiner Gliose im cMRT, positiven OKB und Liquorpleozytose, Therapie mit Kortison, Einstellung auf  $\beta$ -Interferon), 08/2018 Optikusneuritis links, Nachweis frischer Läsionen im cMRT. Nach erneuter Kortisonstoßtherapie (zunächst 3x 1g, dann 5 x 2 g) wurde 09/2018 unter der Diagnose hochaktive MS eine Umstellung der schubprophylaktischen Therapie auf Fingolimod vorgenommen. 10/2018 erneute Optikusneuritis links mit wiederum Kortisonstoß (5x1g, bei fehlender Besserung 11/2018 5 x 2g). Bei ausbleibendem Effekt wurde Therapie 12/2018 auf eine Plasmapherese eskaliert, bei auftretender Urtikaria konnten nur 4 Zyklen realisiert werden, eine Befundbesserung ergab sich nicht.

Im Rahmen der jetzt unsererseits durchgeführten Diagnostik zeigte sich im cMRT eine deutliche Befundprogredienz (flächige Demyelinisierungen Marklager bds., zerebellär rechts, pontin links). Ein MRT der spinalen Achse erbrachte ein langstreckiges KM-Enhancement des Myelons Höhe Th7-11. Die elektrophysiologische Diagnostik ergab pathologische VEP links > rechts, eine schwere sensible Leitungsfunktionsstörung bds. und eine schwerwiegende Pyramidenbahnläsion bds. Liquordiagnostisch war eine deutliche Pleozytose auffällig (ZZ 371Mpt/l, überwiegend granulozytär, OKB/MRZ-Reaktion negativ, kein Erregernachweis). Im Verlauf waren Aquaporin-4-Antikörper nachweisbar. Erhöht waren auch ANA-Titer und sIL2R i.L.

In Zusammenschau genannter Befunde waren die Diagnosekriterien einer Neuromyelitis optica erfüllt. Nach unzureichendem Ansprechen auf o.g. Therapiemaßnahmen erfolgte nach initialer Kortisongabe (zunächst mit Aciclovir und Rocphin) in fünf Zyklen eine Immunadsorption, unter der es zur langsamen partiellen Symptomregredienz kam mit diskreter Verbesserung der VEP rechts, der Beinparese rechts sowie deutlich regredienter Hypästhesie desselben. Nachfolgend wurde eine immunsuppressive Dauertherapie mit Rituximab initiiert. Bei Wiedervorstellung aus der neurologischen Frührehabilitation zwei Wochen später zur erneuten Rituximabinfusion zeigte die Patientin eine deutlich regrediente Symptomatik (Kraftgrad rechtes Bein 4/5, links 1-3/5).

**Schlussfolgerungen:** Auch bei langjähriger MS-Diagnose sollte bei Auffälligkeiten im Krankheitsverlauf oder vor geplanter Umstellung der schubprophylaktischen Therapie die Diagnose erneut kritisch hinterfragt werden und differenzialdiagnostisch v. a. auch an eine NMOSD gedacht werden.

P 427

## Autoimmune encephalomyelitis associated with GAD-antibodies: epidemiology, clinical syndromes and therapy response – a study from the GENERATE network

Marie Madlener<sup>1</sup>, Kathrin Doppler<sup>2</sup>, Alexander Finke<sup>3</sup>, Christian Geis<sup>4</sup>, Stefan T. Gerner<sup>5</sup>, Susann Grote<sup>1</sup>, Christoph Kellinghaus<sup>6</sup>, Andrea Kraft<sup>7</sup>, Jan Lewerenz<sup>8</sup>, Andreas Linsa<sup>9</sup>, Til Menge<sup>10</sup>, Asterios Paliantonis<sup>11</sup>, Harald Prüß<sup>12</sup>, Marius Ringelstein<sup>13</sup>, Ingo Schirotzek<sup>14</sup>, Christine Strippel<sup>15</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>16</sup>, Marie Süße<sup>17</sup>, Simone C. Tauber<sup>18</sup>, Franziska Thaler<sup>19</sup>, Florian Then Bergh<sup>20</sup>, Christian Urbaneck<sup>21</sup>, Klaus-Peter Wandinger<sup>22,23</sup>, Sigrid Wöpking<sup>24</sup>, Gereon R. Fink<sup>1,25</sup>, Frank Leypoldt<sup>23,26</sup>, Nico Melzer<sup>15</sup>, Michael P. Malter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Köln, Deutschland;

<sup>2</sup>Department of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Deutschland; <sup>3</sup>Department of Neurology, Hospital Lüneburg, Lüneburg, Deutschland; <sup>4</sup>Hans-Berger Department of Neurology, University Hospital Jena, Jena, Deutschland;

<sup>5</sup>Department of Neurology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>6</sup>Department of Neurology, Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; <sup>7</sup>Department of Neurology, Martha-Maria Hospital Halle, Halle, Deutschland;

<sup>8</sup>Department of Neurology, Ulm University, Ulm, Deutschland; <sup>9</sup>Department of Neurology, Carl-Thiem Klinikum Cottbus, Cottbus, Deutschland; <sup>10</sup>Department of Neurology, LVR-Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>11</sup>Department of Neurology, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen, Essen, Deutschland; <sup>12</sup>Department of Neurology and Experimental Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>13</sup>Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>14</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Justus Liebig University Giessen, Gießen, Deutschland; <sup>15</sup>Department of Neurology, University Hospital Muenster, Münster, Deutschland; <sup>16</sup>Department of Neurology, University Hospital Hannover, Hannover, Deutschland; <sup>17</sup>Department of Neurology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Deutschland; <sup>18</sup>Department of Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland; <sup>19</sup>Department of Clinical Neuroimmunology, University of Munich, München, Deutschland; <sup>20</sup>Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>21</sup>Department of Neurology, Hospital Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland; <sup>22</sup>Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>23</sup>Institute of Clinical Chemistry, University Hospital of Schleswig-Holstein, Schleswig-Holstein, Deutschland; <sup>24</sup>Department of Neurology, University Hospital, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; <sup>25</sup>Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre Jülich, Jülich, Deutschland; <sup>26</sup>Department of Neurology, Christian-Albrechts-University Kiel, Kiel, Deutschland

**Background:** GAD antibodies are considered to be markers of autoimmune encephalomyelitis (GAD-AIME). The clinical spectrum associated with GAD antibodies ranges from cerebellar ataxia, limbic encephalitis, diffuse encephalitis to stiff-person-syndrome. In the German Network for Research on Autoimmune Encephalitis - GENERATE they are the third most frequently detected antibodies.

**Aims:** The first aim of the study was a systematic characterization of patients with GAD-AIME included in GENERATE, concerning their epidemiological and clinical characteristics in all syndromes and within the various clinical syndromes. Second, we analysed whether there are specific differences between the syndromic subgroups regarding age at onset, gender, presence of comorbid diabetes mellitus type 1, or other autoimmune diseases, detection of a tumor, cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis, unmatched oligoclonal bands in the CSF, and antibody detection in the CSF.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of all patients with GAD-AIME included in GENERATE, a prospective multicentric database for people with AIME in Germany.

**Results:** We identified 100 patients labelled as GAD-AIME from the database. After reviewing their charts, fifty-five patients had to be excluded because they finally did not match the inclusion criteria for GAD-AIME. From the remaining GAD-AIME group (N=45), clinical syndromes were (in ranking order) limbic encephalitis (N=18), cerebellitis (N=10), diffuse encephalitis (N=9), and stiff-person-syndrome (N=8). Patients with GAD-AIME had a median age at onset of 56 years (range: 27-88) and were predominantly female (N=36, 80%). In only one patient a tumor (gallbladder cancer) was detected.

After reviewing the above-mentioned characteristics, we found, that the syndromic subgroups differed only in the presence of CSF pleocytosis (P=0.01) and detection rate of antibodies in CSF (P=0.008). Whereas CSF pleocytosis was uncommon (18%) in the whole population, it was detected in 44% of patients with diffuse encephalitis. Rate of detected antibodies in CSF was low for stiff-person-syndrome, moderate for limbic encephalitis (60%) and high for both diffuse encephalitis (89%) and cerebellitis (100%).

**Conclusion:** Patients with GAD-AIME are predominantly middle-aged women presenting with limbic encephalitis. In contrast, a paraneoplastic GAD-AIME constitutes a rare entity. The syndromic subgroups did not differ in their epidemiological characteristics at large. Response to various therapeutic interventions will be explored subsequently.

P 440

## Dramatischer Rebound einer latenten NMOSD nach Absetzen von Belimumab

Christoph Schroeder<sup>1</sup>, Daniel Richter<sup>1</sup>, Miriam Fels<sup>1</sup>, Kathrin Keßel<sup>2</sup>, Carsten Lukas<sup>2</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Ilya Ayzenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Radiologie, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) können mit einer Vielfalt an unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet sein. Am häufigsten bekannt sind Assoziationen zum Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis und systemischen Lupus erythematoses (SLE). Genetische Untersuchungen zeigten zuletzt einen engen Zusammenhang zwischen der NMOSD und dem SLE. Bei beiden Erkrankungen spielen Autoantikörper eine zentrale pathogenetische Rolle. Die Überexpression des B-Zell aktivierenden Faktors (BAFF) ist sowohl für den SLE als auch für die Aquaporin-4-AK positive NMOSD charakteristisch. Für den SLE ist Belimumab, ein anti-BAFF monoklonaler Antikörper, seit 2012 als Zusatztherapie zugelassen. Bis dato sind in der Literatur keine NMOSD-Fälle unter Belimumab-Therapie bekannt.

**Ziele:** Wir beschreiben erstmalig in der Literatur eine fulminante Reaktivierung einer latenten Aquaporin-4-AK positiven NMOSD nach Absetzen von Belimumab bei Patientin mit Lupus erythematoses.

**Ergebnisse:** Wir berichten über eine 57-jährige Patientin, bei der 1988 im Alter von 26 Jahren v. a. eine Multiple Sklerose (OKB negativ) mit Erstsymptom einer Retrobulbärneuritis gestellt wurde. Zwischen 1988 und 2009 bestand insgesamt ein benigner Spontanverlauf mit 2 milden Schüben und kompletter Remission unter Kortisonpuls-Therapie. 2009 wurde bei im Vordergrund stehender Gelenkbeteiligung ein systemischer Lupus erythematoses entsprechend der ACR-Kriterien (nicht-erosive Arthritis, kutane Beteiligung, positive Anti-ds-DNA-AK, positiver ANA-Titer, positive Anti-Ro- und Anti-Phospholipid-Antikörper) diagnostiziert. Von rheumatologischer Seite wurden mehrere Therapieoptionen (Hydroxychloroquin, Methotrexat, Azathioprin als Monotherapie sowie in Kombination mit Prednisolon) mit nur mäßigem bzw. instabilem Effekt durchgeführt. 2016 kam es einmalig zu einem erneuten Schubereignis mit Hirnstammsymptomatik (Doppelbilder und Gangataxie). Im Februar 2018 wurde die Patientin aufgrund einer Krankheitsprogression des SLE auf Belimumab umgestellt (10mg/kg alle 4 Wochen).

Aufgrund gehäufter Infekte wurde diese Therapie nach 5 Monaten auf Wunsch der Patientin beendet. Ca. 8 Wochen nach Therapieende fiel die Patientin mit einer hochgradigen linksseitigen Hemiparese, Fallneigung und Übelkeit auf (EDSS von 5,0 in der Akutphase). MR-tomographisch zeigten sich mehrere tumefaktive KM-aufnehmende zerebrale Läsionen. Bei einem außergewöhnlich hohen AQP4-Ak Titer (1:32.000 CBA, Euroimmun) wurde die Erstdiagnose einer NMOSD gestellt. Trotz rascher hochdosierter Kortisonpuls-Therapie (1 Woche nach Symptombeginn) kombiniert mit Apherese-Therapie (2,5 Wochen nach Symptombeginn, 3xPE, 2xIA) ist es zu einer nur inkompletten klinischen Besserung gekommen mit Bildung von größeren porenzephalischen zystischen Läsionen im Bereich des Corpus callosums, der Corona radiata, sowie der Capsula interna. In den letzten 9 Monaten zeigte sich ein komplett stabiler Krankheitsverlauf unter Rituximab-Therapie.

### Schlussfolgerungen:

1. Eine frühe AQP4-AK Testung bei Patienten mit Lupus erythematoses und Zeichen einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung ist von einer hohen klinischen Relevanz.
2. Absetzen von Belimumab kann nicht nur zur Progression des SLE, sondern auch einem fulminanten Rebound der komorbiden NMOSD führen.
3. Aufgrund von oft aggressivem Verlauf der NMOSD-Schübe ist eine zeitnahe Neueinstellung auf eine alternative Immuntherapie (z. B. Rituximab unter vorübergehendem Kortison-Schutz) bei Patienten mit SLE und komorbider NMOSD dringend empfehlenswert.

P 569

## Akute Fußheberparese – Erstmanifestation einer Granulomatose mit Polyangiitis

Hans-Werner Rausch<sup>1</sup>, Philipp Eisele<sup>1</sup>, David Reuss<sup>2</sup>, Bernhard Krämer<sup>3</sup>, Jan Leipe<sup>3</sup>, Michael Platten<sup>1</sup>, Lucas Schirmer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mannheim, Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Neuropathologie, Medizinische Fakultät Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Mannheim, V. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

**Hintergrund:** Die akute Fußheberparese stellt in der neurologischen Versorgung ein häufiges Symptom dar. Dennoch besteht ein breites Spektrum von teilweise seltenen Ursachen mit weitreichenden prognostischen und therapeutischen Implikationen. Wir berichten über den Fall eines Patienten mit akuter Fußheberparese als Erstmanifestation einer Granulomatose mit Polyangiitis und rapider klinischer Progression.

**Fallbeschreibung:** Ein 79-jähriger Patient wurde uns zur weiteren diagnostischen Abklärung vorgestellt bei fehlender klinischer Besserung nach operativer Dekompression im Bereich von LWK 4/5, durchgeführt unter dem Verdacht einer durch eine lumbale Spinalkanalstenose-bedingten akuten Fußheberparese rechts. Postoperativ entwickelte der Patient zusätzlich eine akute Sensibilitätsstörung der linken Hand mit begleitender Feinmotorikstörung und rezidivierende nächtliche Fieberschüben bis 39°C. Die weitere Untersuchung ergab abgeschwächte bis nicht auslösbare Muskelreflexe an den unteren Extremitäten sowie eine bimalleoläre Pallanästhesie. Klinisch zeigte sich zusammenfassend das Bild einer Schwerpunktneuropathie mit Beteiligung des linksseitigen N. ulnaris und des rechtsseitigen N. peroneus, elektrophysiologisch einer sensomotorischen axonal betonten Polyneuropathie entsprechend. Unter Berücksichtigung der neurophysiologischen Befunde und der subakuten Entwicklung einer Schwerpunktneuropathie mit rezidivierendem Fieber ohne Nachweis eines Infektfokus sowie hochpositiver Antikörper gegen Proteinase-3 103 U/l (cANCA: 1:320) ergab sich der Verdacht auf eine Granulomatose mit Polyangiitis. Laborchemisch zeigte sich erst zwei Wochen nach neurophysiologischer Diagnosestellung ein Anstieg der Nierenretentionsparameter im Sinne einer wahrscheinlichen Nierenbeteiligung. Eine biopsische Sicherung der Verdachtsdiagnose war bezüglich der Niere nicht möglich (Ablehnung Nierenbiopsie seitens Patient) und aus der Nasenschleimhaut (bei allgemein geringer Sensitivität und zudem wenig suggestivem Inspektionsbefund) negativ. Allerdings zeigte sich in der ergänzenden Biopsie des N. suralis das passende Bild einer vaskulitischen Neuropathie mit Dominanz eines CD4-T-Zellinfiltrats und Nachweis zahlreicher Histiozyten bei ausgeprägter axonaler Schädigung und einer fraglichen Riesenzelle. Zur Remissionsinduktion erfolgten eine hochdosierte Glukokortikoid-Stoßtherapie mit kumulativ 5000 mg Methylprednisolon sowie 2 Zyklen Rituximab 1000 mg. Die Nierenretentionsparameter zeigten sich unter Therapie rasch regredient, sodass eine Glomerulonephritis bei zudem Nachweis eines nephritischen Sediments, als zweite Organmanifestation, retrospektiv hochwahrscheinlich ist.

**Diskussion:** Das häufige Symptom einer Fußheberparese stellt in diesem Fall die seltene Erstmanifestation einer relativ rasch verlaufenden und sich systemisch manifestierenden Granulomatose mit Polyangiitis dar. Der Fall veranschaulicht den Stellenwert der neurologischen Differenzialdiagnostik bei der primären Diagnosestellung einer vaskulitischen Systemerkrankung mit weitreichenden therapeutischen (intensive Induktionstherapie/remissionserhaltende Therapie) und prognostischen (ungünstigeres Outcome bei Neuropathie) Auswirkungen.

P 582

## Fulminante lebensbedrohliche anti-AMPA und anti-NMDA-Autoimmunzerebellitis bei einer jungen Frau mit Teratom: Nicht aufgeben – Überleben und Selbstständigkeit sind das Ziel!

Katharina Sandner<sup>1</sup>, Ingo Sagoschen<sup>2</sup>, Frank Birklein<sup>1</sup>, Thomas Münzel<sup>2</sup>, Frauke Zipp<sup>1</sup>, Annette Spreer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** Antikörper-vermittelte Enzephalitiden autoimmun oder paraneoplastisch getriggert Genese sind lebensbedrohliche Erkrankungen mit schwer vorhersehbaren klinischen Verläufen, die einer intensiven Diagnostik und teilweise aggressiven, intensivmedizinischen Therapie bedürfen. Während Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden relativ häufig vorkommen, sind AMPA-assoziierte Cerebellitiden selten, eine Kombination ist bisher nicht beschrieben.

**Ziele, Fragestellung und Methode:** Anhand eines klinischen Falls mit komplexem und langwierigem Verlauf wird die Herausforderung an Diagnostik und Therapie und die Erreichbarkeit des Therapieziels eines unabhängigen Lebens dargestellt.

**Ergebnisse:** Eine 33-jährige, zuvor gesunde Patientin stellte sich aufgrund von rasch auftretenden Kopfschmerzen und grippeartigen Symptomen mit Übelkeit und Erbrechen vor. Innerhalb von 4 Tagen entwickelte sie ein progredientes Kleinhirnsyndrom mit Ataxie und Opsoklonus-Myoklonus begleitet von Fieber. Nach initial unauffälliger cMRT- und Liquordiagnostik ergab eine erneute Liquoranalytik den Nachweis einer lymphozytären Pleozytose mit 359 Leukozyten/ $\mu$ l. Unter den Differenzialdiagnosen einer viralen oder autoimmunen Cerebellitis erfolgte eine umfangreiche infektiologische und autoimmun Labordiagnostik, eine probatorische Therapie mit Aciclovir und Glukokortikoiden sowie eine Tumorsuche. Die klinische Symptomatik war rasch progredient mit Reiz-induzierten ausgeprägten Myoklonien, so dass während einer gynäkologischen Untersuchung zur Teratomsuche Myoklonien als epileptischer Status fehlinterpretiert wurden und die Patientin Notfallmäßig analgosediert und intubiert wurde. Belege für epileptische Anfälle fanden sich jedoch zu keinem Zeitpunkt. Die Extubation war aufgrund von massivsten Myoklonien und vegetativen Entgleisungen nicht möglich, sodass bei Vielfachsedierung eine Tracheotomie, Langzeitbeatmung und Intensivtherapie für mehr als 9 Monate notwendig wurden. Ätiologisch fand sich der Nachweis von anti-AMPA- und anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern und einmalig auch grenzwertig erhöhten anti-Glycin-Antikörpern. Erst nach wiederholter Diagnostik konnte die Diagnose eines Teratoms des linken Ovars gestellt und dieses entfernt werden. Eine bereits zuvor erfolgte Therapie mit Hochvolumen-Plasmapheresen, intravenösen Immunglobulinen und Rituximab erzielte zu diesem Zeitpunkt noch keine Besserung des klinischen Zustands. Das im Rahmen der Tumorsuche erfolgte PET-CT ergab das Bild eines ausgeprägten cerebellären Hypermetabolismus. Bei ausbleibender klinischer Besserung erfolgten zudem drei Zyklen einer Cyclophosphamid-Puls-Therapie, welche jedoch jeweils von einer Leukopenie-begünstigten schweren Sepsis und einmalig einer Reanimationspflichtigkeit kompliziert war.

Die Schwere des Krankheitsbildes verursachte eine enorme psychische Belastung aller Beteiligten, so dass mehrfache Diskussionen zu Therapieziel, Therapiewahl und Therapiefortführung notwendig waren. Die Ausdauer aller beteiligten Personen wurde jedoch langfristig belohnt. Nach 6 Monaten hatten sich die Liquorbefunde einschließlich Autoantikörperbefund normalisiert, die Vielfachsedierung konnte langsam reduziert und die Patientin 291 Tage nach Aufnahme in die Rehabilitationsbehandlung verlegt werden. Auch hier war eine langfristige Behandlung notwendig, jedoch besserte sich der klinische Zustand der Patientin unter fortgeführter B-Zell-depletierender Therapie mit Rituximab nachhaltig. In einer aktuellen Verlaufskontrolle zweieinhalb Jahre nach Erstvorstellung zeigt sich zwar MR-tomographisch eine leichte Kleinhirnatrophie, jedoch ist die Patientin mit Unterstützung im häuslichen Umfeld weitgehend selbstversorgend, mit Hilfe gefähig und nimmt am Familienalltag teil.

**Schlussfolgerung:** Dieser Fallbericht beschreibt einen seltenen, fulminanten und langwierigen Verlauf einer anti-AMPA- und anti-NMDA-Rezeptor-Autoimmunenzephalitis.

## Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose II

P 17

### T-Zell-Mechanismen bei der Myasthenia gravis

Juliane Klehmet<sup>1</sup>, Sarah Elwert<sup>1</sup>, Christian Meisel<sup>2</sup>, Andreas Meisel<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Charité –Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Immunologie, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Die Myasthenia gravis (MG) wird als primär antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung betrachtet, bei der Antikörper gegen Strukturen der neuromuskulären Endplatte gerichtet sind. Am häufigsten finden sich dabei Antikörper gegen den nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (ca. 85 %); bei ca. 3 % der Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK), *niedrigaffine Acetylcholinrezeptor-Antikörper* oder Antikörper gegen lipoprotein receptor-related protein (LRP4). Bei ca. 5-10 % der Myasthenie-Patienten gelingt derzeit kein Antikörpernachweis (*seronegative Myasthenia gravis*). Rezente Daten weisen T-Zell-Antworten eine mögliche Schlüsselrolle zu. So konnte gezeigt werden, dass T-Gedächtnis-Zellen von Myasthenie-Patienten auf Stimulation mit dem Antigen Acetylcholin-Rezeptor eine Aktivierung i.S. von Proliferation und Inflammation (IFN $\gamma$  und IL17) aufwiesen und das Therapieansprechen beeinflussen können.

**Ziele:** Untersuchung von T-Zell-vermittelten Immunmechanismen bei der Myasthenia gravis.

**Fragestellung:** Unterschiede zwischen Myastheniepatienten hinsichtlich der Frequenz sog. T-Memory-Zellen und Gesunden sowie Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen (chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie, CIDP). Darüber hinaus Untersuchung von antigen-spezifischen T-Zellantworten gegen die Acetylcholinrezeptor-Subunit.

**Methoden:** Die Untersuchung der CD4- und CD8 Memory-Zellen, sowie der regulatorischen und den Natural Killer (NK) Zellen erfolgte anhand durchflusszytometrischer Untersuchungen aus frisch präpariertem Blut in einer ausgesuchten Gruppe von Myasthenie-Patienten (generalisiert, schwerer Verlauf mit MGFA > II mit und ohne immunmodulatorische Therapie, im Frühstadium der Erkrankung, n=21) im Vergleich zu Gesunden (n=40) sowie Patienten mit CIDP (n=19). Zur Untersuchung AChR-spezifischer T-Zellen wurden 15mer überlappende Peptide synthetisiert, die letztlich in Pools bestehend aus jeweils 10 nachfolgenden Peptiden zusammengefasst wurden. Für die Untersuchung mittels Elispot-Assay wurden 20 Myasthenie-Patienten, 17 CIDP-Patienten und 13 gesunde Kontrollen in die Auswertung herangezogen

**Ergebnisse:** Es zeigten sich sowohl in der Gruppe der Myasthenie- als auch in der Gruppe der CIDP-Patienten bei einigen Patienten IFN $\gamma$ -Antworten gegenüber AChR. Bei Anwendung post-hoc definierter Cut off-Werte für eine positive IFN $\gamma$ -Respons von  $\geq 5$  spots per  $1 \times 10^6$  Zellen fanden sich in der Myastheniegruppe für Pool 1 insgesamt 9 Responder versus 2 Responder in der CIDP-Gruppe (Mya vs. CIDP, p=0,03) und 1 Responder in der HC-Gruppe (Mya vs. HC, p=0,05). Für Pool 10 fanden sich in der Myasthenie-Gruppe insgesamt 7 Responder versus 0 Responder in der CIDP-Gruppe (Mya vs. CIDP, p=0,009) bzw. 0 Responder in der HC-Gruppe (Mya vs. HC, p= 0,03). Dagegen unterschieden sich die IFN $\gamma$ -Antworten gegenüber dem Kontrollpeptid nicht.

In der Untersuchung der CD4 Memory Zellen zeigten sich tendenziell niedrigere Frequenzen von naiven (p 0.1136) und TEMRA-Zellen (p 0.2424) in der MG-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. In der Untersuchung der CD8 Memory-Zellen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Regulatorische T-Zellen waren tendenziell erniedrigt in der Gruppe der MG im Vergleich zu der Gruppe der Gesunden (p=0,06); NK-Zellen waren signifikant erniedrigt in der Gruppe der MG und der CIDP verglichen mit den gesunden Kontrollen (p=0,022).

**Schlussfolgerungen:** In dieser kleinen explorativen Studie sehen wir Hinweise für T-Zell-vermittelte Immunmechanismen bei der Myasthenia gravis. Ergebnisse dieser Studie gilt es in einer größer angelegten Studie zu validieren, im optimalen Falle mit therapie-naiven MG-Patienten.



P 150

## Severe progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and spontaneous immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in an immunocompetent patient – case report

Lea Krey<sup>1</sup>, Peter Raab<sup>2</sup>, Romilda Sherzay<sup>3</sup>, Georg Berding<sup>3</sup>, Matthias Stoll<sup>4</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Florian Wegner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover,

Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland;

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Immunologie/Rheumatologie, Hannover, Deutschland

**Background:** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic infection with JC-virus (JCV), a papova-virus, affecting mostly oligodendrocytes and the white matter of the central nervous system. PML almost exclusively occurs in immunocompromised patients based on different underlying conditions of severe cellular immunodeficiency such as HIV/AIDS, secondary to neoplastic and autoimmune diseases, or during immunosuppressive therapy.

**Case presentation:** We present the case of an otherwise healthy and immunocompetent patient without immunosuppressive therapy who was admitted with hemianopsia to the right side, sensoric aphasia and changes of behavior. MRI and laboratory testing confirmed the diagnosis of PML. During symptomatic therapy the patient developed seizures which were most likely caused by a spontaneous immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) demonstrated by MRI. We added a high dose of intravenous corticosteroids to the antiepileptic treatment and seizures ended shortly thereafter. However, the impairments of vision, behavior and language persisted.

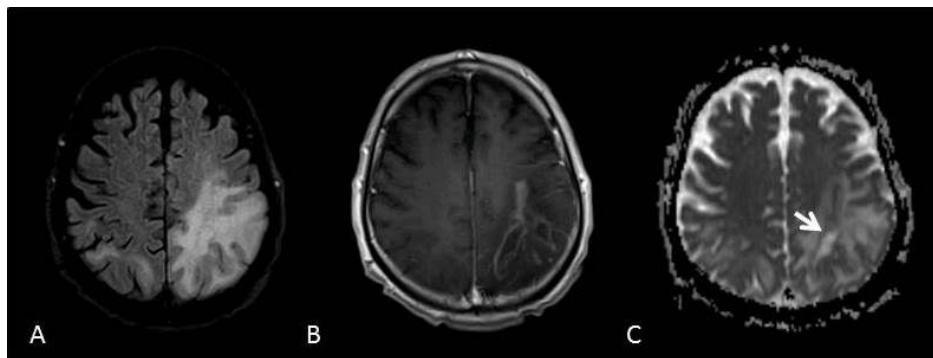


Figure 1: MR examination showing the progress of the PML-related FLAIR-hyperintensities (A). The new multifocal and strong contrast enhancement (B) indicates the PML-IRIS. The zone of active inflammation is again indicated also by the low ADC-rim surrounding the area affected by the JC-virus (C, white arrow).

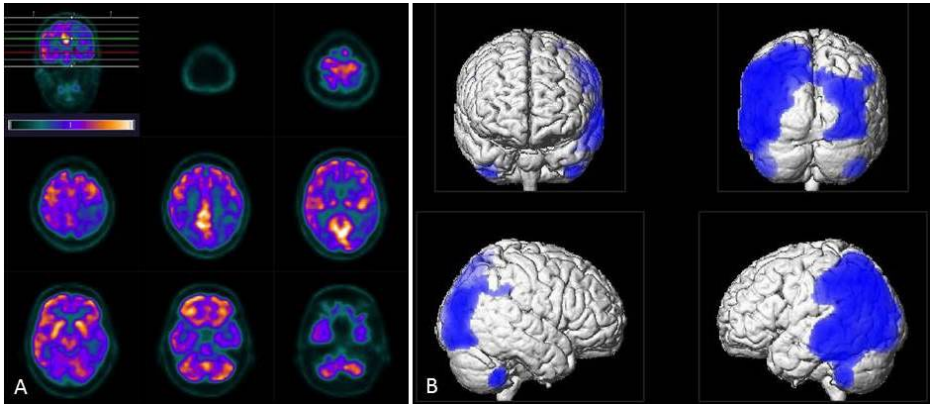


Figure 2: Tomograms of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake (A) as well as the result of SPM analysis (B, using an uncorrected  $p$ -value  $<0.001$  for statistical inferences) revealed distinct bilateral hypo-metabolism pronounced on the left side in parietotemporal and occipital areas. Note, unlike in tomograms the left side appears left in the SPM brains.

**Conclusions:** Our case report highlights that an apparently immunocompetent patient can develop PML and IRIS spontaneously. Therefore, MRI-imaging should be applied immediately whenever a rapid progression of PML symptoms occurs as treatment of IRIS with corticosteroids can result in a marked clinical improvement.

P 233

## Vermeintlich funktionelle Sprechstörung erweist sich als Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Daniel Bader<sup>1</sup>, Andreas Bickel<sup>1</sup>, Joachim Röther<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis ist eine antikörpervermittelte Autoimmunerkrankung des Gehirns, die erstmals 2007 von Dalmau et al. beschrieben wurde (1). Nach aktuellem Wissensstand handelt es sich vermutlich um die zweithäufigste autoimmune Enzephalitis nach der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), betrifft zumeist Frauen in gebärfähigem Alter und ist häufig paraneoplastischer Genese (2,3). Die Antikörper blockieren Untereinheiten des N-Methyl-D-Aspartat Rezeptors, der vornehmlich in Hippocampus und Frontalhirn exprimiert wird (1).

**Fallvorstellung:** Im Juli 2018 erfolgte die stationäre Behandlung einer 30-jährigen, bisher gesunden Patientin aufgrund einer zunächst unklaren, akut einsetzenden und über wenige Wochen progredienten, bizarren, psychogen anmutenden Sprech- und Sprachstörung mit Satzbaustörungen und Entwicklung eines „englischen Akzents“ in der deutschen Muttersprache. Der übrige neurologische Befund war nicht wegweisend, kernspin- sowie computertomografisch zeigten sich keine strukturellen Veränderungen des Gehirns, elektroenzephalografisch ergab sich ein Normalbefund. Aufgrund des ungewöhnlichen Bildes kamen zunächst Zweifel an einer organischen Genese auf.

**Ergebnisse:** Im Liquor bestand eine Pleozytose von 27 Zellen/ $\mu\text{l}$ , bei positiven oligoklonalen Banden in Liquor und Serum. Laborchemisch konnten positive NMDA Rezeptor-Antikörper im Serum als auch hochpositiv im Liquor nachgewiesen werden. In der erweiterten Diagnostik wurde ein Teratom des linken Ovars festgestellt.

Anhand der Befunde ließ sich die Diagnose einer paraneoplastischen Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis stellen. Es erfolgte die laparoskopische Adnektomie, zudem wurde symptomatisch mittels Kortisonstoßtherapie und intravenöser Immunglobulingabe behandelt. Nach 8 Wochen bestanden keine neurologischen Auffälligkeiten mehr, die Antikörpertiter in Liquor und Serum waren rückläufig.

**Schlussfolgerungen:** Bei geschildertem Fall zeigte sich glücklicherweise ein gutartiger Krankheitsverlauf mit Restitutio ad integrum, begünstigt durch eine rasche Diagnosestellung. Häufig werden Patienten initial psychiatrisch behandelt (4), wodurch die korrekte Therapie verzögert werden kann. Bei akut oder subakut auftretenden „psychiatrischen“ Störungen sollte daher früh auch an die Möglichkeit einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis gedacht werden. Die diagnostisch sensitivste Methode stellt der Nachweis von NMDA Rezeptor-Antikörpern im Liquor dar, während die Kernspintomografie häufig keine Auffälligkeiten zeigt (2,3). Therapeutisch kommen Kortikosteroide, Immunglobuline und Plasmapherese zum Einsatz, sowie eskalativ Rituximab und Cyclophosphamid. In über einem Viertel der Fälle verläuft die Erkrankung letal, oder hinterlässt schwerwiegende Behinderungen (2,3). Ein aktueller Therapieansatz ist der Proteasominhibitor Bortezomib, der bei therapierefraktären schweren Verläufen eine Krankheitsremission zeigen konnte (5).

#### Quellen:

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, u. a. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol.* Januar 2007;61(1):25–36.
2. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, u. a. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* Februar 2013;12(2):157–65.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* Januar 2011;10(1):63–74.
4. Herken J, Prüb H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Front Psychiatry.* 2017;8:25.
5. Scheibe F, Prüb H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, u. a. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 24 2017;88(4):366–70.

P 305

## NFL als Biomarker einer Sjögren-Syndrom-assoziierten Myelitis – ein Fallbericht

Michaela Butryn<sup>1</sup>, Jens Neumann<sup>1</sup>, Claudius Bartels<sup>1</sup>, Leoni Rolfes<sup>2</sup>, Marc Pawlitzki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Das primäre Sjögren Syndrom (pSS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, bei dem SSA/Ro-Antikörper meist serologisch detektiert werden können. Neurologische Manifestationen betreffen meist das periphere Nervensystem, selten treten jedoch auch Hirnnervenparesen oder Myelitiden auf. Im vorliegenden Fall berichten wir über eine Patientin mit Myelitis im Rahmen eines erstdiagnostiziertem pSS, bei der ein deutlich erhöhtes Neurofilament (NFL) im Liquor trotz initial unauffälliger kernspintomographischer Untersuchungen auffiel.

**Ziele/Fragestellung:** Bedeutung der NFL Messung bei Patienten mit akuter Myelitis.

**Fallbericht:** Eine 39-jährige Patientin mit bekannter Hypothyreose und Alopezie entwickelte zunächst eine subakute, schwere sensible Ataxie mit leichter Paraparese ohne kernspintomographischen Nachweis von zerebralen und spinalen Läsionen. In der Liquordiagnostik fielen wiederholt eine milde Pleozytose (Zellzahl: 12 bis 45/ µl) mit positiven oligoklonalen Banden (OKB) auf. Eine umfangreiche mikrobiologische Diagnostik war unauffällig. Aufgrund des serologischen Nachweises von SS/Ro-Antikörpern konnte eine Myelitis bei pSS diagnostiziert werden und wir begannen eine Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon, die nach ausbleibendem Ansprechen auf eine Gabe von Immunglobuline (intravenös) eskaliert wurde. Auf Grund einer fehlenden klinischen Besserung erfolgten insgesamt 2 Plasmapheresen und 4 Immunadsorptionen. Erst zu diesem Zeitpunkt (3 Monate nach Symptombeginn) war kernspintomographisch eine zervikale Myelonläsion nachweisbar.

Bei anschließender Krankheitsprogression mit nun auch Affektion der oberen Extremitäten und einer bilateralen Hörstörung folgten zwei Therapiezyklen mit Cyclophosphamid (1000 mg/Zyklus), worunter ebenfalls keine Symptomkontrolle erreicht werden konnte und zudem eine langstreckige thorakale Myelonläsion auftrat. Unter einer weiteren Therapieeskalation mit Rituximab (2 x 1000 mg in 14 tägigen Abstand) konnte zwar eine Symptomkontrolle, jedoch keine Besserung der Beschwerden erreicht werden.

**Ergebnisse:** Mit Blick auf die Latenz zwischen klinischem und radiologischem Bild erfolgte retrospektiv die Bestimmung von NFL im Liquor, die anhaltend erhöhte Konzentrationen ( $> 50000$  pg/ml) zeigte.

Zur Einordnung der in diesem Fall massiv erhöhten NFL-Konzentration im Liquor im Vergleich zu anderen Myelitiden, wurde eine retrospektive Messung bei jeweils 3 Patientinnen mit akuter Myelitis im Rahmen einer Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose (MS) sowie bei spinalen Ischämien (SI) initiiert. Diese wiesen erheblich niedrigere NFL-Konzentrationen (MS X 1940 pg/ml; SI X 7545 pg/ml) im Liquor auf.

**Schlussfolgerungen:** Üblicherweise fallen pSS assoziierte Myelitiden durch (langstreckige) Myelonläsionen auf. Der in unserer Kasuistik aggressive Krankheitsverlauf zeigt die Notwendigkeit einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie. In unserem Fall war die Latenz zwischen der ersten Symptomatik und des Nachweises der ursächlichen Myelonläsionen unerwartet lang, die eine Therapieinitiation möglicherweise hätte verzögern können. Interessanterweise ließ sich bereits zwei Monate vor dem bildmorphologischen Nachweis der Myelitis ein deutlich erhöhtes Liquor-NFL nachweisen, als Hinweis für einen schweren axonalen Schaden. Somit könnte die NFL-Bestimmung in solchen zunächst unklaren Fällen ein zusätzlicher Parameter zur Abschätzung einer Krankheitsaktivität und rechtzeitigen Therapieeinleitung darstellen. Darüber hinaus zeigte der Vergleich mit MS assoziierten akuten Myelitiden und SI deutlich höhere NFL Werte, sodass sich NFL als möglicher Biomarker zur Unterscheidung von pSS assoziierten Myelitiden zu anderen akuten Myelopathien eignen könnte.

P 387

## Kognitive Defizite und Blut-Hirn-Schrankenstörung bei chronischen autoimmun-demyelinisierenden Polyneuropathien

Yavor Yalachkov<sup>1</sup>, Valerie Uhlmann<sup>1</sup>, Johannes Bergmann<sup>1</sup>, Dilara Soydas<sup>1</sup>, Stefan Frisch<sup>1</sup>, Marion Behrens<sup>1</sup>, Christian Foerch<sup>1</sup>, Johannes Gehrig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt/Main, Deutschland

**Hintergrund:** Patienten mit chronischen autoimmun-demyelinisierenden Polyneuropathien (CADP) wie der chronischen inflammatorisch-demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP), der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) und der multifokalen erworbenen demyelinisierenden sensorischen und motorischen Neuropathie (MADSAM) leiden vorwiegend an sensomotorischen Defiziten. Kognitive Defizite sind aufgrund der sich im peripheren Nervensystem abspielenden Pathomechanismen auf den ersten Blick nicht zu erwarten.

### Ziele:

- 1) Das Identifizieren von Berichten in der Literatur über kognitive Beeinträchtigungen bei CADP-Patienten
- 2) Der Vergleich der neuropsychologischen Leistungen von CADP-Patienten mit gesunden Personen
- 3) Das Prüfen des Zusammenhangs zwischen kognitiven Defiziten und Blut-Hirn-Schrankenstörung bei CADP

### Fragestellung:

- 1) Sind CADP assoziiert mit kognitiven Defiziten?
- 2) Korreliert das Ausmaß der aktuellen kognitiven Defizite bei CADP mit dem Ausmaß der Blut-Hirn-Schrankenstörung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose?

**Methoden:** Literaturrecherche sowie ausführliche neuropsychologische Testung von 16 Patienten mit CADP (11 mit CIDP, 4 mit MMN, 1 mit MADSAM) und 40 gesunden Versuchspersonen. Berechnung der Korrelation zwischen der aktuellen neuropsychologischen Leistung und der Blut-Hirn-Schrankenstörung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Patienten.

**Ergebnisse:** Mindestens zwei kleine Studien berichten von subjektiven und klinisch nachvollziehbaren kognitiven Defiziten bei CADP Patienten. In unserer Studie zeigten CADP-Patienten eine unterdurchschnittliche neuropsychologische Leistung in 1.7 von 9 Tests. 50 % der Patienten wiesen eine unterdurchschnittliche neuropsychologische Leistung in mindestens 2 Tests und 44.3 % der Patienten in mindestens zwei verschiedenen kognitiven Domänen auf. Bezüglich Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Trail Making Test) und phonematischer verbaler Flüssigkeit (Regensburger Wortflüssigkeitstest) fiel die Leistung der Patienten im direkten Vergleich mit den gesunden Versuchspersonen auch nach Kontrolle für konfundierende Variablen wie z. B. die manuelle Geschicklichkeit schlechter aus (MANOVA,  $p < 0.05$ ). CADP-Patienten mit Blut-Hirn-Schrankenstörung schnitten schlechter in der neuropsychologischen Testung ab als Patienten ohne Schrankenstörung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Likelihood Quotient für den Likelihood-Ratio-Test = 4.5,  $p < 0.05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Obwohl CADP vor allem das periphere Nervensystem betreffen, weisen die Patienten auch kognitive Defizite auf. Das Vorliegen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose macht das Vorliegen einer neuropsychologischen Beeinträchtigung bei CADP-Patienten wahrscheinlicher. Ein möglicher Pathomechanismus, der zur Ausbildung der kognitiven Defizite führt, ist der Übertritt von Auto-Antikörpern aus dem peripheren Blut ins ZNS.

P 408

## Leukodystrophie – das Puzzle zusammensetzen

Annemarie Goldbecker<sup>1</sup>, Matthias Maschke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Abteilung für Neurologie, Neurophysiologie und neurologische Frührehabilitation, Trier, Deutschland

**Hintergrund:** Unter dem Begriff Leukodystrophie wird eine Anzahl genetisch bedingter Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz zusammengefasst, die alle zu den seltenen Erkrankungen gehören. Das klinische Bild, das Alter bei Erstmanifestation und der Verlauf sind sehr heterogen, was die Diagnosestellung erschwert. Wegen zunehmender Therapiemöglichkeiten der sonst meist lebensverkürzenden und zu Behinderung führenden Erkrankungen gewinnt die exakte Diagnose an Bedeutung.

**Kasuistik:** Im Jahr 2011 stellte sich der zu diesem Zeitpunkt 37 Jahre alte Patient nach wiederholten Stürzen erstmals vor. Berichtet wurden eine prolongierte Geburt in der 33. Schwangerschaftswoche und ein Geburtsgewicht von 2.500g. Bei der ersten Untersuchung zeigten sich eine Dysarthrie sowie eine leichte Stand- und Gangataxie, was zunächst klinisch als peripartale Hirnschädigung gewertet wurde. Im Jahr 2016 erfolgte wegen zunehmender Gangstörung eine erneute Vorstellung. In der zerebralen Kernspintomographie zeigten sich eine generalisierte Atrophie sowie supratentorielle und zerebelläre Marklagerveränderungen. Der Patient wurde zur Abklärung einer metabolischen oder autoimmunen Erkrankung stationär aufgenommen; dabei fanden sich erhöhte Cholestanol-Spiegel im Serum sowie grenzwertige Anti SOX 1- und Anti-PNMA 2-Antikörper. Die unter der Annahme einer Cerebellitis durchgeführte intravenöse Cortison-Stoßtherapie blieb ohne Erfolg. Im Verlauf waren die Antikörper nicht mehr nachweisbar, Cholestanol blieb durchgehend erhöht; 27-Hydroxycholesterol war nicht nachweisbar. Nach genetischer Sicherung einer Klasse 5-Mutation im CYP27A1-Gen wurde die Diagnose einer zerebrotendinösen Xanthomatose abschließend gesichert und im März 2018 die Therapie mit Chenodesoxycholsäure begonnen. Bei deutlicher Dysphagie kam es jedoch wiederholt zu Aspirationspneumonien, was eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erforderlich machte. Wegen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung wurde darüber hinaus ein suprapubischer Blasenkatheter angelegt. Rückblickend konnte eruiert werden, dass bei dem Patienten unmittelbar postpartal massive fettige Stühle aufgetreten und eine Mukoviszidose vermutet worden war. Auch bestanden trotz Frühgeburt zunächst nur geringe Einschränkungen der motorischen Entwicklung und es war der Besuch der Regelschule möglich, eine Ausbildung auf dem ersten Arbeitsmarkt nach erlangtem Hauptschulabschluss gelang jedoch nicht mehr. Nach Schilderung der Eltern im Alter von 12 Jahren Beginn des Verlusts von bereits erlernten Fähigkeiten. Eine Kataraktoperation erfolgte mit 24 Jahren.

**Schlussfolgerungen:** Der Fall zeigt, wie wichtig die dezidierte Anamnese ist, die hier trotz Frühgeburt eine weitgehend unbeeinträchtigte initiale Entwicklung und erst im Verlauf einsetzende und zunehmende Entwicklungsrückschritte ergab. Darüber hinaus sind auch fachfremde Organbefunde - in diesem Fall chronische Diarrhoen und präseniler Katarakt - für die Diagnose seltener Erkrankungen relevant.

P 410

## Kognitive Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren

Tabea Seeliger<sup>1</sup>, Lena Jacobsen<sup>1</sup>, Lena Böning<sup>1</sup>, Nils Prenzler<sup>1</sup>, Thorsten Witte<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Bruno Kopp<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Das Sjögren Syndrom als autoimmune Erkrankung mit lymphozytärer Infiltration und konsekutiver entzündlicher Zerstörung von Drüsengewebe in Speichel und Tränendrüsen ist bekannt für die typische Sicca Symptomatik in Auge und Mund. In den letzten Jahren ist allerdings insbesondere das Bewusstsein für neurologische extraglanduläre Manifestationen gestiegen. So sind bereits mehrere Arbeiten zur Beteiligung insbesondere des peripheren Nervensystems publiziert worden. Kognitive Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren wurden bislang nur unzureichend untersucht.

**Ziele:** Objektivierbare, gehäufte kognitive Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren sollten genau untersucht werden, um eine frühere Erkennung in Zukunft möglich zu machen. Nur so können positive Einflussfaktoren und therapeutische Optionen untersucht werden um die Lebensqualität betroffener Patienten verbessern und ihre Versorgung optimieren zu können.

**Fragestellung:** Es stellte sich daher die Frage nach der Prävalenz kognitiver Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren in unserem Zentrum, sowie nach der Charakterisierung bei Nachweis der vermuteten Defizite.

**Methoden:** Es erfolgte die kognitive Testung von insgesamt 68 Patienten (43/68 weiblich [63 %], mittleres Alter 61 Jahre) mit gesichertem Sjögren Syndrom nach den aktuellen ACR/ EULAR Kriterien, die sich zwischen 06/2016 und 06/2018 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover in neurologischer Behandlung befanden. Die Testung erfolgte hierbei mit der CERAD PLUS-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Die gemessenen Werte wurden prozentual zu Normwerten der Standardbevölkerung und normiert auf Alter und Ausbildungsstatus evaluiert.

**Ergebnisse:** Es fanden sich signifikante kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Neuro-Sjögren in den Bereichen des Erlernens und Wiedergebens von Wortlisten, sowie bei verbaler und phonematischer Flüssigkeit und in großen Teilen der TAP (mit Betonung von Reaktionsgeschwindigkeit und der geteilten Aufmerksamkeit).

**Schlussfolgerungen:** Eine vermehrte kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit Neuro-Sjögren konnte unabhängig von Alter und Ausbildungsstand objektiviert und charakterisiert werden. Dies sollte in den klinischen Alltag integriert werden.

P 549

## Immunvermittelte Enzephalopathie als mögliche Ursache einer rasch fortschreitenden Demenz

Annette Baumgartner<sup>1</sup>, Kimon Runge<sup>1</sup>, Dominique Endres<sup>1</sup>, Harald Prüß<sup>2</sup>, Sebastian Rauer<sup>3</sup>, Ludger Tebartz-van Elst<sup>1</sup>, Katharina Domschke<sup>1</sup>, Magnus-Sebastian Vry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Freiburg, Deutschland; <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Neurologie, Freiburg, Deutschland

**Hintergrund:** Zerebrale Autoimmunprozesse werden zunehmend als Ursache bisher unklarer neurologischer und neuropsychiatrischer Erkrankungen beschrieben. Gleichzeitig bestehen weiterhin diagnostische Lücken jenseits mittlerweile gut charakterisierter Autoantikörper. Wir berichten den Fall einer Patientin mit komplexen progredienten neurologischen und psychiatrischen Symptomen, bei der trotz unauffälligem Befund der Liquor-Basisparameter zerebrale Autoimmunität ätiologisch plausibel erscheint.

**Casus:** Eine 77-jährige Patientin mit bekannter rezidivierender depressiver Störung unter Lithiumtherapie stellte sich im Sommer 2018 aufgrund einer akut aufgetretenen Symptomatik mit Verwirrtheit und Desorientiertheit vor. Bei deutlich erhöhtem Lithiumspiegel wurde der Verdacht auf eine Lithiumintoxikation gestellt. Die zerebrale MRT-Bildgebung zeigte atypische Marklagerläsionen mit Betonung von Thalamus und Hirnstamm. Eine Liquorentnahme wurde zu diesem Ze-

itpunkt abgelehnt. Nach Absetzen von Lithium bildete sich die delirante Symptomatik zunächst fast vollständig zurück. Die schwere depressive Symptomatik persistierte trotz umfangreicher multimodaler Therapieversuche. Im Verlaufs-MRT zeigte sich eine Befundkonstanz. Im Dezember wurde die Patientin nach Ausschluss eigen- oder fremdgefährdender Aspekte teilremittiert entlassen. Kurz danach kam es zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung mit zunehmender Verwirrtheit, Desorientiertheit (zu allen Qualitäten), Aphasie, Apraxie und akustischen Halluzinationen. Es erfolgte eine erneute ausführliche Diagnostik, diesmal inklusive Liquor. Im EEG zeigte sich eine generalisierte Verlangsamung mit Delta-Wellen. Das FDG-PET wies einen Hypometabolismus insbesondere lateral frontal auf. Die Routine-Liquordiagnostik einschließlich bekannter antineuronaler und Autoimmunencephalitis-Antikörper ergab ebenso wie ein immunologisches Vaskulitisscreening und virologische Untersuchungen (inklusive HIV, JCV, Hepatitis B und C, FSME) unauffällige Befunde. Der zwischenzeitlich bestehende Verdacht auf eine Creutzfeld-Jakob-Erkrankung bei grenzwertig erhöhtem Protein 14-3-3 und erhöhtem Tau-Protein konnte bei negativem PrPsc nicht bestätigt werden. Eine probatorische Hochdosiskortisonbehandlung über fünf Tage blieb ohne therapeutischen Effekt.

Schließlich konnte in der indirekten Immunfluoreszenz des Liquors auf Maus-Hirnschnitten eine ausgeprägte ubiquitäre Anfärbung zerebraler Gefäßwände jeglicher Größe nachgewiesen werden, so dass wir von einer immunvermittelten Enzephalopathie als mögliche pathogenetische Ursache ausgehen. Wir sehen es daher als gerechtfertigt an, erneut eine Immuntherapie (Kortikoid-Therapie, evtl. Plasmapherese/Rituximab) als Therapieversuch zu beginnen.

**Fazit:** Auch bei unauffälligen Befunden der erweiterten Liquordiagnostik sollte bei klinisch weiter bestehendem Verdacht eine autoimmun Genese nicht ausgeschlossen und eine ergänzende Diagnostik mittels indirekter Immunfluoreszenz auf murinem Hirngewebe durchgeführt werden.

P 562

## Dysphagie als einzige Manifestation von Antisynthetase-Syndrom

Bendix Labeit<sup>1</sup>, Paul Muhle<sup>1</sup>, Sonja Suntrup-Krueger<sup>1</sup>, Sigrid Ahring<sup>1</sup>, Tobias Ruck<sup>1</sup>, Rainer Dziewas<sup>1</sup>, Tobias Warnecke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Dysphagie ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Myositiden. Ein gezieltes therapeutisches Management ist entscheidend, um Komplikationen wie Aspirationspneumonie zu verhindern, die bei dieser Patientengruppe die häufigste Todesursache darstellt. Dysphagie kann als Leitsymptom von Myositiden auftreten. In solchen Fällen ist die diagnostische Abklärung aufgrund der untypischen Klinik schwierig.

**Ziele:** Wir präsentieren einen klinischen Fall mit Dysphagie als isolierter Manifestation bei Antisynthetase-Syndrom. Außerdem wird ein diagnostischer Algorithmus vorgestellt, um Myositiden bei Patienten mit Dysphagie als Leitsymptom zu diagnostizieren.

**Methoden:** Ein 77-jähriger Patient mit isolierter Dysphagie wurde folgender Diagnostik unterzogen: Flexibler Endoskopischer Evaluation des Schluckens (FEES), Videofluoroskopie des Schluckens (VFSS), Hochauflösender Ösophagusmanometrie (HRM), Ganzkörpermuskel-MRT, elektroneurographischer und elektromyographischer Diagnostik, Liquoranalyse, Autoantikörperscreening und Plethysmographie.

**Ergebnisse:** Es wurde eine isolierte oropharyngeale Dysphagie mit vermindertem Druck des oberen Ösophagusphinkters festgestellt, die zu Kachexie und Aspirationspneumonie geführt hatte. Serologisch konnten Anti-Jo-1 Antikörper nachgewiesen werden, sodass ein Antisynthetase-Syndrom diagnostiziert wurde. Die weitere Diagnostik zeigte sich unauffällig. Zur Sicherstellung des Ernährungsstatus wurde eine PEG-Sondenernährung initiiert. Zusätzlich wurde eine Kortisonstoßtherapie mit 1g Methylprednisolon pro Tag für 5 Tage sowie anschließend eine orale Therapie mit Prednisolon und Azathioprin durchgeführt. Nach vier Monaten immunsuppressiver Therapie verbesserte sich die Schluckfunktion in der FEES, sodass eine Oralisierung der Ernährung parallel zur Sondenkost möglich war.

**Schlussfolgerungen:** Antisynthetase-Syndrom kann sich als isolierte Dysphagie manifestieren und muss somit als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Bei Hinweisen für eine verminderte pharyngeale Kontraktionskraft oder einer Beeinträchtigung des oberen Ösophagusphinkters sollte eine Myositis-fokussierte Diagnostik inklusive serologischer Antikörperdiagnostik durchgeführt werden. Bei ansonsten nicht wegweisenden Befunden kann aus pathophysiologischen Erwägungen als letzter diagnostischer Schritt eine cricopharyngeale Muskelbiopsie in Erwägung gezogen werden.

P 607

## Liquorbefunde bei Autoimmunenenzephalitiden – eine Metaanalyse

Jan Lewerenz<sup>1</sup>, Tetyana Blinder<sup>1</sup><sup>1</sup>RKU – Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm gGmbH, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Autoimmunenenzephalitiden (AIE) sind zumeist subakute Erkrankungen des Gehirnes, die im einzelnen z.T. relativ selten sind, aber im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung bei infektiösen Enzephalitiden, bei der Lebensalter Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose bei Patienten jüngeren Alters, bei älteren Patienten bei demenziellen Erkrankungen zu den wichtigen, weil behandelbaren Verdachtsdiagnosen zählen. Spezifische antineuronale Antikörper, die im Blut und/der Liquor nachgewiesen werden, beweisen in vielen Fällen die Diagnose und definieren den AIE-Subtyp. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung stellt sich die Frage, wie oft bei den durch Antikörper definierten AIE-Subtypen der Liquorbefund auf eine entzündliche Erkrankung hinweist.

**Methoden:** Wir analysierten in der von 2008 bis einschließlich 2018 in PubMed vorhandener Literatur beschriebene Liquor-Basisbefunde bei Patienten mit AIE assoziiert mit AMPAR-, GABAAR-, GABABR-, DPPX-, CASPR2-, LGI1-, IgLON-5, GAD-, GlyR- und NMDAR-Antikörpern. Da in einigen Studien nur der Anteil der Patientenkohorte mit erhöhter Zellzahl, erhöhtem Liquoreiweiß, oder positiven oligoklonalen Banden (OKB), aber keine individuellen Werte angegeben wurden, wurden zwei unterschiedliche Analysen durchgeführt. Für alle Patienten die Geschlechtsverteilung und der Anteil pathologischer Befunde. Aus den individuell angegebenen Daten für das Alter, die Liquorzellzahl und das Liquoreiweiß wurden die Verteilung dieser Werte und die individuell vorkommenden Kombinationen der Werte zusammengestellt.

**Ergebnisse:** Es zeigten sich deutliche Unterschiede im medianen Erkrankungsalter: 27 Jahre bei NMDAR-Antikörpern, von 44 bis 52 Jahren bei AIE mit GlyR-, GAD-, DPPX- und GABAAR-Antikörpern und <sup>3</sup> 60 Jahre bei AIE mit GABABR-, LGI1-, AMPAR- und IgLON5-Antikörpern. Bei CASPR2-Antikörper-assoziiierter AIE überwogen deutlich die Männer (87 %), bei GAD-Antikörpern deutlich die Frauen (70 %). Der Anteil der Männer war ebenfalls höher bei Patienten mit DPPX-, LGI1- und GABABR-Antikörpern, während bei Nachweis von NMDAR-, AMPAR- und GABAAR-Antikörper die Patienten häufiger weiblich waren. Eine Pleozytose wurde am häufigsten bei AIE mit GABABR- (64 %), AMPAR- (57 %) und NMDAR-Antikörpern (54 %) gefunden, während <sup>2</sup>/3 der Patienten mit GABAAR-, GlyR-, IgLON5-, und GAD-Antikörpern eine normale Liquorzellzahl zeigten, bei LGI1-Antikörpern sogar 84 %. Nur 14 % der Patienten mit GAD-Antikörpern wiesen ein erhöhtes Liquorprotein aus, jedoch 54 % derjenigen mit IgLON5-Antikörpern. Positive OKBs fanden sich neben Patienten mit GABABR- (78 %), NMDAR- (55 %) und AMPAR-Antikörpern (47 %) auch häufig bei GAD-Antikörpern (58 %). Selten waren OKBs bei AIE mit Antikörpern gegen LGI1 (6 %) und IgLON5 (7 %). Kein Patient mit NMDAR-Antikörpern und weniger als 1/3 der Patienten mit GAD-, AMPAR-, GABABR- und DPPX-Antikörpern zeigte einen Liquorbefund ohne sichere Zeichen einer Entzündung, während 50 % oder mehr der Liquorbefund bei AIE mit GABAAR-, GlyR-, IgLON5-, CASPR2- und LGI1-Antikörpern unauffällig waren. Die Liquorbefunde bei GAD-Antikörper assoziierten AIEs zeichneten sich typischerweise durch positive OKB bei normaler Zellzahl und normalem Gesamteiweiß aus, während sich bei Nachweis von IgLON5-Antikörpern eine isolierte Erhöhung des Gesamteiweißes typisch erwies.

**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit AIE mit Nachweis bestimmter antineuronaler Antikörper zeigen sich je nach Antikörperspezifität sehr unterschiedlich häufig entzündliche Liquorbefunde. Da bei der häufigsten AIE des jüngeren Lebensalters, der AIE mit NMDAR-Antikörpern, überwiegend auffällige Liquorbefunde erhoben werden, während bei der häufigsten Subform des höheren Lebensalters, die AIE mit LGI1-Antikörpern die Liquorbefunde häufig unauffällig sind, kann geschlossen werden, dass im höheren Lebensalter ein unauffälliger Liquorbefund bei Verdacht auf AIE keine große diagnostische Wertigkeit besitzt.



## Bewegungsstörungen: andere als Parkinson-Syndrome I

P 179

### Analysis of isoforms in SCA3/MJD

Chrisovalantou Huridou<sup>1</sup>, Eva Haas<sup>1,2</sup>, Olaf Riess<sup>1,2</sup>, Jeannette Hübener-Schmid<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Tuebingen, Institute for Medical Genetics and Applied Genomics, Tuebingen, Deutschland; <sup>2</sup>University of Tuebingen, Centre for Rare Diseases, Tuebingen, Deutschland

Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3) also referred to as Machado-Joseph Disease (MJD) is an autosomal dominantly inherited neurodegenerative disorder and one of the most common polyglutamine diseases. A mutation in the form of a CAG-trinucleotide expansion in the *ATXN3* gene, results in a polyglutamine tract of abnormal length in the disease protein, Atxn3. Though it remains unclear how mutated Atxn3 gains a neurotoxic function, it is believed that it is due to its degradation into toxic polyQ fragments which in turn translocate to the nucleus where they then accumulate, leading to neuronal degeneration. In recent studies it has been observed that the *ATXN3* gene is a product of alternative splicing, resulting in at least 56 alternative splice variants. Such splice variants may be of great importance in further understanding the pathogenic mechanism of the disease making some isoforms more prone to aggregation and accumulation while others could maintain a more neuroprotective ability. Yeast Artificial Chromosome (YAC) Transgenic MJD mice carrying the full-length *ATXN3* gene and all its endogenous regulatory elements display a milder phenotype of the disease despite the abnormal long polyQ stretch. RNA sequencing from brain regions of these transgenic mice revealed isoform sequences often missing in postmortem brain samples of MJD patients. Raising the question of the transgenic mice possibly expressing "incorrect" human Atxn3 isoforms, thus leading to the observed milder phenotype and to a more moderate course of the disease. The aim of this study is to analyze the expression of four different Atxn3 isoforms in three different brain regions and furthermore observe the localization and aggregation pattern of these four isoforms *in vitro*. Moreover, it could help avoid the expression of incorrect isoforms in mouse models, which would in turn facilitate the understanding of the disease mechanisms and would bring us closer to finding and testing therapeutic treatments in animal models.

P 202

### Aberrant splicing of huntingtin in Huntington's disease

Andreas Neueder<sup>1</sup>, Anaëlle Dumas<sup>2</sup>, Agnesska Benjamin<sup>2</sup>, Gillian Bates<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulm University, Department of Neurology, Experimental Neurology, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>University College London, UCL Huntington's Disease Centre, Department of Neurodegenerative Disease and Dementia Research Institute, London, United Kingdom

**Background:** Huntington's disease is caused by a CAG repeat expansion in exon 1 of the HTT gene. We have previously shown that exon 1 HTT does not always splice to exon 2 producing a small transcript (HTT<sub>exon1</sub>) that encodes the highly pathogenic exon 1 HTT protein. However, the question remains which molecular mechanisms lead to the production of this small transcript.

**Methods:** We have generated a minigene system that recapitulates the CAG repeat-length dependence of HTT<sub>exon1</sub> production. Furthermore, we use human tissue and patient derived cell lines to analyse the underlying mechanisms.

**Results:** We were able to define the regions of intron 1 necessary for incomplete splicing. We could also show that manipulation of the expression levels of the splicing factor SRSF6, predicted to bind CAG repeats, modulates this aberrant splicing event. Moreover, we demonstrated that RNA polymerase II transcription speed regulates the levels of HTT<sub>exon1</sub> production.

**Conclusion:** Several regulatory layers contribute to the production of the toxic exon 1 HTT fragment. Understanding the mechanisms by which this pathogenic exon 1 HTT is generated may provide the basis for the development of strategies to prevent its production.

P 244

## Generation and characterization of a new SCA3 knock-in model

Rana Dilara Incebacak<sup>1,2</sup>, Eva Haas<sup>1,2</sup>, Olaf Riess<sup>1,2</sup>, Jeannette Hübener-Schmid<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Tuebingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tuebingen, Deutschland; <sup>2</sup>University of Tuebingen, Centre for Rare Diseases, Tuebingen, Deutschland

Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3) also known as Machado-Joseph disease, is an autosomal dominantly inherited progressive neurodegenerative disease. The underlying mutation is a CAG trinucleotide repeat expansion in the *Atxn3* gene. The translated *Atxn3* protein carries an expanded polyglutamine (polyQ) tract, classifying SCA3 as a member of polyQ disorders. Being a feature of all polyQ disorders, length of CAG repeat expansion inversely correlates with onset and course of the disease. The pathogenic effects in SCA3 induce neurodegeneration and neuronal loss. Insights into the molecular level reflect the broad variety of pathomechanisms including toxic gain of function by proteolytic fragmentation, nuclear transport and aggregate formation of the mutant disease protein. In order to gain an extended and enhanced understanding of underlying pathological mechanisms and investigate potential therapeutic approaches, several disease animal models for SCA3 were developed. In fact, that mice are an appropriate mammalian model organism, due to genetic and physiological similarities to humans, mouse models were generated for investigation of SCA3.

However, the mouse models so far distinguished genetically, physiologically and phenotypically from the human clinical picture. Hence, the aim was to develop a novel SCA3 knock-in mouse model, representing the neurological disease phenotype and being an appropriate model for the investigation of early molecular events as well as examination of novel therapeutic approaches and neurological disease phenotype. For development of knock-in mice, a target donor sequence containing the CAG repeat expansion was inserted into the endogenous murine *Atxn3* locus by homologous recombination using zinc finger technology. Thereby, three founder knock-in lines differing in expansion length originated: WT/91Q, WT150Q, WT/223Q and 223Q/223Q. The founder knock-in lines were characterized, highlighting line 223Q/223Q as an appropriate mouse model, as these mice demonstrate robust nuclear aggregation of expanded *Atxn3* and late-onset neurological phenotype including behavioral, motor and coordination deficits as well as weight loss, all together characteristic clinical features of SCA3. Moreover, line 223Q/223Q represents an appropriate disease model for investigation of early pathological mechanisms, due to its late-onset of disease phenotype. Hence, transcriptional profiling which is considered to play a key role in early molecular pathogenesis, was performed by RNA sequencing and downregulation of candidate genes *Il33*, *Igf1bp5*, *Car9* and *Ccdc63* was validated by qRT-PCR.

Thus, line 223Q/223Q demonstrates a suitable novel mouse model, showing early pathological changes as well as molecular and neurological clinical signs representative for SCA3.

P 272

## Analysis of typing on a computer keyboard in Huntington's Disease patients: a pilot study

Christina Lang<sup>1</sup>, Christopher Gries<sup>1</sup>, Katrin Lindenberg<sup>1</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

**Background:** Huntington's Disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease leading to motor symptoms such as chorea and impaired fine motor skills, cognitive impairment and behavioral symptoms. The clinically clearly manifest disease is preceded by a so-called prodromal phase in which subtle changes (fine motor disturbances, concentration disturbances) occur. Motor symptoms in HD patients are usually assessed by clinical examination.

**Aims:** The aim of current scientific efforts is to find markers that map the prodromal phase in gene carriers. This is important for future interventional studies, because future therapies appear more promising in the stage of neuronal dysfunction, which means before the clinical manifestation of HD.

Movement disturbances show a high variance depending on emotional status, stress or daytime. Thus, it may be more sensible to apply devices for continuous motor measurement which patients use in their day-to-day life.

**Methods:** We conducted a software-based continuous monitoring of keyboard typing on participants' own computer with the aim to evaluate this method as a way to assess the motor phenotype in HD. So far, we included 43 participants in our study. The majority of participants are HD patients with already manifest motor symptoms. We also included a group of pre-motor manifest gene carriers and a group of healthy controls.

**Results:** In a cross-sectional analysis we found statistically significant differences in the typing inconsistency between motor manifest HD patients and healthy controls. Typing inconsistency compared between presymptomatic gene carriers and healthy controls showed a trend to higher inconsistency levels in gene carriers. We found a correlation between the inconsistency-scores in keyboard typing with the Total Motor Score. The longitudinal observation is still ongoing, first results will be available in a few months.

**Conclusion:** The observation of keyboard typing is a good method to evaluate fine motor skills of HD patients and presymptomatic gene carriers. After installation, the method is not associated with any additional effort for the participants and provides almost continuous data. A cross-sectional analysis shows that the inconsistency in keyboard-typing is correlated to established clinical measurements.

P 345

### Ataxin-3 as a potential biomarker for disease progression in SCA3

Dorothea Schumann<sup>1,2</sup>, Melanie Gansel<sup>1,2</sup>, Gabriele Anna Kaucher<sup>1,2</sup>, Patrik Pelz<sup>1,2</sup>, Holger Hengel<sup>3</sup>, Hector Garcia-Moreno<sup>4</sup>, Paola Giunti<sup>4</sup>, Magda Santana<sup>5</sup>, Luis Pereira de Almeida<sup>5</sup>, Mafalda Sofia Bastos Raposo<sup>6</sup>, Manuela Lima<sup>6</sup>, Ruth Herberz<sup>7</sup>, Thomas Klockgether<sup>7</sup>, Laura Bannach Jardim<sup>8</sup>, Olaf Rieβ<sup>1,2</sup>, Jeannette Hübener-Schmid<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Tübingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>University of Tübingen, Centre for Rare Diseases, Tübingen, Deutschland; <sup>3</sup>University of Tübingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>University College London, Institute of Neurology (UCL), London, United Kingdom; <sup>5</sup>University of Coimbra, Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), Coimbra, Portugal; <sup>6</sup>University of the Azores, Fundação Gaspar Frutuoso (FGF), Ponta Delgada, Azores, Portugal; <sup>7</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Deutschland; <sup>8</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre, Brazil

The Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3) / Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominantly inherited polyglutamine (PolyQ) disorder. It is caused by an expansion of CAG repeats in the *ATXN3* gene, coding for the protein Ataxin-3. As a consequence of an aberrantly folded Ataxin-3, MJD patients suffer from motor and non-motor symptoms related to cell degeneration especially in the cerebellum, basal ganglia, brainstem and spinal cord. Symptoms include progressive motor coordination deficits and pyramidal signs. To be able to monitor progress of the disease as well as rate the efficiency of possible therapeutical drug targets Ataxin-3 is discussed as a potential biomarker in SCA3. This should supplement the currently used Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), which evaluates the clinical disease progression. To validate Ataxin-3 as a potential biomarker, it is important to understand potential influences on the protein itself. Therefore, the development of world-wide standards for procedures such as taking blood samples, comparing of tube systems, and phenotyping of patient cohorts is importantly needed. This study deals with important questions around standardization of the procedure.

The aim is to analyse biosamples of SCA3 patients of different cohorts from various ethnicities. This includes cohorts from centres in Europe (Germany, the Netherlands, Portugal and Great Britain), assembled by a project of the European Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease Initiative (ESMI), and a second cohort from Brazil. Comparison of cohorts will allow to further validate standardization protocols and assembly of cohorts to investigate polyQ-expanded Ataxin-3 as a potential biomarker in SCA3 disease progression.

Lymphocytes from controls, präsymptomatic mutation carriers and SCA3 patients were collected by standardized protocols between the different clinical centres. For protein quantification the highly-sensitive method of the Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET) were used to measure the protein levels of polyQ-expanded ataxin-3 at different disease stages. In this process the energy transfer occurs while two antibodies labelled with D2 and terbium cyptate fluorophore bind in close proximity at the same molecule.

The measured protein levels in lymphocytes will be correlated with several information of the patients, such as the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA-Score), disease duration and CAG-repeat-length. Data from around 200 patients and präsymptomatic mutation carriers with different ethnicities will be presented.

To monitor possible future therapies of SCA3, which is currently incurable, biomarker are importantly needed. To validate Ataxin-3 as such a biomarker, research on possible influencing factors is important.

P 362

### Investigating the influence of polymorphisms on the expression of nuclear transport proteins as a genetic modifiers of spinocerebellar ataxia type 3

Annemarie Köbsch<sup>1</sup>, Thorsten Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Arbeitsgruppe SCA3, Tübingen, Deutschland

**Background:** Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is an autosomal dominantly inherited neurodegenerative disorder that is caused by an increased number of CAG repeats in the *ATXN3*-gene encoding the Ataxin-3 protein. The age at onset (aao) varies strongly and is negatively correlated to the number of CAG repeats. The CAG repeat number accounts for 50-80 % of the variability of the aao, implying that there must be more unknown genetic or environmental modifiers that explain the other 50-20 %. Ataxin-3 is expressed in neurons where it is mainly located in the cytoplasm but forms insoluble, nuclear inclusions in certain brain regions of SCA3 patients. The nuclear transport of large proteins is mediated by a group of proteins, the karyopherins. It has been demonstrated in a SCA3 mouse model, that a knockout of karyopherin alpha 3 (KPNA3) leads to milder symptoms and fewer inclusions.

**Objectives:** The goal of this study was to find new genetic modifiers to use for a better prediction of the aao in presymptomatic SCA3 patients and to further understand the pathomechanisms behind the disease.

**Question:** To do so, we chose five SNPs in the promoter region of different nucleocytoplasmic transport proteins, namely *IPO13*, *CRM1* and *KPNA3*, to study their influence on the aao. The chosen proteins changed the amount of nuclear inclusions in HEK cells when they were either up- or downregulated in a recent study.

**Methods:** We genotyped 450 DNA samples of SCA3 patients for the SNPs using high resolution melting analysis. We then performed an analysis of covariance using the aao as a dependent variable and the CAG count plus the SNPs as independent variables.

**Results:** We identified a SNP with a significant impact and explaining additional 2 % of the variability of the aao.

**Conclusion:** Since the identified promoter polymorphism has a significant influence on the aao in the group of SCA3 patients we studied, we conclude that it probably affects transcription factor binding sites and therefore the respective protein. The next step would be to perform a functional analysis in cell culture to prove that theory. Besides, the impact of the SNP could already be used to help predicting the aao of presymptomatic patients.

P 425

### Das deutsche DysTract-Dystonie-Register: Erforschung des natürlichen Verlaufs, der Epidemiologie und der Genetik und Ressource für therapeutische Studien

Sebastian Loens<sup>1</sup>, Johanna Junker<sup>1</sup>, Katja Lohmann<sup>1</sup>, Meike Kasten<sup>1</sup>, Jens Volkmann<sup>2</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Tobias Bäumer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neurologie, Würzburg, Deutschland

**Hintergrund:** Dystonien sind eine klinisch und genetisch heterogene, seltene Bewegungsstörung, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Die Ursachen von Dystonien sind vielseitig und bleiben in den meisten Fällen nicht-erworbener Dystonien unbekannt. Populationsbasierte Studien weisen auf eine genetische Ursache hin, je nach Studien findet sich eine positive Familienanamnese in 10 % bis 25 % der Betroffenen. Derzeit sind sieben Gene als Ursache einer monogenen isolierten Dystonie bekannt, die Frequenz dieser Mutationen ist unbekannt, liegt aber vermutlich bei we-

niger als 5 %. Das deutsche Dystonie-Register DysTract bietet eine umfassenden Datenbasis für zukünftige Studien um das Verständnis der genetischen und molekularen Ursachen von Dystonie zu verbessern und die Grundlage für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze zu schaffen. Dieses Register wurde als Teil eines vom BMBF geförderten DysTract-Forschungskonsortium etabliert und wird seit 2019 von dem gemeinnützigen Verein DysTract e. V. weiter geführt.

**Ziele:** 1) Aufbau des deutschen Dystonie-Registers und systematische Erhebung von Daten zum natürlichen Verlauf, zur Epidemiologie und zu Umweltfaktoren mit dem Ziel 25 % aller Dystoniepatienten in Deutschland einzuschließen.

2) Einlagerung von Bioproben (DNA und Serum) in einer angeschlossenen Biobank.

3) Screening der in das Register eingeschlossenen Patienten auf bekannte monogene Formen von Dystonie mit einem Next-GenerationSequencing Panel.

4) Bereitstellung einer Ressource mit klinischen Daten und Biomaterialien für klinische und Grundlagen Studien

**Fragestellung:** 1) Wie ist die Verteilung von Dystonien in Deutschland? 2) Wie häufig sind monogenen Dystonien in einer nicht selektionierten Kohorte? 3) Wie ist die Genotyp-Phänotyp Korrelation in monogenen Dystonien?

**Methoden:** Die Datenerhebung umfasst: 1) Auftreten, Verlauf und klinische Charakteristika der Dystonie. 2) Invasive und nicht-invasive Behandlung. 3) Neurologische und psychiatrische Ko-Morbiditäten. 4) Eine videodokumentierte Untersuchung und klinisches Rating mittels Burke-Fahn-Marsden-Rating-Scale und Global Dystonia Rating Scale. 5) Selbst-rating Fragebögen zu Angst, Depression und Lebensqualität (HADS, SF-36, BDI II, LSAS, PHQ9, EQ-5D-3L). 6) Asservierung von DNA und Serum-Proben.

**Ergebnisse:** Die Verteilung der dystonen Syndrome zeigt ein deutliches Überwiegen fokal/segmentaler Dystonien (Abb.1). Die Verteilung des Alters bei Erstmanifestation zeigt im Median das früheste Auftreten bei generalisierter Dystonien und das späteste bei kranialen Dystonien (Abb.2). Das Verhältnis Frauen: Männer beträgt 1,5:1. Es fand sich eine Prävalenz für bekannte monogene Dystonie-Formen bei ca. 2 % der Fälle im Register, wobei die meisten Patienten eine Mutation in TOR1A trugen, gefolgt von SGCE und GCH1.

**Schlussfolgerungen:** Mit dem Aufbau des Deutschen Dystonie Registers ist entsprechend der Zielsetzung eine Ressource für aktuelle und vor allem zukünftige Forschung zu Ursachen und Behandlung von Dystonien geschaffen worden. Die bisherigen epidemiologischen Ergebnisse bestätigen weitgehend die Ergebnisse früherer Studien mit einer Prädominanz fokaler Dystonien und bevorzugtem Auftreten im weiblichen Geschlecht.

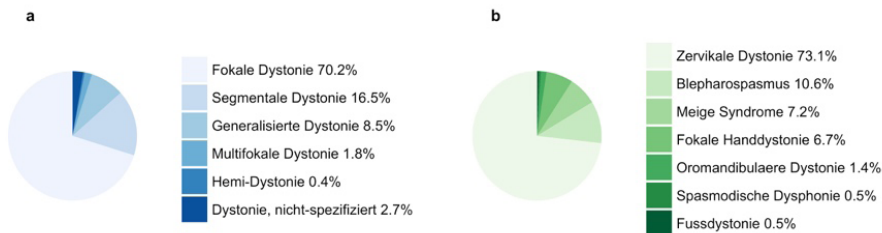


Abb 1:

a) Verteilung der dystonen Syndrome in allen Proben (keine weitere Differenzierung möglich)

b) Subtypen fokaler Dystonien in den neu eingeschlossenen Proben

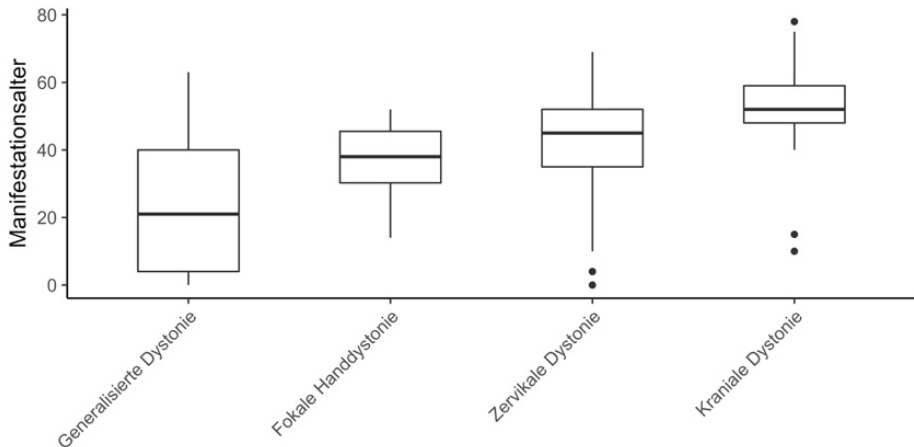


Abb. 2: Manifestationsalter in Abhängigkeit von der Verteilung der Dystonie (Statistische Masse)

P 462

### Is directional stimulation of the VIM superior to omnidirectional stimulation in patients with essential tremor?

Sabine Fliegen<sup>1</sup>, Petyo Nikolov<sup>1</sup>, Christian Hartmann<sup>1</sup>, Philipp Jörg Slotty<sup>1</sup>, Jan Vesper<sup>1</sup>, Alfons Schnitzler<sup>1</sup>, Stefan J. Groiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

**Background:** Deep brain stimulation of the VIM is a well-established therapy in the management of essential tremor but is frequently associated with side effects like gait ataxia. Directional current steering may be a way to activate fiber tracts more selectively, thereby widening the therapeutic window.

**Aim:** To determine whether directional stimulation of the VIM is superior to omnidirectional stimulation of the VIM in ET patients.

**Question:** Is therapeutic window under best directional stimulation wider than under omnidirectional stimulation in ET patients with VIM DBS?

**Methods:** For this prospective, randomized, double blind study 10 patients with ET (5 men, 5 women) treated with chronic deep brain stimulation (DBS) of the ventral intermediate thalamic nucleus (VIM) were recruited. To compare efficacy of current steering in VIM-DBS, therapeutic window was calculated under directional (3 directions) and omnidirectional stimulation by determining effect and adverse effect thresholds. Clinical efficacy was assessed by comparing impact of directional and omnidirectional stimulation settings on tremor rating scales (TRS, TETRAS), ataxia rating scales (mCARS, SARA) and accelerometry (Kinesia®). Total electrical energy delivered (TEED) was measured under both conditions.

**Results:** Therapeutic window under best directional stimulation tended to be wider than under omnidirectional stimulation. This resulted from a significantly lower effect threshold under best directional stimulation compared to omnidirectional stimulation, while there was no difference in terms of adverse effects. Best and second-best directional stimulation had a significantly wider therapeutic window than the third-best directional stimulation. In terms of clinical efficacy, we did not find significant differences. TEED at the adverse effect threshold was significantly higher under directional than under omnidirectional stimulation.

**Conclusions:** Directional stimulation is at least equally effective, compared to omnidirectional stimulation. Regarding effect threshold, our data even suggest a superiority of directional stimulation settings. Moreover, superiority of certain directions of stimulation may indicate directional stimulation to be advantageous in case a DBS lead is not optimally placed. Under directional stimulation higher energy levels are needed to evoke adverse effects than under omnidirectional stimulation.

P 622

## Analyse der Liquorbefunde bei der Huntington-Erkrankung

Jan Lewerenz<sup>1</sup>, Katrin Lindenberg<sup>1</sup>, Sigurd Süsmuth<sup>1</sup>, G. Bernhard Landwehrmeyer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Die Huntington-Erkrankung (HK) ist eine autosomal-dominant vererbliche Erkrankung aufgrund einer pathologischen CAG-Triplett-Wiederholungsexpansion im Huntingtin (HTT)-Gen. Neben einer Akkumulation aggregierten mutierten HTT-Proteins und Untergang von Neuronen, insbesondere in den Basalganglien, zeigt sich im Gehirn bei der HK histologisch eine deutliche Mikrogliaaktivierung. Es wird angenommen, dass bei der HK durch die Expression des mutierten HTT-Proteins in Zellen des angeborenen Immunsystems eine vermehrte Aktivierbarkeit vorliegt. Jüngst wurden aber auch erhöhte sCD27-Spiegel im Liquor bei der HK beschrieben, die als Marker eine T-Zellaktivierung, also Aktivierung des adaptiven Immunsystems, interpretiert wurden. Die den wenigen publizierten Daten weisen darauf hin, dass auch eine intrathekale Immunglobulinsynthese als Zeichen einer B-Zell-Aktivierung bei Patienten mit HK vorliegen kann. **Ziele:** Ziel der Studie war es, genauer zu definieren, welche Liquorbefundkonstellationen bei Patienten mit der HK in verschiedenen Krankheitsstadien zu erwarten sind.

**Fragestellung:** Wie sehen Liquorbefunde bei der HK aus?

**Methoden:** Sämtliche vollständigen Liquorbefunde von HK-Patienten oder Genträgern, die im Rahmen eines Biomarker-Studie generiert worden waren, wurden ausgewertet. Das Stadium der Erkrankung wurde mittels der Total functional capacity erhoben. Präsymptomatische bzw. prodromale HD-Patienten wurden anhand eines Diagnostic confidence score < 4 identifiziert. Eine Liquorpleozytose wurde bei < 4 Zellen/ $\mu$ l angenommen, eine Schrankenstörung, wenn der Liquor-Serum-Albuminquotient größer als der Grenzquotient ( $4 + \text{Lebensalter} / 15 * 10^{-3}$ ) war.

**Ergebnisse:** Wir konnten 42 HD-Patienten bzw. Genträger mit vollständigem Liquorbefund identifizieren. Hiervon waren 6 präsymptomatische Genträger, 21 HD-Patienten im Stadium 1, 8 im Stadium 2, 6 im Stadium 3 und einer im Stadium 4. Das mediane Alter der Kohorte war 51,4 Jahre (min. 26 Jahre, max. 79 Jahre), der Alter zwischen den Subgruppen präsymptomatische Patienten, Stadium 1, Stadium 2 und Stadium 3 war nicht unterschiedlich. Die Patienten hatten im Median 44 CAG-Triplett-Wiederholungen im HTT-Gen (min. 37, max. 54), auch diese waren zwischen den Subgruppen nicht unterschiedlich. 24 waren Männer, 18 Frauen. Drei Patienten wiesen eine erhöhte Zellzahl auf (5, 13 und 19 Zellen/ $\mu$ l), der Patient mit 13 Zellen war präsymptomatisch, die anderen beiden Stadium 1. Kein Patient in den Stadien 2-4 hatte eine Pleozytose. Mit einem Cut-off eines Disease burden score (DBS) von 350, zeigten Patienten mit einem niedrigen DBS eine signifikant höhere Zellzahl als Patienten mit einem DBS von > 350 (mittlere Zellzahl 3,1 vs. 0,6/ $\mu$ l, Mann-Whitney-Test  $p > 0,05$ ). Insgesamt zeigten drei Patienten isolierte OKBs im Liquor, der präsymptomatische Patient mit Pleozytose und einer der im Stadium 1 mit Pleozytose. Sieben Patienten zeigten eine Schrankenstörung (17%), die in der Regel mild ausgeprägt war, 6 hiervon im Stadium 1, einer im Stadium 4. Insgesamt zeigten 17% der präsymptomatischen Patienten, 38% der Patienten in Stadium 1, keiner im Stadium 2 und 10% im Stadium 3 auffällige Liquorbefunde. Von allen Befunden traten einmal ausschließlich OKBs auf (2,4%), einmal eine Schrankenstörung mit Zellzahlerhöhung (2,4%), 2 Patienten hatten eine Pleozytose und OKBs (4,8%), und 6 Patienten ausschließlich eine Schrankenstörung (14,3%).

**Schlussfolgerungen:** Pathologische Liquorbefunde, insbesondere eine milde Schrankenstörung kommen bei der HD überzufällig häufig vor, vor allem in frühen Krankheitsstadien. Bei einer Minderzahl der Patienten weist die Liquoranalyse eine intrathekale entzündliche Reaktion in Form einer Zellzahlerhöhung oder intrathekalen IgG-Synthese nach.

## Bewegungsstörungen: andere als Parkinson-Syndrome II

P 24

### Validierung von potenziellen Biomarkern in mononukleären Zellen des peripheren Bluts für die neurodegenerative Erkrankung Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3)

Gabriele Anna Kaucher<sup>1</sup>, Patrik Pelz<sup>1</sup>, Holger Hengel<sup>2</sup>, Hector Garcia-Moreno<sup>3</sup>, Paola Giunti<sup>3</sup>, Magda Santana<sup>4</sup>, Luis Pereira de Almeida<sup>4</sup>, Mafalda Sofia Bastos Raposo<sup>5</sup>, Manuela Lima<sup>5</sup>, Ruth Herberz<sup>6</sup>, Thomas Klockgether<sup>6</sup>, Olaf Rieß<sup>1</sup>, Jeannette Hübener-Schmid<sup>1</sup>, Melanie Gansel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Tübingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>University of Tübingen, Centre for Rare Diseases, Tübingen, Deutschland; <sup>3</sup>University College London, Institute of Neurology (UCL), London, United Kingdom; <sup>4</sup>University of Coimbra, Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), Coimbra, Portugal; <sup>5</sup>University of the Azores (FGF), Fundação Gaspar Frutuoso, Ponta Delgada, Portugal; <sup>6</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Deutschland

Auf dem Feld der neurodegenerativen Erkrankungen gehört die Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) zu denjenigen Erkrankungen, die bis heute in ihren kausalen Einzelheiten nicht vollständig verstanden ist und für die in der Konsequenz weder zielgerichtete symptomatische noch kurative Therapieansätze zur Verfügung stehen. Die autosomal-dominant vererbte Polyglutaminerkrankung SCA3 ist die häufigste Spinocerebelläre Ataxie weltweit. Ihr liegt eine expandierte Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholung im Gen *ATXN3* auf dem Chromosom 14 zugrunde, die sich ab einem Schwellenwert von ungefähr 51 CAG-Triplett-Wiederholungen klinisch pleomorph präsentiert, häufig beginnend in der dritten und vierten Lebensdekade unter anderen mit Ataxiesymptomen, Dysarthrie und zerebellären Augenbewegungsstörungen. Gesucht werden Biomarker mit diagnostischer und prognostischer Aussagekraft und zum Zwecke der Verifizierung von Therapieerfolgen in pharmakologischen Studien.

Die *European Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph-Disease Initiative (ESMI)* als europäisches Kooperationsprojekt hat sich neben der Erforschung von motorischen und bildgebenden Biomarkern zum Ziel gesetzt, quantifizierbare und reproduzierbare Biomarker im peripheren Blut zu identifizieren und mit der hochsensitiven und antikörperbasierten Methode des *Time-resolved fluorescence energy transfer (TR-FRET)* zu validieren. Diese Forschung greift unter Nutzung hochstandardisierter Protokolle auf vorbestehende SCA3-Kohorten aus Europa zurück, aus denen eine 194 Studienteilnehmer umfassende Kohorte für die Validierung von Biomarkern im peripheren Blut rekrutiert wurde. Mit dem TR-FRET wurden mit verschiedenen Antikörperkombinationen sowohl das nicht-expandierte als auch das expandierte, krankheitsverursachende Protein *ATXN3* als potenzielle Biomarker in lysierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes detektiert und quantifiziert. Die quantitativen *ATXN3*-Bestimmungen wurden im Folgenden mit dem Alter, dem Geschlecht, dem Krankheitsbeginn (AAO), der Krankheitsdauer (DD), der Krankheitsschwere in Form von klinischen Bewertungssystemen (SARA, INAS) und der Anzahl der CAG-Triplett-Wiederholungen statistisch korreliert. Erste Analysen konnten zeigen, dass die Level an expandiertem *ATXN3* in mononukleären Zellen des peripheren Blutes mit den klinischen Bewertungssystemen der Symptomsschwere (SARA und INAS) statistisch signifikant korrelieren.



P 113

## Real world evidence on incidence, prevalence and routine management of Huntington's disease in Germany

Christoph Ohlmeier<sup>1</sup>, Sepiede Azghandi<sup>2</sup>, Kai-Uwe Saum<sup>2</sup>, Wolfgang Galetzka<sup>3</sup>, Dominik Beier<sup>3</sup>, Holger Gothe<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>IGES Institut GmbH, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; <sup>3</sup>Institute for Applied Health Research (InGef), Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>TU Dresden, Department of Health Sciences / Public Health, Med. Faculty, Dresden, Deutschland; <sup>5</sup>UMIT, Department of Public Health, Health Services Research and HTA, Hall in Tirol, Austria

**Background:** Huntington's disease (HD) is a rare, autosomal-dominant inherited, neurodegenerative and fatal disease with no cure or progression delaying treatment currently available. HD is characterized by cognitive, motor and psychiatric symptoms, which are often called the "symptoms triad." Evidence on epidemiology and health care use of patients suffering from HD is limited, especially for Germany.

**Objective:** To estimate the incidence and prevalence of HD and to analyze the current routine care based on German real world data (RWD).

**Methods:** Source of data was the InGef Research Database which is an anonymized healthcare claims database with longitudinal data from patients insured in one of approximately 70 German social health insurances (SHIs) comprising data of more than four million insureds. The study which was based on the years 2015 and 2016 was conducted in a retrospective cross-sectional design. HD patients were identified based on outpatient and inpatient ICD 10 codes. At least two ICD 10 codes for HD (ICD 10: G10) during the study period were required to fulfill the case identification criteria. Patients without any HD diagnoses in the four calendar years prior to the year of case identification were considered incident. Information on outpatient drug dispensations, medical aids and remedies were considered to describe the current treatment situation of HD patients. Only descriptive statistical analyses were used.

**Results:** We identified 61 incident HD cases and 308 prevalent HD cases which corresponds to a two-year-incidence of 1.8 per 100,000 persons and a two-year-prevalence of 9.3 per 100,000 persons. The prevalence of HD rose with advancing age, was highest in patients aged 60-69 years (16.8 per 100,000 persons) and decreased afterwards.

Depression was the most frequently observed encoded condition in HD patients (42.9 %). Dementia (37.7 %), urinary incontinence (32.5 %), extrapyramidal and movement disorders (30.5 %), dysphagia (28.6 %) and disorders of the lipoprotein metabolism (28.2 %) were also frequently encoded in HD patients.

The use of antipsychotics was observed in 66.9 % of HD patients. Antidepressants were received by 45.1 %. The use of anticonvulsants (16.6 %), opioids (14.6 %) and hypnotics (9.7 %) was less frequently seen in HD patients.

Physical therapy was the most often used medical aid in HD patients (46.4 %). Use of nursing services and speech therapy was observed in 27.9 % and 22.7 % of HD patients, respectively, whereas psychotherapy was rarely seen in HD patients (3.2 %).

There were hardly any sex-specific differences regarding the use of drugs, medical aids and remedies.

**Conclusion:** This study shows that HD patients have a high symptom and comorbidity burden and suffer from a broad spectrum of conditions with more than 40 % having a diagnosed depression. Furthermore, this study provides first insights into the epidemiology of HD in Germany being an important indicator for health care planning. In addition, this study expands the evidence on routine care of HD patients and might thus serve as a starting point for analyzing changes in HD treatment after new drugs will potentially have become available.

P 297

## Sind Smartphones zur akzelerometrischen Messung von Tremores geeignet?

Hannah Sönne Falk<sup>1</sup>, Franziska Hopfner<sup>1</sup>, Patrick Wiegand<sup>2</sup>, Patricia Piepjohn<sup>2</sup>, Gerhard Schmidt<sup>2</sup>, Günther Deuschl<sup>1</sup>, Gregor Kuhlenbäumer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Elektrotechnik und Informationstechnik, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel,

**Hintergrund:** Die Tremorkrankheiten sind der Essentielle Tremor (ET), der M. Parkinson (PD) und die Dystonie (DYT). Die Diagnose basiert auf klinischen Charakteristika und dem Ausschluss anderer Ursachen. Die Akzelerometrie (Beschleunigungsmessung) ist ein apparatives Verfahren zur Tremor-Charakterisierung. Mit Hilfe mathematischer Verfahren, wie z. B. des „Tremor Stability Index“ ist eine Differenzialdiagnose zwischen ET und PD mit einer Sensitivität und Spezifität >80 % möglich (di Biase et al. Brain (2017)). Smartphones verfügen über ein drei-Achsen Akzelerometer und sind eine nahezu ubiquitär verfügbare Alternative zu teuren Labor-Akzelerometern.

**Ziele:** Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer objektiven und kostengünstigen Smartphone-Tremor-Messmethode. Zunächst geht es um die Frage, ob die Datenqualität eines Smartphone-Akzelerometers mit der eines Labor-Akzelerometers vergleichbar und für eine Tremormessung ausreichend ist. In der zweiten Stufe werden bekannte Verfahren wie der „Tremor Stability Index“ implementiert und neue Analyseverfahren entwickelt. Weitere Entwicklungsstufen sind geplant.

**Methoden:** Es wurden 146 Probanden untersucht und anhand der klinischen Akte sowie einer Expertendiagnose in ET (46), PD (24), DYT (8), Kontrollen (13) und Tremor nicht sicher geklärt (55) unterteilt. Die Tremormessungen erfolgten simultan mittels Labor-Akzelerometer „Nicolet EDX“ und Smartphone-Akzelerometer „Xperia Z3“ (Sony). Das Leistungsdichtespektrum wurde mittels der Betragsquadratbildung nach schnellen Fourier-Transformationen und der Welch-Mittelungsmethode berechnet und hieraus die Tremorfrequenz und Amplitude ermittelt (Abbildung 1). Die Auswertemethoden befinden sich noch in der Entwicklung.

**Ergebnisse:** Die ersten Ergebnisse im Frequenz- und Amplitudenbereich sind für eine Messung (linke Hand, postural) in Abbildung 2 und 3 gezeigt. Die Ergebnisse aller Probanden (schwarz) zeigen zahlreiche Werte, bei denen die Ergebnisse zwischen Labor- und Smartphone stark differieren. Nach manueller Entfernung von Messungen mit sehr geringem Tremor und technisch fehlerhaften Messungen ist die Übereinstimmung der Messmethoden wesentlich besser (blau). Bei sehr geringen, klinisch nicht relevanten Tremores ist wahrscheinlich das Labor-Akzelerometer überlegen (Daten nicht gezeigt). Zurzeit arbeiten wir an der automatischen Entfernung dieser nicht auswertbaren Messungen und der Extraktion weiterer Merkmale, die zwischen ET, PD und DYT trennen.

**Schlussfolgerungen:** Unsere präliminieren Ergebnisse legen nahe, dass Smartphones zur Tremormessung geeignet sind. Um diese zu etablieren, müssen: (1) Auswertemethoden zur automatischen Erkennung technischer Fehlmessungen und geringfügiger, klinisch irrelevanter Tremores verbessert werden, (2) Merkmale aus den Daten extrahiert werden, die eine Differenzialdiagnose zwischen ET, PD und DYT erlauben.

Abbildung 1: „gute“ (links, ET) und „schlechte“ Messung (rechts, Kontrollperson) mit dem Smartphone

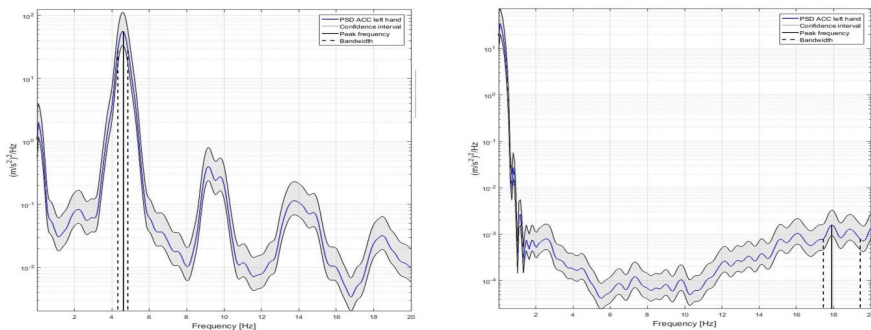


Abbildung 1: links: Ein ET Patient mit klar abgrenzbarem Tremorpeak mit einer hohen Amplitude ( $\sim 4.3$  Hz,  $\sim 10^2$  m/s<sup>2</sup>), rechts: Eine Kontrollperson ohne abgrenzbaren Tremorpeak. Hier hat der Auswertalgorithmus irrtümlich eine Tremorfrequenz von  $\sim 19.9$  Hz ermittelt. Die Amplitude geht nicht über  $\sim 10^3$  m/s<sup>2</sup> hinaus. Diese Messungen müssen zurzeit noch manuell entfernt werden.

Abbildung 2: Frequenz: postural Lab vs. Smartphone

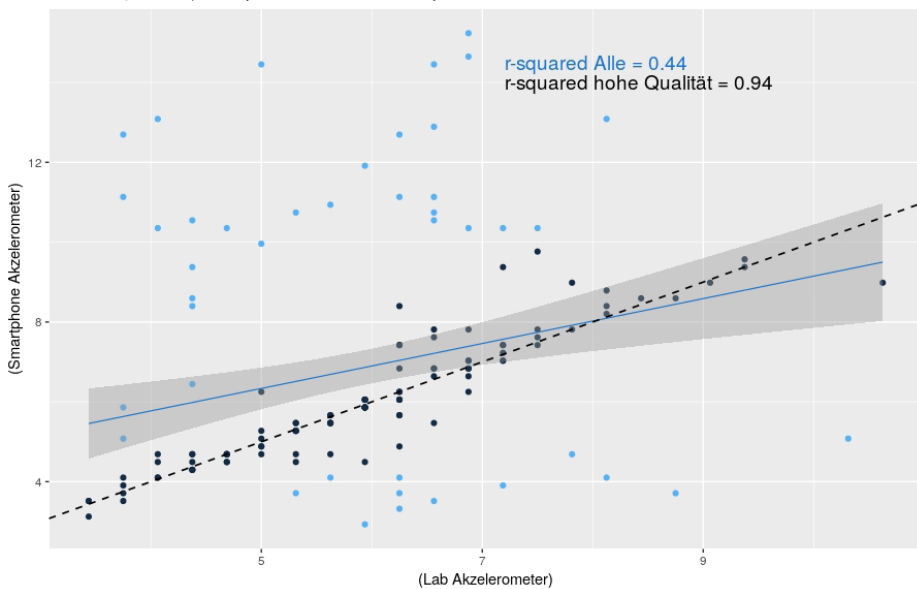


Abbildung 2: Mit dem Labor-Akzelerometer (x-Achse) und mit dem Smartphone (y-Achse) gemessene Tremorfrequenz. Schwarze Punkt: Messungen hoher Qualität. r-squared hohe Qualität: Korrelationskoeffizient für diese Messungen. Blaue Punkte: manuell entfernte Messungen mit geringer Tremoramplitude oder technischen Artefakten. r-squared Alle: Korrelationskoeffizient für alle Messungen.

Abbildung 3: Amplitude: postural Lab vs. Smartphone

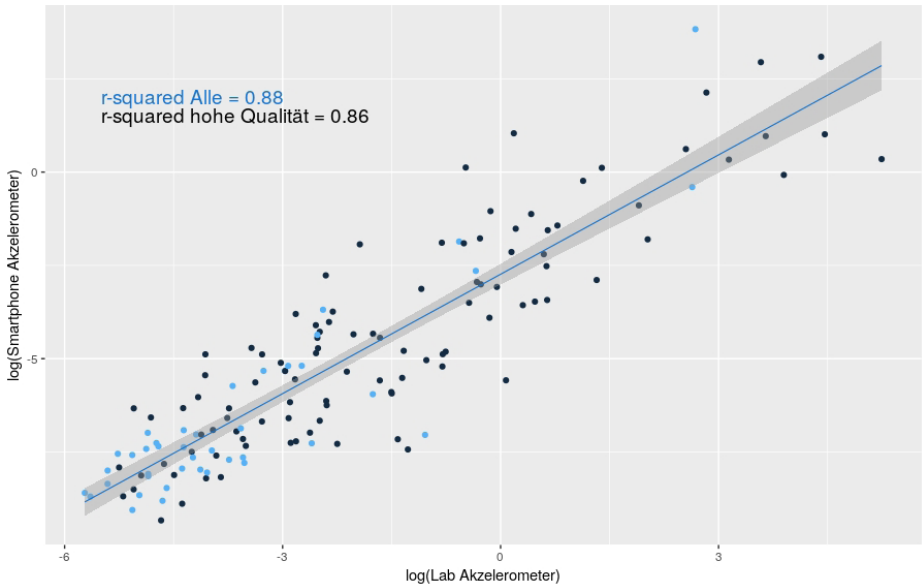


Abbildung 3: Legende analog zu Abbildung 2.

P 468

### Preserved behavioral adaptation and predictive coding, but deteriorated orientation and reorientation in patients with genetically determined cerebellar ataxias

Sinem Tunc<sup>1</sup>, Nastasja Baginski<sup>2</sup>, Juliane Lubs<sup>2</sup>, Julius Verrel<sup>2</sup>, Moritz Mückschel<sup>3</sup>, Witold Chmielewski<sup>3</sup>, Ann-Kathrin Stock<sup>3</sup>, Julien F. Bally<sup>4</sup>, Anne Weißbach<sup>2</sup>, Magdalena Khira Baas<sup>1</sup>, Vera Tadic<sup>1</sup>, Norbert Brüggemann<sup>1</sup>, Tobias Bäumer<sup>2</sup>, Christian Beste<sup>3</sup>, Alexander Münchau<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Faculty of Medicine of the TU Dresden, Cognitive Neurophysiology, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Dresden, Deutschland; <sup>4</sup>University Hospitals of Geneva, Department of Neurology, Geneva, Switzerland

**Background:** Genetically determined cerebellar ataxias (CA) are a heterogeneous group of disorders with progressive decline of cerebellar functions resulting in increasing deficits of motor coordination and balance problems. Cerebellar internal forward models are suggested to play a role in cognitive control.

**Objectives:** In the current study, we examined whether patients with CA have deficits in the ability to adapt behavior and to extract regularities from the past to predict future events.

Questions: We aimed i) to assess sensory predictive coding processes and ii) to determine cognitive adaptation to response conflict and error with concomitant EEG recordings.

**Methods:** A total of 20 genetically determined patients with CA and 29 age- and sex-matched healthy controls (HC) were studied. Sensory prediction coding was examined by using an auditory distraction paradigm. To examine error-related behavioral adaptation processes we used a visual flanker task. As neurophysiological markers we studied different event-

related potentials: i) P3 for orientation of attention, ii) Mismatch negativity (MMN)/Reorientation negativity (RON) for sensory predictive coding and reorientation after unexpected events, and iii) the N2 and the error-related negativity (ERN) for cognitive adaptation processes/consequences of response errors.

**Results:** Overall reaction times were slower in patients compared to age-matched HC, but error rates did not differ. i) RON amplitudes were more negative in HC compared to patients. In HC, but not in patients, RON amplitudes were also more negative in deviant vs. frequent trials. The amplitude of the P3 was smaller in patients compared to HC. Both in patients and HC P3 amplitudes were larger in distraction trials. The MMN did not differ between groups. ii) Compatibility effects and post error slowing did not differ between groups. P3 was larger in HC than in patients, but did not differ between compatible compared to incompatible trials. iii) ERN and N2 amplitudes in compatible and incompatible trials did not differ between groups.

**Conclusion:** Even though CA patients display disturbed orientation of attention (P3) and reorientation after disruption (RON), they are able to sustain their response accuracy (in spite of slower reaction times), their neurophysiological change-detector (MMN) and error-related mechanism (ERN/N2), which may likely be a result of neural compensatory processes.

P 499

## Konditionierung des Blinzelreflexes in Patienten mit zervikaler Dystonie

Amrei Kienzle<sup>1</sup>, Sebastian Loens<sup>1</sup>, Julius Verrel<sup>1</sup>, Anne Weißbach<sup>1</sup>, Alexander Münchau<sup>1</sup>, Tobias Bäumer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Die neuronalen Grundlagen der Dystonien sind trotz intensiver Forschungsanstrengungen bislang nur unzureichend verstanden. Derzeit werden Störungen in sensomotorischen Netzwerken als Ursache der Symptome angenommen. Tiernodellstudien und funktionelle Bildgebung bei betroffenen Patienten weisen auf eine mögliche Rolle des Zerebellums bei Dystonien hin. Das Zerebellum übt über den dentato-thalamo-kortikalen Trakt einen exzitatorischen Einfluss auf den Motorkortex aus.

Bei Patienten mit einer SGCE positiven Myoklonus Dystonie konnten wir mittels Konditionierung des Blinzelreflexes, einem zerebellär vermitteltem Lernparadigma, eine zerebelläre Dysfunktion belegen.

**Fragestellung:** Haben Patienten mit zervikaler Dystonie ein Defizit in kleinhirnabhängigen Lernprozessen im Vergleich zu gesunden Kontrollen?

**Methoden:** 14 Patienten mit idiopathischer, zervikaler Dystonie (CD) sowie 16 alters- und geschlechts-angepasste Kontrollprobanden (HC) wurden mit dem Paradigma der Konditionierung des Blinzelreflexes (eyeblink-conditioning; EBBC) getestet. Als konditionierender Reiz (CS) wurde ein Ton (1Khz, 540ms, 88dB) über Kopfhörer präsentiert, als unkonditionierter Reiz (US) wurde ein Luftstoß (110kPa, 10 ms) zum Auslösen eines Blinzels direkt nach dem Ton am rechten Auges appliziert. In der Konditionierungsphase wurden 10 Blöcke mit je 10 trials gepaarter Stimuli untersucht. Im Anschluss folgte eine Extinktionsphase mit 3 Blöcken, in denen nur CS appliziert wurden. Als konditionierte Antwort (CR) wurde Blinzeln (EMG vom rechten M orbicularis oculi) gewertet, das nur durch den CS ausgelöst wurde. Die relative Anzahl konditionierten Blinzels in Blöcken von je 10 trails wurde in einer ANOVA statistisch ausgewertet.

**Ergebnisse:** Eine ANOVA zeigte einen deutlichen Konditionierungseffekt (Gruppe CD: CR 12 % in Block 1 zu 78 % in Block 10; Gruppe HC CR 10 % in Block 1 zu 81 % in Block 10,  $p < 0.001$ ), jedoch keinen Gruppenunterschied ( $p = 0.67$ ). In der Extinktionsphase fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0.51$ ) (Abb.1).

**Schlussfolgerungen:** Die normale Konditionierung in einem zerebellär vermitteltem Lernparadigma bei Patienten mit zervikaler Dystonie spricht gegen eine zerebelläre Dysfunktion als primäre bzw. alleinige Ursache bei dieser Dystonie. Angesichts der Auffälligkeiten bei Patienten mit einer Myoklonus Dystonie, welche mit dem gleichen Paradigma untersucht wurden ist davon auszugehen, dass die zerebelläre Störungen bei diesen Patienten durch den Genotyp bedingt sind und möglicherweise eher mit Myoklonus als mit Dystonie in Zusammenhang stehen.

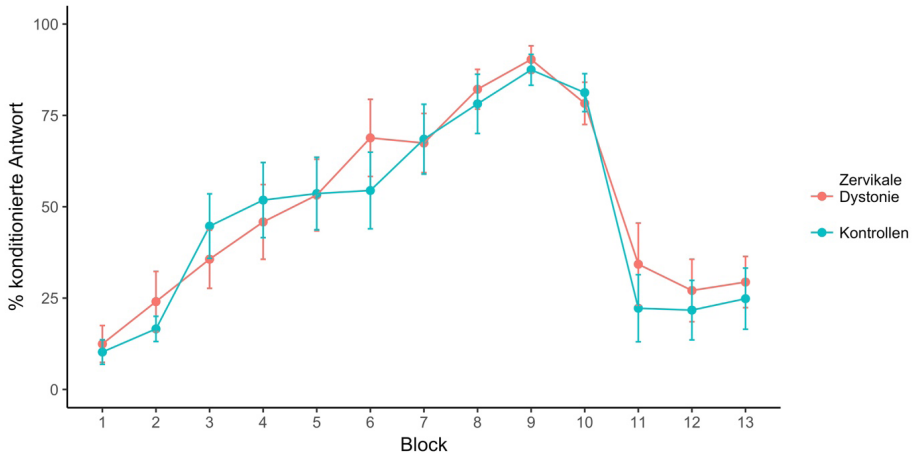


Abb. 1: Inzidenz konditionierter Antworten. Block 1-10 = Konditionierungsphase, Block 11—13 Extinktionsphase

P 591

### Voxelbasierte Morphometrie, DTI-basierte Traktographie und Hirnparenchym-Sonographie in Korrelation zur klinischen Symptomatik bei Huntington-Patienten unterschiedlicher Erkrankungsstadien

Isabella Rudolph<sup>1,2</sup>, Florian Rimmele<sup>1,2</sup>, Uwe Walter<sup>2</sup>, Stefan Teipel<sup>1,3</sup>, Christoph Kamm<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort Rostock, Rostock, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Die Huntington-Erkrankung (HD) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte, neurodegenerative Erkrankung mit progredienten motorischen, psychiatrischen und kognitiven Symptomen. Die neuronale Degeneration, die sowohl graue als auch die weiße Substanz betrifft, ist mit MR-basierten Bildgebungsmethoden darstellbar. Neuropathologische Prozesse, insbesondere striataler Strukturen, lassen sich auch sonographisch mit verändertem Echogenitätsverhalten abbilden

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, inwiefern sonographische Verfahren relevante pathologische Substanzveränderungen bei Patienten mit HD im Bereich des Striatums, gemessen am Goldstandard der MRT-basierten Methoden der Voxelbasierten-Morphometrie (VBM) und des Diffusions-Tensor-Imaging (DTI), abbilden können.

**Fragestellung:** In der vorliegenden Studie wurden Alterationen der grauen und weißen Substanz- sowie Echogenitäts-Veränderungen bei HD-Patienten untersucht. Hierbei war von besonderem Interesse, ob und inwieweit sich mittels Hirnparenchymsonographie (HPS) messbare Veränderungen des Nucleus Caudatus (NC) bei HD-Patienten verschiedener Erkrankungsstadien einerseits mit klinischen Parametern und andererseits mit VBM-/DTI-Indizes korrelieren lassen.

**Methoden:** Hierfür wurden an einem 3T-MRT-Scanner T1- sowie diffusionsgewichtete Datensätze von 10 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter HD verschiedener Erkrankungsstadien erhoben und mittels VBM für die graue sowie mittels DTI-basierter Traktographie (TBSS) für die weiße Hirnsubstanz im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=14) analysiert. Volumen-Messungen und Diffusions-Indizes (fraktionale Anisotropie, FA) wurden auf whole-brain-basierter Ebene sowie in einer ROI-Analyse für den NC bestimmt. Parallel wurden intrazerebrale Strukturen mittels HPS untersucht und klinische Parameter (UHDRS Motor Score und umfangreiche neuropsychologische Testung) erfasst.

**Ergebnisse:** HD-Patienten zeigten, in Übereinstimmung mit früheren Studien, gegenüber den gesunden Kontrollen eine signifikante Reduktion des Volumens der grauen Substanz im Striatum, im linksseitigen Thalamus sowie in kortikalen Bereichen einschließlich des Frontal- und Temporallappens sowie Veränderungen des DTI-Parameters FA u. a. in der Capsula interna, der Radiatio thalamica und dem Fasciculus longitudinalis. In der ROI-Analyse des NC stellten sich erwartungsgemäß neben verringerten Volumenwerten und erhöhtem Diffusions-Index MD (mean diffusivity) sonographisch hyperechogene Areale des NC dar. Die motorischen und auch die meisten kognitiven Parameter korrelierten mit verringerten Volumenwerten des NC, nicht aber mit MD-Werten oder HPS-Parametern des NC. Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Echogenität einzelner Strukturen (Substantia nigra, Hirnstamm-Raphe, Seitenventrikelvorderhorn und dritter Ventrikel) und klinischen oder genetischen Parametern zeigte sich nicht. Ferner fand sich keine Korrelation zwischen Volumen- oder MD-Messwerten und der Messung des hyperechogenen Areals des NC.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse bestätigen, dass sich auch bei einem kleineren Kollektiv von Patienten mit HD mittels MR-basierter-Bildgebungsmethoden signifikante makrostrukturelle (Volumen) und mikrostrukturelle (Diffusivität) Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisen lassen. Die VBM- und DTI-Ergebnisse weisen auf eine Beeinträchtigung der Basalganglionären-Thalamo-Kortikalen-Schleifenverbindung bei kognitiver und motorischer Dysfunktion bei Patienten mit HD hin. Die Analyse des NC zeigte in allen angewandten Untersuchungsverfahren (VBM, DTI und HPS) pathologische Veränderungen (Volumenreduktion, MD-Erhöhung, Hyperechogenität). Somit bestätigt sich die Darstellung von Veränderungen des NC als ein in allen Erkrankungsstadien präseniler Biomarker der Neurodegeneration bei HD. Erstmalig wurden in dieser Patientenkohorte hirnparenchymsonographische pathologische Befunde bei HD-Patienten verschiedener Erkrankungsstadien mit MR-morphologischen und klinischen Befunden korreliert. Hierbei fand sich keine Assoziation zwischen HPS-Veränderungen des NC und klinischen Parametern oder VBM-/DTI-Indizes des NC. Dies könnte einerseits auf die geringe Fallzahl und andererseits auf jeweils unterschiedliche pathologische Substrate wie Atrophie, axonale Schädigung und Metallablagerungen, die die Messverfahren abbilden, zurückzuführen sein.

P 600

## The genetic cause of CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome)

Norbert Brüggemann<sup>1</sup>, Maria Gisatulin<sup>2</sup>, Valerija Dobricic<sup>2</sup>, Yorck Hellenbroich<sup>3</sup>, Vera Tadic<sup>1</sup>, Alexander Münchau<sup>2</sup>, Christine Zühlke<sup>3</sup>, Melanie Bahlo<sup>4</sup>, Paul Lockhart<sup>5</sup>, Christoph Helmchen<sup>1</sup>, Katja Lohmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Humangenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>4</sup>The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Parkville, Australia; <sup>5</sup>Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia

**Background:** CANVAS is a late-onset neurological syndrome characterized by the combination of cerebellar ataxia, neuropathy and bilateral vestibular areflexia. The clinical diagnosis of CANVAS might be missed due to a limited awareness for vestibular areflexia and sensory pathology as the clues to the correct diagnosis. A homozygous, intronic pentanucleotide expansion has recently been identified as the underlying genetic cause of CANVAS.

**Aim:** To confirm a genetic cause in patients with CANVAS and to identify this mutation in patients with predominant cerebellar ataxia of unknown aetiology.

**Objective:** Mutation analysis in patients with clinically defined CANVAS and in a sample of ataxia patients with an undetermined cause.

**Methods:** We included 109 individuals of whom 15 had "complete CANVAS" (triad of clinical signs), 7 with "incomplete CANVAS" (all three systems affected but incomplete), 73 patients with late-onset cerebellar ataxia of undetermined cause without specific information on sensory and vestibular function, and 14 healthy controls. We tested for the repeat expansion using a duplex PCR. Furthermore, a repeat-primed PCR and Southern blotting were established. Sanger sequencing was used to ensure specificity of the assays.

**Results:** The homozygous pentanucleotide expansion was identified in 14/15 patients (93.3 %) with "complete CANVAS", in 1/7 (14.2 %) with "incomplete CANVAS", and in 4/73 (5.5 %) of other ataxia patients but not in any of the controls. The existence of the expanded repeat was validated by repeat-primed PCR and Southern blotting.

**Conclusions:** A homozygous pentanucleotide repeat expansion is a very frequent cause of CANVAS explaining the vast majority of cases confirming most recent findings. The presence of the repeat expansion also in "incomplete CANVAS" and unselected ataxia patients suggests that the diagnosis of CANVAS might often be clinically missed in patients who were not specifically tested for sensory and vestibular dysfunction. The mechanism by which the repeat expansions are causing the disease remains unclear and warrants further investigations.

P 628

## Trends in der stationären Versorgung des Morbus Wilson: Hospitalisierungsdaten 2005–2017

Steffen Wahler<sup>1</sup>, Alfred Müller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Praxis am Lerchenberg, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Analytic Services GmbH, München, Deutschland

**Hintergrund:** Morbus Wilson (MW) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der durch eine oder mehrere Genmutationen in der Leber die Kupferausscheidung über die Galle vermindert ist. Folge ist eine Ansammlung von Kupfer in Leber, Zentralnervensystem und anderen Organen. Es resultieren vielgestaltige Symptomen. Nach regional erhobenen deutschen Registerdaten leiden 49 % der Betroffenen an Leberschäden, 26 % an neurologischen Defiziten, 12 % an einer Kombination beider. In 13 % ist der Verlauf asymptomatisch. In seltenen Fällen verläuft die Lebererkrankung kurzfristig fatal. Die genaue Inzidenz ist nicht bekannt und wird zwischen 1:30.000 und 1:300.000 angegeben.

**Ziele:** Hier soll untersucht werden, wie frequent Patienten mit MW in welchen Fachabteilungen stationär behandelt werden. Es sollen Alters-, Geschlechtsstruktur und Symptomatik mit Registerdaten verglichen werden. Beachtet werden dazu der zeitliche Verlauf und regionale Unterschiede.

**Fragstellung:** Können die bekannten regionalen Registerdaten der Versorgung des Morbus Wilson bei Untersuchung der bundesweiten Hospitalisierungsdaten bestätigt werden?

**Methoden:** Daten der stationären Versorgung des statistischen Bundesamtes 2005-2017 und die Qualitätsberichte aller Krankenhäuser für die Jahre 2014 bis 2017 wurden auf MW-Kodierungen untersucht und ausgewertet. Verwendet wurden Microsoft-Excel und Microsoft-Access (Version 2016).

**Ergebnisse:** Im regionalen Register finden sich 59 % weibliche Patienten, diese machen nur 44,6 % der stationären Fälle mit Hauptdiagnose MW aus (Nebendiagnose MW: 50,1 %). Frauen verbleiben im Mittel kürzer stationär: Verweildauer 6,2 Tage versus 8,5 Tage bei Männern. Patienten werden zu 45 % in neurologischen Abteilungen behandelt, 20 % in der Pädiatrie und 29 % Gastroenterologie und Hepatologie. 3 % der Fälle in Transplantationseinheiten. Da primär neurologische Aufenthalte durchschnittlich länger dauern, sind weit über Hälfte aller Verweiltage in neurologischen Fachabteilungen. Die abgerechneten DRG sind bei Neurologen und Pädiatern weit überwiegend dem metabolischen Bereich zugeordnet, 29 % von allen DRG sind hepatologisch, 3 % jeweils Transplantation und primär osteologisch. 28 % der Fälle wurden in universitären Einrichtungen versorgt, 42 % in größeren und 30 % in kommunalen kleinen Krankenhäusern. Die Anzahl der Fälle liegt seit 2005 konstant um 600, davon etwa 30 % mit Hauptdiagnose MW. Hier liegt der Altersdurchschnitt bei 30,1 Jahren (Median 28,0), ohne Geschlechtsunterschied (m 29,9; w 30,3). Knapp 15 % der stationären MW Fälle sind Kinder. Bei Nebendiagnose MW ist der Altersschnitt deutlich höher: 42,8 Jahre (m 41,2; w 44,3). Auffällig ist eine Lücke bei Patienten, die zwischen dem 17. und 25. Lebensjahr stationär behandelt werden. Die Rate der Hospitalisierung ist regional sehr unterschiedlich: Bei Hauptdiagnose (alle) von 1,1 (6,4) pro Million Einwohner in Baden-Württemberg bis 4,3 (16,1) pro Million Einwohner in Mecklenburg-Vorpommern oder Sachsen mit 4,6 (14,9) pro Million Einwohner.

**Schlussfolgerungen:** Im stationären Bereich findet sich eine unterschiedliche Verteilung des MW als in den bekannten Registerdaten. Neurologische Krankheitsausprägung wird häufiger und länger im Krankenhaus behandelt. Die Geschlechter werden paritätisch hospitalisiert. Die deutlich kürzere Verweildauer bei Frauen kann nicht erklärt werden. Universitäre Einrichtungen spielen bei der stationären Versorgung nur eine untergeordnete Rolle. Eine Lücke der Aufenthalte im Alter ab 20 Jahre spricht für eine suboptimale Transition. Die um Faktor vier unterschiedliche regionale Hospitalisierungsfrequenz bleibt ebenfalls unerklärt. Ein bundesweites Register wäre zur weiteren Klärung der Epidemiologie hilfreich.



## Epilepsie & Neuroonkologie

---

P 13

### ERGO – Rehabilitationskonzept für Patienten mit linkstemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen

Michael Schwarz<sup>1</sup>, Katrin Walther<sup>2</sup>, Hajo Hamer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik Erlangen, Epilepsiezentrum, Neuropsychologie, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Neurologische Klinik Erlangen, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Epilepsiechirurgische Eingriffe im linken Temporallappen können zu Verschlechterungen im Bereich des Verbalgedächtnisses und des Benennens führen. Um die Wahrscheinlichkeit postoperativer Störungen zu minimieren, sind bei Patienten mit einer Risikokonstellation besondere Vorsorgemaßnahmen notwendig.

**Ziele:** Im Folgenden wird ein Rehabilitationskonzept vorgestellt, bei dem Patienten im Vorfeld der Operation ergotherapeutisch angebunden wurden, um im Falle kognitiver Verschlechterungen ein optimales Therapiesetting zu gewährleisten.

**Fragestellung:** Es wurde geprüft, inwieweit bei epilepsiechirurgischen Eingriffen linkstemporal eine bereits präoperativ stattfindende Therapieanbindung zu einem besseren neurokognitiven Outcome führt.

**Methoden:** Vier Patienten des Erlanger Epilepsiezentrams (EZE) mit linkstemporaler Epilepsie, bei denen sich basierend auf Neuropsychologie sowie fMRT und WADA Test eine eingeschränkte Kompensationsfähigkeit der rechten Hemisphäre zeigte, wurden im Vorfeld des Eingriffs ergotherapeutisch angebunden. Präoperativ erfolgten mindestens vier ergotherapeutische Therapieeinheiten, die dem Beziehungsaufbau und der Festlegung des Therapieplans dienten. Die Behandlungsschwerpunkte wurden in Abstimmung mit dem Neuropsychologen des EZE festgelegt. Alle Patienten wurden engmaschig neuropsychologisch untersucht (Testzeitpunkte: präoperativ, eine Woche postoperativ, 3 Monate postoperativ, 6 Monate postoperativ). Die Ergebnisse wurden jeweils den Therapeuten rückgemeldet, um eine differenzierte Planung und Anpassung des kognitiven Trainings zu gewährleisten.

**Ergebnisse:** Bei allen Patienten erfolgte eine Resektion des anterioren Temporallappens (mittlere Resektionslänge 4,1 cm vom Temporalpol), bei drei Patienten wurde ebenfalls der vordere Hippocampusanteil entfernt (mittlere Resektionslänge 2,5 cm). Eine Woche nach der Operation zeigten sich bei allen Patienten Verschlechterungen des Benennens (>5 Fehler im Boston Naming Test) sowie der Wortflüssigkeit. Einbußen in den verbalen Gedächtnisleistungen blieben bei allen Patienten aus (Abweichungen jeweils <1SD). Im Verlauf des kognitiven Trainings normalisierten sich die defizitären Sprachleistungen in einen Bereich nahe am Ausgangsniveau.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit linkstemporaler Epilepsie und bestehendem Risikoprofil ist eine engmaschige neuropsychologische und ergotherapeutische Betreuung sinnvoll. Hierdurch können kognitive Einbußen frühzeitig erkannt und Therapieschwerpunkte adaptiv festgelegt werden, um bestehende Ressourcen zeitnah zu trainieren. Verschlechterungen in verbalen Gedächtnisressourcen können durch eine umfassende präoperative Diagnostik und darauf aufbauende Operationsplanung vermieden werden.

P 21

## Spinal drop metastases of glioblastoma multiforme before and after introduction of the “Stupp” scheme

Maximilian Albrecht<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Neurochirurgie, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

**Background:** Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and most malignant primary brain tumor in adults. Metastatic lesions are rare. We investigated the occurrence of spinal drop metastases in patients with GBM before and after introduction of combined radio-/chemotherapy with temozolomide according to the EORTC (“Stupp”) scheme.

**Aim:** therapeutic impact on spinal metastases with STUPP scheme

**Question:** Do patients with GBM and spinal drop metastases have a benefit within the STUPP scheme?

**Methods:** We performed a retrospective analysis including all patients who have been operated on GBM (WHO IV) in our department between 1990 and 2014.

**Results:** We encountered a total of 740 patients with histologically proven GBM who were treated within these 25 years in our department. Four patients were found to develop spinal drop metastases (0,54 %). The median age of patients with spinal drop metastases was 57 years (range 20-64 years). The time interval between first surgery and the occurrence of spinal drop metastases was 5, 9, and 11 months, and 13 years months. All of these patients were initially diagnosed and treated before introduction of the “Stupp” scheme. One patient, however, has received temozolomide for local GBM recurrence. In this case, the time interval between initial surgery for GBM and the occurrence of spinal drop metastases was as long as 13 years.

In two patients, the spinal metastases were treated surgically with proven histological diagnosis. Spinal drop metastases were associated with a rapid deterioration of the clinical condition in all patients. Among the GBM patients who received radio-/chemotherapy according to “Stupp scheme”, no one developed spinal drop metastases.

**Conclusions:** Spinal GBM drop metastases are rare. In our series we discovered four of 740 patients (0.54 %) suffering from spinal drop metastases. All of these patients were initially treated before combined chemo/radiotherapy with temozolomide was available. One patient, however, received temozolomide for local GBM recurrence. There were no spinal drop metastases detected in patients who were treated according to the “Stupp” scheme.

P 116

## Patienten mit New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) an einer norddeutschen Universitätsneurologie

Lisa Schaffeldt<sup>1</sup>, Insa Tautorat<sup>1</sup>, Justina Dargvainiene<sup>1</sup>, Bettina Möller<sup>1</sup>, Franziska Dose<sup>1</sup>, Sabine Jedtberg<sup>1</sup>, Nils Gerd Margraf<sup>1</sup>, Helmut Laufs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** NORSE ist ein seltenes Krankheitsbild, das zuletzt 2018 definiert wurde als Erstmanifestation eines Status epilepticus bei Patienten ohne vorbestehende Epilepsie, der refraktär gegenüber mindestens 2 adäquat dosierten Antiepileptika ist. Des Weiteren wird innerhalb von 72 Stunden nach Statusbeginn keine zweifelsfreie akute oder aktive strukturelle, toxische oder metabolische Ursache gefunden. NORSE umfasst auch Patienten, die im Rahmen einer viralen oder immunologischen Enzephalitis die genannten Symptome entwickeln (Hirsch, Gaspard et al. 2018). In ungefähr der Hälfte der Fälle verbleibt die Ätiologie des Status epilepticus unklar. Eine ätiologische Beteiligung immunologischer Prozesse wird vermutet, da es Patienten gibt, die gut auf eine Immuntherapie ansprechen (Shrivastava, Chouhan et al. 2017; Kodama, Arai et al. 2018).

**Ziele:** Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Kohorte aller erwachsenen NORSE-Patienten der Jahre 2006 bis 2017 der Klinik für Neurologie der Universität Kiel zu charakterisieren, um die Relevanz und mögliche Ätiologien dieses Syndroms zu untersuchen und um die diagnostische und therapeutische Versorgung der Betroffenen zu verbessern.

**Fragestellung:**

1. Wie viele Patienten erfüllten im genannten Zeitraum die NORSE-Kriterien?

2. Welche demographischen Charakteristika weisen die Patienten auf?
3. Welche Therapie erhielten die Patienten?
4. Wie war der klinische Verlauf?
5. Welche insbesondere immunologischen Ursachen konnten identifiziert werden?

**Methoden:** Retrospektiv wurden alle volljährigen Patienten des UKSH im Zeitraum von 2006 bis 2017 untersucht, die dort wegen eines Status epilepticus behandelt wurden. Die Einschlusskriterien für diese Studie waren die 2018 von Hirsch et al. publizierten Kriterien.

**Ergebnisse:** Es konnten 23 Patienten (15 weiblich) im Alter von  $72,8 \pm 17,1$  Jahren (22-93 Jahre) identifiziert werden. Die Patienten erhielten  $3,65 \pm 1,5$  antikonvulsive Medikamente, neun Patienten zusätzlich Anästhetika (40,9 %). Bei 15 Patienten (63,6 %) dauerte der Status über 24h Stunden an; fünf Patienten (22,7 %) verstarben im Verlauf des Aufenthaltes. Die verbleibenden 17 Patienten hatten eine Aufenthaltsdauer von  $27,3 \pm 17,3$  Tagen, und nur drei Patienten (13,6 %) konnten ins häusliche Umfeld entlassen werden.

Bei vier Patienten (14 %) wurde eine Enzephalitis als NORSE-Ursache identifiziert: eine HSV-Enzephalitis und drei antikörpervermittelte Enzephalitiden. Bei fünf Patienten (23 %) wurde klinisch eine Enzephalitis vermutet, es konnten jedoch diagnostisch zum damaligen Zeitpunkt weder Autoantikörper noch eine infektiöse Ursache nachgewiesen werden. Bei 14 Patienten (63,6 %) blieb die Ursache gänzlich ungeklärt. Sieben Patienten erhielten eine Immuntherapie, davon drei mit gesicherter Enzephalitis, drei mit Verdacht auf Enzephalitis und einer der ungeklärten Fälle. Der Effekt der Immuntherapie war positiv bei zwei der Patienten mit Verdacht auf Enzephalitis.

**Schlussfolgerungen:** Am UKSH Kiel ist NORSE ein seltenes aber schwerwiegendes Krankheitsbild, und es bleiben einige Fälle ätiologisch ungeklärt. Die Erkenntnisse dieser Arbeit unterstützen die in der Literatur beschriebene Annahme, dass NORSE möglicherweise unter anderem immunologische Prozesse zugrunde liegen. Die retrospektive Untersuchung von Liquorproben mit neuesten Untersuchungstechniken sollte helfen, insbesondere die neuroimmunologischen Aspekte des Syndroms weiter zu charakterisieren. Die Untersuchung größerer Kohorten wird dazu beitragen, weitere ätiologische Faktoren zu identifizieren und die klinische Versorgung samt Outcome der NORSE-Patienten zu verbessern.

Funding: Deutsche Forschungsgemeinschaft (GRK2154)

P 210

## Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam nach vorangegangener Therapie mit Levetiracetam

Katja Lehmann<sup>1</sup>, B. Möller<sup>1</sup>, Helmut Laufs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Brivaracetam (BRV) ist seit 2016 zugelassen für die Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen ab 16 Jahren und Erwachsenen mit Epilepsie. Es ist ein strukturell mit dem Levetiracetam (LEV) verwandtes Pyrrolidin-Derivat, das im Vergleich zu LEV eine 15-30x höhere Affinität in der Bindung an das Membranprotein SV2A aufweist [1], das für die Reduktion der Glutamatfreisetzung verantwortlich ist. Es besteht die Hoffnung, dass hierdurch affektive Störwirkungen bei Patienten reduziert werden können, die unter Therapie mit LEV auftraten, und eine verbesserte Anfallskontrolle erreicht werden kann [2-4].

**Ziele:** Wir wollten prüfen, ob sich die vorgenannten Hypothesen bei unseren Patienten bewahrheiten.

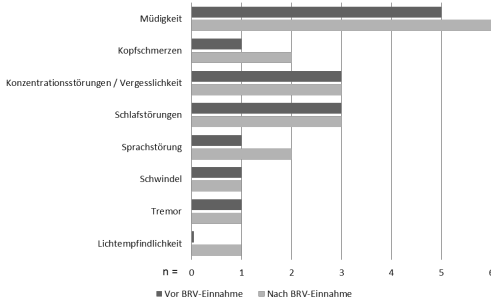
**Fragestellung:** Kommt es nach nicht-erfolgreicher antikonvulsiver Therapie mit LEV nach einem Medikationswechsel unter Einnahme von BRV (1) zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz und (2) zu einer Reduktion der Störwirkungen in Summe und Intensität, insbesondere der affektiven Störwirkungen?

**Methoden:** Retrospektive Anwendungsbeobachtung (Arztbriefe) am Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Kiel bei 21 Patienten (10 weiblich,  $45,2 \pm 16,8$  Jahre, Beobachtungszeitraum 25 Monate) mit affektiven Störwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit unter LEV und nachfolgender Brivaracetam-Zusatzbehandlung (Ethikvotum CAU Kiel B289/17).

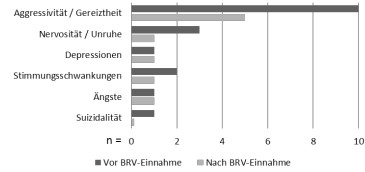
**Ergebnisse:** Die Gesamtretentionsrate nach 6 Monaten betrug 57 %. Die am häufigsten beobachteten ZNS-assoziierten Störwirkungen (Abb. A) waren Müdigkeit (29 %), Konzentrationsstörungen (14 %) und Schlafstörungen (14 %). Es kam zu einer Reduktion der Störwirkungsintensität bei 57 % der Patienten und zur Reduktion von Aggressivität/Gereiztheit (Abb.

B) bei 24 % aller Patienten. Eine Verbesserung der affektiven Störwirkungen (Abb. C) war bei 38 % der Patienten festzustellen. Es kam zur Reduktion der Anfallsfrequenz bei 10 von 21 Patienten, davon bei 9 von 16 (56 %) der Patienten mit einer Epilepsie struktureller Ursache, wobei keiner der 5 Patienten mit einer Epilepsie zerebrovaskulärer Ursache profitierte. Es gab 14 Profiteure (74 % mit Verbesserung der Störwirkungen und/oder Anfallsfrequenz; Retentionsrate 79 %) und 5 Nicht-Profiteure (26 % ohne Verbesserung von Störwirkungen bzw. Anfallsfrequenz).

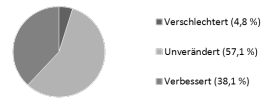
**A) ZNS-assoziierte Störwirkungen (ohne Affekt)**



**B) Affektive Störwirkungen**



**C) Veränderung affektive Störwirkungen mit BRV**



**Schlussfolgerungen:** In der Gesamtschau sind unsere Ergebnisse in Bezug auf die Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer BRV-Therapie mit den zu diesem Thema publizierten Studien vereinbar. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Teil der untersuchten Patienten von der BRV-Therapie bzgl. Ausprägung und Summe insbesondere der affektiven Störwirkungen profitiert, ein großer Teil auch hinsichtlich der Anfallsfrequenz. Für eine Subgruppe unserer Patienten mit bisher medikamentös schwer einstellbarer Epilepsie und unter vorangegangener Medikation mit LEV stellt BRV eine versuchenswerte Therapieoption dar, wobei eine genauere Klassifikation der Subgruppe über weitere Studien erarbeitet werden muss.

**Quellen:**

- Gillard, M., et al., Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*, 2011. 664(1-3): p. 36-44.
- Hirsch, M., et al., Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: A monocenter retrospective outcome analysis. *Seizure*, 2018. 61: p. 98-103.
- Zahnert, F., et al., Brivaracetam in the Treatment of Patients with Epilepsy-First Clinical Experiences. *Front Neurol*, 2018. 9: p. 38.
- Yates, S.L., et al., An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*, 2015. 52(Pt A): p. 165-8.

P 242

**GABAB-Rezeptor-Enzephalitis mit isolierten fokalen epileptischen Anfällen**

Dominique Simon Winkler<sup>1</sup>, Patrizia Del Fabbro<sup>2</sup>, Kerstin Schröder<sup>1</sup>, Matthias Maschke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Trier, Deutschland; <sup>2</sup>Centre Médical Hesper, Hesperange, Luxembourg

**Hintergrund:** Die GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis zählt zu den Autoimmunenenzephalitiden, deren Antikörper sich gegen neuronale Oberflächenantigene richten. Diese sind ebenfalls mit Tumorerkrankungen assoziiert, allerdings seltener als im Rahmen der klassischen paraneoplastischen Enzephalitis. Charakteristisch sind das frühzeitige Auftreten epileptischer Anfälle sowie der Nachweis weiterer Autoantikörper (z. B. Anti-GAD65, Anti-SOX1). Eine Fallsammlung basierend auf 20 Patienten konnte bei neun Erkrankten epilepsietypische Potenziale oder Allgemeinveränderungen nachweisen.

**Ziele:** Die Präsentation dient der Vorstellung eines Falls mit isolierten epileptischen Anfällen als Beispiel einer GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis.

**Fragestellung:** Vergleich der Charakteristika einer Patientin mit GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis mit anderen Patienten.

**Methoden:** Zur Auswertung wurde die vorliegende Krankenakte sowie Videomaterial der Patientin ausgewertet und mit einer Fallserie von 20 Patienten verglichen.

**Ergebnisse:** Eine 19 Jahre alte Patientin stellt sich unter dem Verdacht psychogener epileptischer Anfälle in der neurologischen Klinik vor. Seit ca. vier Jahren bestehen über Sekunden bis wenige Minuten anhaltende, rechtsseitig betonte und belastungsabhängige Myoklonien aller Extremitäten. Psychiatrische Symptome wurden eigen- und fremdanamnestisch nicht berichtet. An Vorerkrankungen besteht eine Zöliakie. In der klinischen Untersuchung konnte kein fokal-neurologisches Defizit festgestellt werden. Die zerebrale Magnetresonanztomographie zeigte sich unauffällig. Das Langzeit-EEG konnte intermittierend auftretende, generalisierte hochamplitudige Theta-Wellen sowie im leichten Schlaf steile Delta-Wellen mit generalisierten Spike-Wave-Potenzialen nachweisen, ohne dass ein Anfallsereignis beobachtet wurde. Im Liquor bestanden eine Zellzahl von 0/μl, ein normwertiges Laktat sowie ein normwertiges Gesamt-Eiweiß. Oligoklonale Banden oder eine Schrankenstörung lagen nicht vor. Im Serum – nicht jedoch im Liquor – waren Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptor in einer Titerstufe von 1:10 nachweisbar. Antikörper gegen Kleinhirn waren ebenfalls nachweisbar, jedoch ohne weitere Charakterisierung (keine Anti-Yo). Im Röntgen-Thorax sowie in der Sonographie des Abdomens fand sich kein Hinweis auf eine Raumforderung. Wir führten eine dreitägige Therapie mit Prednisolon 250 mg intravenös durch, worunter im weiteren Verlauf zunächst eine Reduktion der Anfallshäufigkeit zu verzeichnen war. In der serologischen Kontrolle war der Autoantikörper weiterhin nachweisbar und mit einer Latenz weniger Wochen traten die Anfälle erneut auf. Wir begannen daher eine antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam und die Patientin befindet sich weiterhin in Behandlung zur Evaluation therapeutischer Maßnahmen.

**Schlussfolgerungen:** Alter und Geschlecht entsprechen nicht der Häufigkeitsverteilung im Rahmen der o.g. Fallsammlung. Hier waren 12 Patienten männlich und im Median 61,5 Jahre alt bei Diagnosestellung. Epileptische Anfälle als einziges Symptom der Erkrankung wurden nur in einem Fall beschrieben. Die Semiologie der Anfälle lässt auch die Vermutung eines Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms zu, welches ebenfalls mit der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis assoziiert ist. Jedoch konnten bisher keine Augenbewegungsstörungen während der Anfälle beobachtet werden.

P 278

## Spektrale Eigenschaften von Bursts im Burst-suppression-EEG präzisieren ein erfolgreiches Durchbrechen des Status epilepticus

Stephanie Gollwitzer<sup>1</sup>, Hajo M. Hamer<sup>1</sup>, Johannes Lang<sup>1</sup>, Dominik Madzar<sup>1</sup>, Tamara Müller<sup>1</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>, Joji B. Kuramatsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Therapie des refraktären Status epilepticus (rSE) erfordert in der Regel die tiefe Sedierung mit i.v.-Anästhetika bis zum Erreichen eines Burst-suppression-Musters (BS) im EEG. In 20-50 % der Fälle kommt es jedoch nach Beenden der Sedierung zur Statusrekurrenz.

**Ziele:** Ziel der Studie war die Bewertung der Relevanz der spektralen Powerzusammensetzung von Bursts während Burst-suppression für die erfolgreiche Therapie des rSE.

**Fragestellung:** Kann mittels Power-Spektral-Analyse der Bursts präzisiert werden, ob sich das EEG nach Beenden der Analgosedierung normalisiert oder ob erneut Statusmuster auftreten? Welche Burst-Charakteristika sprechen für eine erfolgreiche Statustherapie?

**Methoden:** 36 Patienten mit der Diagnose rSE wurden zwischen 2014 und 2019 auf unserer Intensivstation unter EEG-Monitoring analgosediert bis Erreichen eines Burst-suppression-Musters für mindestens sechs Stunden (Mittelwert 28,25 Stunden). Eine Stunde visuell vorselektioniertes und als BS identifiziertes, kontinuierliches Roh-EEG wurde nach automatischer Artefakteliminierung einer Power-Frequenzanalyse unterzogen. Zur Schwellenwertbestimmung wurden zunächst eindeutige Suppressionsphasen (S) während der ersten 60 Sekunden manuell segmentiert. Die Schwelle zur Detektion von Bursts (B) wurde definiert als Mittelwert plus vier Standardabweichungen der Gesamt-Power von S. Die so definierten Bursts wurden hinsichtlich der spektralen Poweranteile in verschiedenen Frequenzbändern (Delta, Theta, Alpha, Beta) analysiert.

**Ergebnisse:** Bei 20 Patienten konnte der rSE erfolgreich durchbrochen werden, in 17 Fällen etablierte sich nach Beenden der Sedierung erneut ein Statusmuster im EEG. Die BS-Dauer unterschied sich in beiden Gruppen nicht (Mittelwert 26,65 vs. 31,50 Stunden,  $p=0.16$ ). Bei Patienten mit Statusrekurrenz wiesen die Bursts einen deutlich niedrigeren Delta-Power-Anteil auf, als bei Patienten, deren EEG sich normalisierte (Mittelwert 81 % vs. 91 %,  $t$ -test  $p<0,0001$ ); der Anteil höherer Frequenzen in Bursts war bei erfolgreich therapierten Patienten entsprechend niedriger (Theta 6 % vs. 11 %,  $p=0,0002$ ; Alpha 2 % vs. 5 %,  $p<0,0001$ ; Beta 1 % vs. 3 %,  $p<0,0001$ ).

Die Gesamtpower in beiden Gruppen unterschied sich nicht ( $p=0,158$ ). Das Suppression-Burst-Verhältnis als Ausdruck der Sedierungstiefe korrelierte nicht mit dem Delta-Anteil am Spektrum (Spearman's  $r=-0.22$ ,  $p=0,07$ ) und war sogar höher bei Patienten mit SE-Rezidiv (328 % vs. 281 %,  $p=0,0093$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Unterdrückung schneller Frequenzen in Bursts während Burst-suppression ist Ausdruck einer erfolgreichen Therapie des rSE und prädiziert eine Normalisierung des EEG nach Beenden der Analgosedierung. Die Frequenzzusammensetzung der Bursts erscheint hierbei relativ unabhängig von der Sedierungstiefe und lässt sich durch längere Suppressionsphasen nicht modulieren.

P 288

### Ictus emeticus – ein Fallbeispiel

Lena Kohn<sup>1</sup>, Joachim Röther<sup>1</sup>, Bernd Eckert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Asklepios Klinik Altona, Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Erbrechen als ein seltenes epileptisches Phänomen ist mit idiopathischen und symptomatischen Formen der Epilepsie vergesellschaftet. Iktales Erbrechen ist eines der autonomen Zeichen epileptischer Anfälle und meist kombiniert mit Blässe, Würgeiz, Übelkeit und anderen autonomen Reaktionen. In der Pathophysiologie des Erbrechens spielen subkortikale Strukturen wie der vasovagale Reflexbogen und die central pattern generators (CPG) in der Formatio reticularis eine Rolle. Eine Hypothese zur Pathophysiologie des Ictus emeticus ist daher, dass die epileptische Aktivität mesialer Strukturen die Anfallsmanifestation bestimmt, jedoch nicht nur durch tonische Aktivierung des Cortex erklärt werden kann, sondern auch die Verringerung der Hemmung der CPG ebenso beteiligt sein muss (Epilepsy Behav. 2015 Dec;53:112-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.009. Epub 2015 Nov 8.).

**Ziele/Fragestellung:** Wir berichten von dem Fall einer Patientin mit Erstdiagnose einer strukturellen, fokalen Epilepsie mit Hauptsymptom des Erbrechens bei Läsion des rechten Hippocampus unklarer Genese. Die initiale Vorstellung der Patientin erfolgte mit Verdacht auf Meningitis bei repetitivem Erbrechen über 1,5 Stunden ohne begleitende Übelkeit, klinische Infektzeichen oder fokale-neurologische Ausfälle. Seit zwei Wochen bestand ein morgendliches Benommenheitsgefühl sowie bei Vorstellung leichte Kopfschmerzen; zu motorischen Entäußerungen sei es nie gekommen.

**Methoden/Ergebnisse:** Lumbalpunktion, laborchemische Untersuchung sowie EEG waren ohne wegweisende Befunde. Die Bildgebung mittels cMRT (Methodik: 3T, FLAIR 3D tra, DWI tra, 1 FFE tram, T2 TSE sag, TOF MRA mit MIP mit KM i.v.: T1 FFE Tra) ergab eine hyperintense Läsion des rechten Hippocampus ohne Zeichen einer Diffusionsrestriktion und ohne KM-Anreicherung oder CBV-Vermehrung. Eine MR-Spektroskopie ergab keinen tumorspezifischen Befund.

Probatorisch erfolgte die Gabe von Lorazepam aufgrund im stationären Verlauf berichteter erneuter Wahrnehmungsstörung sowie neu aufgetretenem erhöhtem Speichelfluss, welches zum Sistieren der Symptome führte. Wir gaben Levetiracetam und begannen mit der Eindosierung von Lamotrigin. Eine Verlaufskontrolle des cMRT nach 3 Monaten ergab keinen Befundwandel. Seit Erreichen einer Dosis von 2 x 100 mg Lamotrigin sistierten die "Anfälle" und Levetiracetam wurde ausgeschlichen. Seither ist die Patientin beschwerdefrei.

**Schlussfolgerungen:** Häufig findet man den Ictus emeticus bei Kindern mit idiopathischer Epilepsie bspw. bei Deletion des 22q11.2DS Gens. Zusätzlich als strukturelle Form bei cerebralen Läsionen der Strukturen, welche an der Physiologie des Erbrechens maßgeblich beteiligt sind. In unserem Fall stellten wir die Diagnose anhand der Bildgebung sowie des Ansprechens auf die antikonvulsive Medikation. Zusammenfassend ist die Diagnosestellung bei Epilepsie mit Hauptsymptom des Erbrechens schwierig, da die Symptomatik sehr unspezifisch und zunächst irreführend sein kann.

#### Quellen:

- Shuper A, Goldberg-Stern H. "Ictus emeticus" *Pediatr. Neurol.* 2004 Oct. 31(4):283-6
- Hung P, Huang L, Kwan S., Chang K, Chen H., Lee Y., Fan H., Chen C., *Epileptic Disord* 2017; 19 (1): 76-81 " Ictus emeticus presenting as an unusual seizure type in chromosome 22q11.2 deletion syndrome"
- Pietrafusa N, de Palma L, De Benedictis A, Trivisano M, Marras CE, Vigevano F, Specchio N, *Epilepsy Behav.* 2015 Dec;53:112-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.009. Epub 2015 Nov 8. "Ictal vomiting as a sign of temporal lobe epilepsy confirmed by stereo eeg and surgical outcome"

P 361

### Therapeutisches Drug-Monitoring von Lamotrigin, Lacosamid und Levetiracetam im Kapillarblut: Ist eine Schätzung der Serumkonzentrationen mit Hilfe von Umrechnungsfaktoren möglich?

Christian Brandt<sup>1</sup>, Theodor May<sup>2</sup>, Dennis Klimpel<sup>3</sup>, Bertin Dufaux<sup>3</sup>, Christian G. Bien<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Mara, Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld, Deutschland; <sup>2</sup>Gesellschaft für Epilepsieforschung e. V., Bielefeld, Deutschland; <sup>3</sup>MVZ Labor Krone GbR, Bad Salzuflen, Deutschland

**Hintergrund:** Medikamentenkonzentrationen von Antiepileptika (AED) werden derzeit routinemäßig aus Blutserum bzw. -plasma als Talspiegelbestimmung (morgens vor Einnahme des Medikaments) vorgenommen. Venöse Blutentnahmen, die im Rahmen des Therapeutic Drug Monitorings (TDM) bei Epilepsie häufig durchgeführt werden, sind jedoch personalintensiv und stellen für einige Patienten eine Belastung dar. Bei Menschen mit geistiger Behinderung ist eine venöse Blutentnahme aufgrund eingeschränkter Kooperationsfähigkeit oft nur erschwert durchführbar. Aus diesem Grund wird nach Alternativen zur venösen Blutabnahme gesucht. Ein vielversprechender Ansatz ist die Kapillarblutentnahme, bei der das Blut mit Hilfe einer Einmalstechhilfe aus der Fingerkuppe gewonnen und auf einem Absorptionsmaterial getrocknet wird.

**Ziele:** Es sollte herausgefunden werden, ob Probenmaterial, das aus getrocknetem Kapillarblut gewonnen wurde, für den Routine-Einsatz im Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von AED geeignet ist.

**Fragestellung:** Besteht zwischen den Messdaten in Serum und Kapillarblut eine lineare bzw. proportionale Beziehung? Lässt sich mit hinreichender Präzision ein Faktor für die Umrechnung von DBS-Konzentrationen in mittels Routinemessverfahren gemessenen Serumkonzentrationen schätzen?

**Methoden:** Es wurden erwachsene, einwilligungsfähige Epilepsiepatienten, die sich in Behandlung im Krankenhauses Mara I / Epilepsie-Zentrum Bethel (Bielefeld) befinden, eingeschlossen, die mit Lacosamid (LCM), Lamotrigin (LTG) oder Levetiracetam (LEV) behandelt wurden. Eine kapilläre und eine venöse Blutentnahme erfolgten jeweils zum gleichen Zeitpunkt.

Die Kapillarblutentnahme wurde folgendermaßen durchgeführt: Die Finger wurden mit warmem Wasser (ca. 35°C) angewärmt, um eine gute Durchblutung zu erzielen. Die Punktionsstelle, in der Regel die seitliche Fingerkuppe des Mittel- bzw. Ringfingers, wurde gereinigt bzw. desinfiziert und getrocknet. Anschließend wurde eine Einmalstechhilfe gegen die Punktionsstelle gehalten und mit dem Auslöseknopf betätigt. Der erste Blutstropfen wurde verworfen. Sobald ein genügend großer Blutstropfen zur Verfügung stand, wurde ein Microsampler mit dem Absorptionsmaterial an den Blutstropfen gehalten, sodass das Blut vom Absorptionsmaterial aufgesogen werden konnte.

Die getrockneten Kapillarblut-Proben wurden mit einer im Labor validierten LC-MS/MS basierten Methodik untersucht. Als Referenzmethoden dienten die jeweils in der Messroutine des Labors etablierten Verfahren. Lacosamid im Serum wurde ebenfalls mit einem im Labor validierten LC-MS/MS basierten Messverfahren bestimmt. Bei Levetiracetam und Lamotrigin kamen kommerzielle immunologische Messverfahren zum Einsatz, die vom jeweiligen Hersteller validiert wurden. Die statistische Auswertung erfolgte primär mit regressionsanalytischen Methoden.

**Ergebnisse:** Daten von insgesamt 72 Patienten, die mit LCM (n=30), LTG (n=40) oder LEV (n=36) behandelt wurden, wurden ausgewertet.

Die Konzentrationen im Kapillarblut und Serum waren für LCM (r=0.96), LTG (r=0.95) und LEV (r=0.95) miteinander linear korreliert. Vereinzelt sind jedoch Ausreißer, z. B. beim LEV, aufgetreten.

Die Serumkonzentrationen für LCM waren nur geringfügig systematisch höher als im getrocknetem Kapillarblut (+6.4 %; Steigung 1.064, 95 %-Konfidenzintervall [1.000, 1.128], während die für LEV deutlich höher (+19.9 %; Steigung 1.199, 95 % Konfidenzintervall [1.061, 1.337]) und für LTG deutlich niedriger (-23.0 %; Steigung 0.770, 95 %- Konfidenzintervall [0.726, 0.814]) waren.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse weisen bei allen drei AED auf eine lineare bzw. proportionale Beziehung zwischen AED-Serumkonzentration und der Kapillarblut-Konzentration hin ( $r \geq 0.95$ ). Umrechnungsfaktoren erscheinen prinzipiell geeignet, um aus getrocknetem Kapillarblut die Serum-Konzentrationen für LCM, LTG und LEV zu schätzen. Dies ist jedoch an einer unabhängigen Stichprobe zu validieren.

P 423

## Meningeosis neoplastica – die Rolle der Liquordiagnostik

Lena Böning<sup>1</sup>, Nora Möhn<sup>1</sup>, Jonas Ahlbrecht<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Peter Raab<sup>2</sup>, Wolfram Puppe<sup>3</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>, Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Virologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Ausbreitung von Tumorzellen in den Liquor, die sogenannte Meningeosis neoplastica, stellt eine schwere Komplikation einer Tumorerkrankung dar. Auf Grund der prognostischen und therapeutischen Relevanz ist eine frühe Diagnosestellung wichtig – diese ist jedoch auf Grund der unterschiedlichen klinischen Manifestationen und Fallstricke sowohl der Magnetresonanztomographie als auch der Liquordiagnostik oft schwierig. Zusammenhänge zwischen MRT- und Liquorveränderungen bei Meningeosis neoplastica sind bisher nur unzureichend untersucht.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive Analyse von klinischen Daten, MRT- und Liquorbefunden von Patienten bei denen Tumorzellen in der Liquoruntersuchung gefunden wurden und die in der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover im Zeitraum von 1996 bis 2016 behandelt wurden.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 113 Patienten mit Meningeosis neoplastica identifiziert. 76 Patienten (67 %) litten an einem soliden Tumor und 37 (33 %) Patienten an einer hämatoonkologischen Erkrankung. Am häufigsten fanden sich enzephalopathische Zeichen und Symptome, am zweithäufigsten Hirnnervenausfälle gefolgt von spinalen Symptomen und Ausfällen.

Bei 62 % der Patienten mit Tumorzellnachweis im Liquor auf Grund einer soliden Tumorerkrankung und bei nur 33 % der Patienten mit Tumorzellnachweis im Liquor auf Grund einer hämatoonkologischen Erkrankung zeigte die MRT-Untersuchung Hinweise für eine Meningeosis neoplastica.

Eine normale Zellzahl im Liquor fand sich bei 21 % der Patienten mit soliden Tumoren und bei nur 8 % der Patienten mit einer hämatoonkologischen Erkrankung. Bei den meisten Patienten bestand eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung. Erhöhte Laktatwerte im Liquor bestanden bei 68 % der Patienten mit solider und bei 48 % der Patienten mit hämatoonkologischer Erkrankung. Bei etwa einem Drittel der Patienten fanden sich oligoklonale Banden als Zeichen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese. Zwischen bildmorphologischen Zeichen einer Meningeosis neoplastica und den Liquorparametern konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

**Schlussfolgerungen:** Die Liquoruntersuchung stellt eine wertvolle Untersuchungsmethode bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica dar, insbesondere wenn sich im MRT keine richtungsweisenden Veränderungen zeigen. Eine zytologische Beurteilung des Liquors sollte stets erfolgen, da eine normale Zellzahl eine Meningeosis neoplastica nicht ausschließt.



P 428

## **Einfluss von leitlinienabweichender Therapie auf Verlauf und Outcome des Status epilepticus**

Caroline Reindl<sup>1</sup>, Maximilian Sprügel<sup>1</sup>, Jochen Sembill<sup>1</sup>, Manuel Hagen<sup>1</sup>, Tamara Müller<sup>1</sup>, Hajo M. Hamer<sup>1</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>, Dominik Madzar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Bei der Behandlung von Patienten mit einem Status epilepticus (SE) handeln Ärzte entsprechend des Algorithmus der Leitlinie.<sup>1</sup> Unter „Real World“ Bedingungen oder auch unter dem Vorsatz einer Therapieindividualisierung kommt es immer wieder zu Abweichungen vom empfohlenen Pfad der Leitlinie. Bisher sind die Auswirkungen von leitlinienabweichender Medikation auf das Therapieergebnis noch wenig untersucht.

**Ziele:** Untersuchung der Auswirkung einer von der Leitlinie abweichenden Therapie auf den Therapieerfolg, die Krankenhausmortalität sowie den funktionellen Patientenzustand.

**Fragestellung:** Welchen Einfluss hat eine leitlinienabweichende Therapie auf Verlauf und Outcome des SE?

**Methoden:** Retrospektive Analyse von SE-Episoden, die zwischen 2007 und 2014 am Universitätsklinikum Erlangen behandelt wurden, in Bezug auf eine leitlinienentsprechende Medikamentenabfolge von Erst- bis Drittstufentherapie. Als Endpunkte wurden die Krankenhausmortalität und der funktionelle Patientenzustand bei Entlassung erfasst.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 362 SE-Episoden im Untersuchungszeitraum kam es in 19,6 % (n=71) der Fälle bei der SE-Behandlung zu einer Abweichung vom Leitlinienpfad. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass bei Notwendigkeit von Anästhetika häufiger die empfohlene Stufentherapie nicht eingehalten wurde (47,9 % vs. 19,6 %, p<0,0001) sowie eine Assoziation von nicht leitlinienorientiert behandelten SE-Episoden mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit (18,3 % vs. 8,9 %, p=0,023) bestand. In der multivariaten Analyse war eine nicht-leitlinienorientierte Therapie ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome (Odds Ratio für Mortalität 2,49 [1,09-5,68], p=0,03 und Odds Ratio für einen schlechten funktionellen Patientenzustand 2,62 [1,39-4,91], p=0,003).

**Schlussfolgerungen:** Eine von der Leitlinie abweichende Therapie ist ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome beim SE.

1. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17:348-355.

P 527

## **TTFields dose distribution and tumor growth patterns confirm clinical activity of TTFields: MRI analysis of the randomized phase 3 EF-14 trial**

Sied Kebir<sup>1</sup>, Suriya Jeyapalan<sup>2</sup>, Steven A. Toms<sup>3</sup>, Andreas Hottinger<sup>1</sup>, Matthew T. Ballo<sup>5</sup>, Lawrence Kleinberg<sup>6</sup>, Erqi Pollom<sup>7</sup>, Scott G. Soltys<sup>7</sup>, Martin Glas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>2</sup>Tufts Medical Center, Boston, United States; <sup>3</sup>Warren Alpert Medical School, Providence, United States; <sup>4</sup>Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; <sup>5</sup>West Cancer Center, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, United States; <sup>6</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, United States; <sup>7</sup>Stanford University, Stanford, United States

**Background:** The randomized phase 3 EF-14 trial showed that the addition of tumor treating fields (TTFields) to standard temozolomide (TMZ) treatment improved survival in newly diagnosed glioblastoma patients over standard TMZ alone. As TTFields delivery is designed to optimize dose at the tumor bed, we hypothesized that tumor recurrence is likely to occur in distant sites. Furthermore, we investigated the pattern of tumor growth at relapse in due consideration of TTFields dose intensity distribution.

**Objectives:** To explore tumor progression patterns upon TTFields treatment.

Question: Does TTFields bear an impact on tumor growth patterns at relapse?

**Methods:** Patients on treatment for > 2 months who exhibited radiological progression were included in the study (treatment: N=280/466, control: N=122/229). Distal lesions were defined when they appeared outside a proximal boundary zone of 20mm surrounding lesions identified at baseline. We further identified patients treated with TTFields with suf-

ficient MRI data for dose calculations and radiographically confirmed tumor relapse (study treatment, N=225/466). On realistic head models we computed TTFIELDS intensity distributions using a finite element method. The resection cavity +/- any residual gross tumor and an expansion margin were defined as the primary region of interest. At baseline, regions of residual tumor and regions of normal brain were identified to allow for the calculation of TTFIELDS dose within each of these regions and noted its relationship with subsequent recurrence.

**Results:** Distal progressions were more common in the study treatment arm (49/280 (18 %) vs. 10/122 (8 %),  $p < 0.02$ ; chi-squared test). Infratentorial progression were observed in 4 % (n=10) of the treatment arm vs. 0 patients in the control arm ( $p < 0.002$ , t-test). Distal lesions at progression were more distant from the original lesion in the TTFIELDS treated arm ( $57.0 \pm 26.2$  mm vs.  $46.6 \pm 14.8$  mm,  $p < 0.04$ ; Wilcoxon rank-sum test). Local tumors observed over time had a significantly lower relative tumor volume growth in the TTFIELDS treated patients than that of patients in the control cohort ( $3.6 \pm 14.5$  ml vs.  $8.3 \pm 17.9$  ml,  $p < 0.02$ ; t-test).

The average dose density in areas of enhancing tumor that regressed to normal was higher than in the areas of normal brain that progressed to enhancing tumor ( $0.84$  mW/cm<sup>3</sup> vs.  $0.75$  mW/cm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). Regardless of the expansion margin used for analysis, TTFIELDS dose density in areas of normal brain that remained normal (norm to norm) at the time of progression was consistently higher than in the areas of normal brain that progressed to enhancing tumor (norm to tumor).

**Conclusion:** TTFIELDS appear to induce distant tumor growth pattern and are associated with a lower tumor growth rate as compared to the control group. In addition, the importance of dose density at the tumor bed is stressed as higher dose densities were seen in areas of normal brain that remain normal at the time of progression providing further rationale for carefully planning the array placement to maximize delivery to areas at higher risk of recurrence. Taken together, these findings confirm the clinical activity of TTFIELDS.

P 572

## O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) positron emission tomography performance in glioma classification using machine learning

Sied Kebir<sup>1</sup>, Manuel Weber<sup>2</sup>, Lazaros Lazaridis<sup>1</sup>, Teresa Schmidt<sup>1</sup>, Ann-Kathrin Stoppek<sup>1</sup>, Kathy Keyvani<sup>3</sup>, Daniela Pierscianek<sup>4</sup>, Martin Stuschke<sup>5</sup>, Gerald Antoch<sup>6</sup>, Michael Forsting<sup>7</sup>, Ulrich Sure<sup>8</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Domenico Rubello<sup>8</sup>, Ken Herrmann<sup>2</sup>, Lale Umutlu<sup>7</sup>, Martin Glas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie, Essen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Essen, Deutschland; <sup>7</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland; <sup>8</sup>Hospital Santa Maria della Misericordia, Klinik für Nuklearmedizin, Rovigo, Italy

**Background:** Histopathological assessment of gliomas has changed fundamentally with the revision of the World Health Organization (WHO) classification from 2016. In this pilot study, we analyzed the potential of FET positron emission tomography (PET) with respect to non-invasive subtyping of glioma as per the revised WHO classification.

**Aims:** To determine the value of FET PET in classifying newly diagnosed glioma according to the revised WHO classification.

**Question:** Is FET PET feasible to classify glioma entities in due consideration of molecular information?

**Methods:** Patients with lesions suspicious for glioma underwent FET PET prior to surgery. They were then grouped according to the histopathological diagnosis as follows: grade IV glioma (GBM), IDH-wildtype grade II/III (GII/III-IDH<sup>wild</sup>) glioma, IDH-mutant grade II/III (GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>int</sup>) glioma, and IDH-mutant 1p19q-codeleted (GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>cod</sup>) glioma. The mean and maximum tumor-to-brain-ratio (TBRmax) of FET-uptake were calculated and compared across groups. To gain generalizable implications from our data, we made use of a machine learning algorithm based on a development and validation subcohort. A support vector machine model was fit to a randomly allocated development subcohort while accounting for a balanced distribution of groups and evaluated on a validation subcohort. Receiver operating characteristic analysis with area under the curve (AUC) metric served to assess model performance.

**Results:** 37 patients met the inclusion criteria. Of these, 12 were later diagnosed with GBM, ten with GII/III-IDH<sup>wt</sup> glioma, five with GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>nc</sup> glioma and ten with GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>cod</sup> glioma. TBR values were highest in the GBM group (TBR<sub>max</sub> 3.31 ± 1.23). Significantly lower TBR<sub>max</sub> values were observed in the group of GII/III-IDH<sup>wt</sup> (1.75 ± 0.62; p=0.003) and GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>nc</sup> glioma (1.83 ± 0.94; p=0.008). As expected, values between the two latter groups didn't differ significantly. GII/III-IDH<sup>mut</sup>1p19q<sup>cod</sup> showed relatively high TBR values (TBR<sub>mean</sub> 2.75 ± 0.86). Diagnostic performance was fair with regards to the distinction of high-grade vs. low-grade glioma (AUC=0.54) and glioma subtyping according to the revised WHO classification (AUC=0.68).

**Conclusions:** FET PET based on standard TBR markers appears not suitable for the pre-operative differentiation among glioma subtypes, even when machine learning techniques are used. Still, this study is suited as a benchmark study against which future investigations using more advanced techniques can be compared.

P 579

## Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors mimicking leptomeningeal and parenchymal disease dissemination from malignant melanoma – a case report

Teresa Schmidt<sup>1</sup>, Sied Kebir<sup>1</sup>, Andreas Junker<sup>2</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>, Stefan Zülow<sup>3</sup>, Lazaros Lazaridis<sup>1</sup>, Daniela Pierscianek<sup>4</sup>, Ulrich Sure<sup>4</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Lisa Zimmer<sup>5</sup>, Martin Glas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland;

<sup>5</sup>Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

**Background:** The implementation of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of malignant melanoma has substantially advanced the repertoire of efficacious treatment options. The key molecular mechanism of ICIs is reverting tumor-associated immunosuppression and potentiating T-cell mediated tumor clearance. Among the spectrum of neurologic adverse events induced by ICIs are encephalopathy, meningitis, Guillain-barré like syndromes, peripheral neuropathy, and myasthenic syndromes.

**Aim:** To demonstrate a hitherto unrecognized neurologic adverse event evoked by ICI therapy.

**Question:** Could ICI induced neurotoxicity mimic leptomeningeal and parenchymal disease dissemination from malignant melanoma?

**Methods:** The clinical course of a patient diagnosed with metastatic melanoma and treated with ipilimumab and nivolumab is described. Clinical information is derived from the neurological examination, the assessment of cerebrospinal fluid (CSF), magnetic resonance imaging (MRI) and from neuropathologic evaluation of a brain biopsy specimen.

**Results:** We report on a 48-year old male patient with metastatic melanoma who developed signs of cerebellar disease with dysmetria, pathologic heel-to-shin exam, and gait ataxia about five weeks into treatment with ICIs. MRI scans of the brain showed multiple patchy periventricular supra- and infratentorial contrast enhancements suggesting parenchymal and leptomeningeal metastasis. MRI scans of the spine displayed corresponding nodular enhancement tracking along the cervical and thoracic segments and conus terminalis. CSF evaluation was notable for a moderate lymphomononuclear pleocytosis of 167/μl with no tumor cells detected on neuropathologic evaluation. Stereotactic brain biopsy confirmed demyelinating disease. High-Dose corticosteroid treatment was initiated (1g/d for five days) with consequent dose tapering resulting in an immediate improvement of the clinical symptoms. MRI scans and CSF re-evaluation were conducted six weeks later and showed a near-complete remission.

**Conclusion:** This is the first case to demonstrate ICI induced neurotoxicity manifested as extended contrast enhancing parenchymal and leptomeningeal MRI findings along the neuroaxis with commensurate demyelination on histopathological workup. The strong resemblance with neoplastic CNS dissemination posed a particularly difficult diagnostic challenge. Treating physicians should be aware of this rare adverse event to treatment with ICIs as it can be effectively treated with high-dose steroids.

P 619

## Läsions-Netzwerk-Mapping struktureller Epilepsien nach Schlaganfall

Anika Stockert<sup>1</sup>, Caroline Stephan<sup>1</sup>, Max Wawrzyniak<sup>1</sup>, Gordian Hamerla<sup>2</sup>, Joseph Claßen<sup>1</sup>, Dorothee Saur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung struktureller Epilepsien nach einem Schlaganfall (Poststroke-Epilepsie, PSE) ist relevant, weil diese einen negativen Effekt auf das Überleben und die Lebensqualität Betroffener hat (Kim et al. 2005). Relevante Prädiktoren einer PSE sind neben Schlaganfallschwere und Ätiologie, eine kortikale Beteiligung und Läsionen im Stromgebiete der A. cerebri media (Galovic et al. 2018).

**Fragestellung:** Bisher ist ungeklärt, ob unterschiedliche Läsionstopologien und die infolge dessen auftretenden neuroplastischen Veränderungen in den mit der Läsion assoziierten neuronalen Netzwerken einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer PSE darstellen.

**Methoden:** ICD-10 basierte Identifizierung von konsekutiv am Universitätsklinikum Leipzig behandelten Patienten mit erstmaligem Hirninfarkt oder Blutung unter Ausschluss von Patienten mit vorbestehender Epilepsie oder anderen, die Entwicklung einer Epilepsie begünstigenden Pathologien (Hirnatrophie, Raumforderungen). Erfassen der Entwicklung einer PSE im Zeitraum bis 12/2018 basierend auf im Verlauf dokumentierter ICD-10 Diagnose (G40.2) und Fragebogen zur Detektion von epileptischen Anfällen (Placencia et al., 1992). Läsionskartierung basierend auf klinischer Routine cCT und cmRT. Geplante Überprüfung einer möglichen Assoziation einer PSE mit Läsionslokalisationen mittels voxel-weisem Läsions-Symptom Mapping (VLSM). Zusätzliches Läsionsnetzwerk-Symptom-Mapping (LNSM, Boes et al. 2015, Wawrzyniak et al. 2018) basierend auf Resting-State MRT Daten gesunder Probanden (Nooner et. al 2012) zur Identifizierung von Unterschieden funktioneller Netzwerken mit denen individuelle Läsionen physiologisch assoziiert sind.

**Ergebnisse:** Im Zeitraum zwischen 01/2012-12/2013 konnten 693 Patienten mit erstmaligem Schlaganfall oder Hirnblutungen identifiziert werden. Bis 12/2018 entwickelten 42 Patienten eine Epilepsie. 28 % der Patienten ohne eine PSE (N=654, Alter=56.1) hatten eine Hirnblutung, 72 % eine Ischämie erlitten. Davon lag bei 63 % eine Läsion im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, bei 1 % im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior und bei 46 % im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior vor. 32 % Patienten mit Diagnose einer PSE (Alter=59.6) hatten eine Hirnblutung, 68 % eine Ischämie erlitten. Davon lag bei 74 % eine Läsion im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, bei 2 % im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior und bei 24 % im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior vor.

**Schlussfolgerungen:** Mit einer Prävalenz von 6.1 % entspricht das Auftreten einer Epilepsie der in der Literatur berichteten Häufigkeit einer PSE. Unter Berücksichtigung, dass Hirninfarkte im Versorgungsgebiet der A. cerebri media mit ca. 65 % den größten Anteil aller Schlaganfälle darstellen, können keine unmittelbaren Schlüsse gezogen werden, ob diese Läsionslokalisation das Auftreten einer PSE begünstigt. Es bedarf einer genaueren Betrachtung mittels voxelweisen statistischen Analysen (VLSM, LNSM), inwiefern spezifische Läsionslokalisationen oder deren Assoziation mit funktionellen Netzwerken der Entwicklung einer PSE zugrunde liegen.

## Experimentelle Neurologie, Translationale Modelle in der Neurologie

---

P 136

### Thrombolyse-Therapie nach kürzlich stattgehabtem ischämischem Schlaganfall im Mausmodell der zerebralen Ischämie

Sarah Gelhard<sup>1</sup>, Patrick Harter<sup>2</sup>, Christian Foerch<sup>1</sup>, Ferdinand O. Bohmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt/Main, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologisches Institut, Edinger Institut, Frankfurt/Main, Deutschland

**Hintergrund:** Behandlungsstandard für Patienten mit einer zerebralen Ischämie ist die intravenöse Thrombolyse mittels rekombinatem gewebspezifischem Plasminogenaktivator (rt-Pa). Der Einsatz der thrombolytischen Therapie bei ischämischem Schlaganfall ist zum einen durch das enge Zeitfenster, zum anderen aber auch auf Grund von Kontraindikationen häufig eingeschränkt. Für potentielle Thrombolysepatienten mit ischämischem Schlaganfall in den vergangenen drei Monaten existieren bisher nur wenige Daten. Leitlinienkonform wird daher eine individuelle Risikoabschätzung empfohlen.

**Ziele:** Im Rahmen dieser translationalen Arbeit soll untersucht werden, inwieweit das Risiko für eine hämorrhagische Transformation nach stattgehabtem Schlaganfall durch eine Thrombolysetherapie erhöht ist. Hierdurch soll das Verständnis pathophysiologischer Hintergründe erweitert und langfristig die Thrombolysetherapie für mehr Patienten zugänglich gemacht werden.

**Fragestellung:** Erhöht ein stattgehabter Schlaganfall das Risiko für eine sekundäre Einblutung infolge einer Therapie mit rt-Pa und wird hierdurch das funktionelle Outcome beeinflusst?

**Methoden:** Es wurden 48 männliche C57BL/6 Mäuse verwendet. Durch den vorübergehenden Verschluss der A. cerebri media mittels silikonbeschichtetem Faden (tMCAO) wurde bei allen Mäusen ein ischämischer Schlaganfall induziert. Die Mäuse erhielten entweder 24 Stunden oder 14 Tage nach ischämischem Schlaganfall intravenös rt-Pa bzw. in der Kontrollgruppe Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS). Anschließend wurden alle Mäuse verblendet auf ihr neurologisches Defizit untersucht. Das Ausmaß der hämorrhagischen Transformation wurde durch photometrische Hämoglobinmessungen und durch semiquantitative histopathologische Analysen beurteilt.

**Ergebnisse:** Die Behandlung mit rt-Pa führte sowohl 24 Stunden (rt-PA vs. PBS, Median 17,5 vs. 16,5, n=10, p=0,8100) als auch 14 Tage (Median 9,0 vs. 9,5, n=10, p=0,6140) nach tMCAO zu keiner Verschlechterung des neurologischen Defizits im Vergleich zur Kontrollgruppe mit PBS-Gabe. In der semiquantitativen histopathologischen Bewertung zeigte sich weder in der 24-Stunden Gruppe noch in der 14-Tage Gruppe ein signifikanter Unterschied im Ausmaß der hämorrhagischen Transformation (24 Stunden nach tMCAO: Median 1,0 vs. 1,0, n=5, p>0,99; 14 Tage nach tMCAO: Median 2,5 vs. 1,0, n=10, p=0,5822). Gleiches gilt für die Messung des Hämoglobingehalts ( $8,4 \pm 4,6 \mu\text{l}$  vs.  $9,0 \pm 4,1 \mu\text{l}$ , n=5, p=0,8506).

**Schlussfolgerungen:** Die experimentellen Ergebnisse lassen vermuten, dass die intravenöse Thrombolyse trotz eines stattgehabten ischämischen Schlaganfalls 24 Stunden und 14 Tage vor der Thrombolysetherapie nicht zu einer vermehrten hämorrhagischen Transformation oder zu einer Verschlechterung des neurologischen Defizits führt.

P 157

## Transgenerational Transduction of the effect of MPTP in a mouse model

Tamara Vernik<sup>1</sup>, Ana Westenberger<sup>2</sup>, Christine Klein<sup>2</sup>, Daniel Alvarez Fischer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Erlangen-Nürnberg, Department of Neurosurgery, Erlangen, Germany; <sup>2</sup>University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Germany; <sup>3</sup>University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Germany

**Background:** The etiology of Parkinson's disease (PD) is multifactorial and largely elusive. Having a first-degree relative affected by PD confers a three- to fourfold increased risk of developing late-onset PD. This phenomenon can only partially be contributed to purely genetic causes given the low percentage of individuals diagnosed with monogenic PD. Importantly, environmental influences have been acknowledged as disease-promoting, and dramatically so in the case of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). It is conceivable and plausible that interactions between genetic and environmental factors resulting in modifications, such as DNA methylation, can be transferred to the subsequent generation(s).

However, to date, this has not been investigated experimentally in the context of neurodegenerative disorders. Yet, there is convincing evidence that for other pathologies epigenetic inheritance also occurs in mammals, e.g., in the example of toxin exposure and infertility.

**Aims:** To expose the F0 generation of the C57Bl/6 mice to MPTP and investigate behavior and nigrostriatal integrity in the F1 generation.

**Question:** The present study aimed to investigate whether exposing the parent generation (F0) to environmental toxins that compromise the complex I of the respiratory chain affects the F1 generation. The study was designed as a 'proof-of-principle' study.

**Methods:** Ten breeder pairs (C57Bl/6, 7 weeks old; F0 generation) were divided into two groups, i.e., "exposed" and "naïve". One week after arrival, mice have been bred to produce offspring (F1). The F1 generation was kept until the age of 15 weeks. The F0 breeders of the "exposed" arm have then been intoxicated with MPTP. After intoxication (or saline treatment in case of "naïve" pairs), the F0 mice were again bred together. The next cohort of offspring (F1') was treated and investigated as F1.

**Results:** MPTP treatment led to depletion of striatal dopamine in the F0 mice as expected. Interestingly, comparing the F1' of the exposed arm with the F0, we found a significant decrease of striatal dopamine whereas all other offspring (F1 of both arms, F1'"naïve" arm) lacked alterations in striatal dopamine. Dopamine depletion was also reflected in dopamine turnover, indicating impaired neuronal function. These findings are reflected on a behavioral level as F1' of the "exposed" arms show significantly altered behavior compared to F1'"naïve" and F1'. Comparing the behavior of F1 offspring of both arms, no significant differences were detected (n=4-24 per group).

**Conclusion:** We show that toxin-induced disturbance of the nigrostriatal pathway is transferred to the next generation. The limitation of the study is high mortality in the F0 generation due to intoxication protocol. At the present state, the study is only descriptive. Subsequent follow-up studies are warranted to confirm the results and unravel underlying mechanisms.

P 433

## Cardiac injury following experimental ischemic stroke

Stine Mencl<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tienush RassaF<sup>2</sup>, Ulrike Hendgen-Cotta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Kardiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum Essen, Essen, Deutschland

**Background:** Cardiac diseases are common post-stroke and are associated with increased morbidity and mortality. One possible mechanism of acute cardiac injury is the neurogenic myocardial damage, where the cerebral injury is disturbing the normal sympathetic and parasympathetic neuronal outflow to the heart leading to cardiac damage including myocardial infarctions. A consequence of an increased sympathetic activity is an exaggerated norepinephrine efflux from cardiac sympathetic nerve terminals into the myocardial interstitium with prolonged opening of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor-

controlled calcium channels. Abnormal intracellular Ca<sup>2+</sup>-handling, leads to mitochondrial dysfunction and generation of reactive oxygen species (ROS). The exact mechanism is not completely understood and the major objective of this project is to characterize the molecular phenotype of the neurogenic myocardial damage post-stroke.

**Objectives:** Understanding the pathophysiological mechanism of neurogenic myocardial damage

**Methods:** We analyzed the myocardial damage after left and right sided transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) and left and right sided permanent stroke (photothrombosis; PT). We compared the myocardial damage, e.g. elevated troponin t levels, abnormal echocardiogram, and elevated catecholamine levels in different mouse lines like C57BL/6 J and N, and BALB/C. As a proof of concept we analyzed the myocardial damage after  $\beta$ 1-adrenergic receptor stimulation using isoproterenol. Furthermore, we induced cerebral stroke in addition with cyclosporine treatment, which is immunosuppressant drug and an inhibitor of the Ca<sup>2+</sup> induced mitochondrial damage.

**Results:** Our data demonstrate acute myocardial damage after tMCAO and PT. Most effect on the myocardial damage had the mouse strain we used for the experiments. Left and right sided or transient and permanent cerebral stroke triggered an elevation of troponin t and catecholamine levels.

Following either cerebral stroke or isoproterenol treatment, higher levels of cardiac troponin t and norepinephrine were found in blood and heart samples at distinct time points. The elevated troponin t and norepinephrine levels were less after stroke and cyclosporine treatment.

**Conclusion:** We found elevated levels of troponin t and catecholamines in the heart after cerebral ischemia or isoproterenol treatment. This myocardial damage was diminished after cyclosporine treatment, indicating that the mitochondrial dysfunction is a part of the pathological mechanism in neurogenic myocardial damage.

P 442

## Spezifische Hemmung der Angiogenese nach Sinus-sagittalis-superior-Thrombose im Tiermodell

Maaïke Terhaar<sup>1</sup>, Mesut Yenigün<sup>1</sup>, Manfred Kaps<sup>1</sup>, Tibo Gerriets<sup>1</sup>, Martin Jünemann<sup>1</sup>, Marian Kampschulte<sup>2</sup>, Gunhild Martels<sup>2</sup>, Jörn Pons-Kühnemann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland; <sup>2</sup>Justus-Liebig Universität Gießen, Klinik für Radiologie, Gießen, Deutschland; <sup>3</sup>Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Medizinische Informatik, Gießen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Hirnvenen- und Sinusthrombose (SHVT) ist eine seltene Form des Schlaganfalls mit konsekutiver heterogener klinischer Symptomatik.

Die pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer SHVT sind komplex und noch nicht vollständig bekannt. Die Schwere der klinischen Symptomatik scheint nicht mit dem Ausmaß der SHVT zu korrelieren.

In früheren Studien konnten wir tierexperimentell nach einer Sinus-sagittalis-superior-Thrombose eine Adaptation der Kollateralen durch venöse Kongestion und Angiogenese nach permanentem SSS-Verschluss nachweisen (1). Mit der Hemmung des selektiven VEGF-Rezeptors-2 mittels SU5416 möchten wir die Rolle der Angiogenese nach Sinusthrombose untersuchen.

**Ziele:** Spezifische Hemmung der Angiogenese durch SU5416, um Informationen über die Rolle von VEGF-A und dem VEGFR-2 in der durch die Thrombose angestoßenen Angioarchitektur zu erlangen.

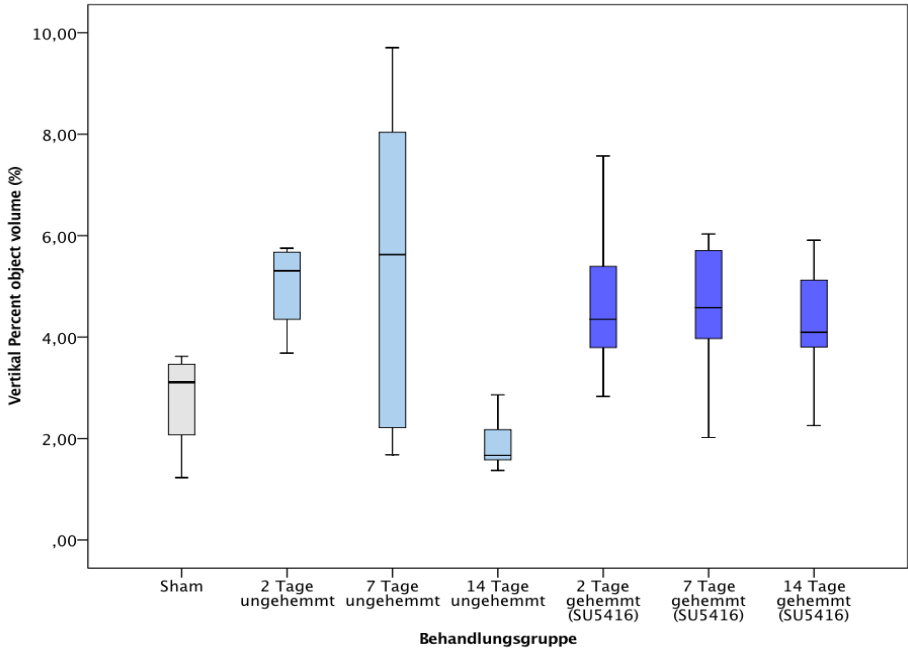
**Fragestellung:** Hat die Hemmung des selektiven VEGF-Rezeptor-2 mittels SU5416 einen Effekt auf die Neubildung und Umbildung von Blutgefäßen?

**Methoden:** 50 männliche Wistar-Ratten wurden in 2 Gruppen mit Sinusthrombose mit (n:29) und ohne (n:17) spezifischer Hemmung randomisiert. Eine Gruppe diente als Sham Gruppe. Gruppe 1 erhielt keine Behandlung, Gruppe 2 erhielt postoperativ den spezifischen Angiogenesehemmer SU5416. Beide Gruppen wurden zu den Zeitpunkten des Beginns (2 Tage postoperativ), des Höhepunkts (7 Tage) und des Abschlusses (14 Tage) der venösen Angiogenese verglichen. Nach der Injektion von bleihaltigem Röntgenkontrastmittel (Microfil®) in das Gefäßsystem, wurden die entnommenen Gehirne im  $\mu$ -CT ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die vertikale Messung stellt ein 4mm breites, in die Tiefe ziehendes Fenster dar, das sich mittig von kranial nach distal über den gesamten Sinus legt.

Es wurden Mittelwertvergleiche vorgenommen:

Gruppe 1 zeigt an Tag 2 ( $5,0\% \pm 0,9\%$ ) und Tag 7 ( $5,4\% \pm 3,4\%$ ) ein deutlich größeres Gefäßvolumen am Gehirngesamtvolumen, im Vergleich zu Tag 14 ( $1,9\% \pm 0,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ).



Gruppe 1 weist an Tag 2 ( $33,5\text{mm}^{-1} \pm 8,2$ ) einen deutlich kleineren Wert im Vergleich zu allen anderen Gruppen ( $71,1\text{mm}^{-1} \pm 10,3$ ), mit Ausnahme der Gruppe 1 an Tag 7, im Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis auf ( $p < 0,05$ ).

Gruppe 1 weist an Tag 7 ( $48,0\text{mm}^{-1} \pm 27,5$ ) einen signifikant kleineren Wert, als die Sham-Gruppe ( $72,5\text{mm}^{-1} \pm 4,6$ ) auf.

**Schlussfolgerungen:** In der ungehemmten Gruppe weisen die morphologischen Veränderungen infolge venöser Kongestion eine Dilatation von Brücken- und Kortikalvenen auf. Weiterhin weist ein Rückgang der Dilatation im zeitlichen Verlauf auf einen kompensatorischen Mechanismus hin, gestützt wird diese Annahme durch die Erhöhung des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses und der Erhöhung der Anzahl kleinerer Gefäße. Diese Beobachtungen führen zu der Annahme, dass eine Neovaskularisierung durch Angiogenese stattfindet.

Die selektive Hemmung des VEGF-Rezeptor-2 mittels SU5416 führt zu einer herabgesetzten Dilatation der Brücken- und Kortikalvenen, die sich über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant präsentiert. Eine Adaptation der Kollateralen ist durch die spezifische Hemmung ausgeblieben.

VEGF-A spielt damit eine sehr wichtige Rolle in der Angiogenese und öffnet neue Dimensionen im Verständnis der Pathophysiologie der SHVT.

#### Literatur:

Stolz, E., Yeniguen, M., Kreisel, M., Kampschulte, M., Doenges, S., Sedding, D., Langheinrich, A. C. (2011). Angioarchitectural changes in subacute cerebral venous thrombosis. A synchrotron-based micro- and nano-CT study. *Neuroimage*, 54(3), 1881-1886. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.056



P 570

## Enriched Environment improves functional recovery after stroke and is able to attenuate metabolic effects of high fat nutrition

Claudia Orschel<sup>1</sup>, Charlotte Orschel<sup>1</sup>, Anne Ladwig<sup>1</sup>, Heiko Backes<sup>2</sup>, Anna Lena Cremer<sup>2</sup>, Susan Vlachakis<sup>1</sup>, Stefan Blaschke<sup>1</sup>, Maria Adele Rüger<sup>1</sup>, Dirk Wiedermann<sup>2</sup>, Gereon Rudolf Fink<sup>1</sup>, Michael Schroeter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln, Deutschland

**Background:** Stroke is the second most common cause of death worldwide and the most common cause for disability in adulthood in Germany. Comorbidities like diabetes and obesity have been shown to worsen the outcome, while physical therapy and an active lifestyle may ameliorate it.

**Objectives:** We examined the influence of an enriched environment (EE) and nutrition on the outcome after experimental stroke in mice.

**Question:** We asked for functional effects of enriched environment housing and high fat diet as opposed to, standard caging and chow, respectively.

**Methods:** Male mice were housed in EE or control conditions with a high fat or low fat diet. At week 5, mice underwent glucose and insulin tolerance tests. At week 6, animals were subjected to focal photothrombotic stroke and were injected with 5x 40µg/g body weight ethynyldeoxyuridine (EdU) as a proliferation marker. T2-weighted MRI imaging measured infarct size at day 2 after stroke. Behavioral testing comprised a composite neuroscore, a grid walk test and an open field test. Immunohistochemistry assessed neuronal damage, infarct volume, neovascularisation, glial scar formation, microglial activation, and polarisation.

**Results:** The weight of the mice under enriched environment in the two diet groups did not differ, while the weight in the control caging was significantly higher in the high fat group. The effect of nutrition on the glucose tolerance and insulin tolerance was also attenuated in the EE group, as compared to standard caging. After stroke, the EE group showed better scores on the functional tests although there was no significant difference between infarct size in MRI.

**Conclusion:** Enriched environment improved functional recovery after stroke, while the infarct size remained unchanged and attenuated metabolic changes of high fat diet.

P 608

## Immunhistochemische Marker für Astrozyten beim Cuprizone-Modell für De- und Remyelinisierung

Maria de los Angeles Castillo Rodriguez<sup>1</sup>, Viktoria Gudi<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Sandra Heckers<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Astrozyten nehmen entscheidende Einflüsse auf die De- und Remyelinisierung bei tierexperimentellen Modellen der multiplen Sklerose ein. So ist bekannt, dass Astrozyten Mikroglia aktivieren, um während der Demyelinisierung zerstörtes Myelin wegzuräumen. Dieser Prozess ist notwendig für eine anschließende Remyelinisierung. Auch konnte gezeigt werden, dass Astrozyten über die Produktion von Wachstumsfaktoren die Proliferation und Ausreifung von Oligodendrozytenvorläuferzellen beeinflussen. GFAP ist ein etablierter Marker zur Darstellung von reaktiven Astrozyten. Weitere Marker (Vimentin, S100beta, ALDH1L1) können ebenfalls eingesetzt werden, um Astrozyten darzustellen.

**Ziele:** Untersuchung der Marker Vimentin, S100beta und ALDH1L1 auf Eignung zur Darstellung von Astrozyten während einer Cuprizone induzierten Demyelinisierung und der anschließenden Remyelinisierung in der weißen und grauen Substanz des Gehirns.

**Fragestellung:** Welche Marker sind geeignet, um Astrozyten mit Hilfe immunhistochemischer Färbungen bei tierexperimentellen Prozessen der De- und Remyelinisierung darzustellen?

**Methoden:** Männliche C57BL/6 Mäuse wurden 5 Wochen lang mit Cuprizone gefüttert bis eine nahezu vollständige Demyelinisierung des Corpus callosum nachweisbar war. Die Mäuse wurden anschließend auf Normalfutter umgestellt, um eine spontane Remyelinisierung zuzulassen. Es wurden immunhistochemische Untersuchungen zu den Zeitpunk-

ten Woche 0 (Kontrolle), Woche 3 (beginnende Demyelinisierung), Woche 5 (vollständige Demyelinisierung), Woche 5,5 (beginnende Remyelinisierung) und Woche 7 (Remyelinisierung) durchgeführt. Es wurden die Bereiche Corpus callosum (zentraler und lateraler Anteil), zerebraler Kortex (Schichten IV-VI) und Hippocampus (Gyrus dentatus und CA3 Region) analysiert.

**Ergebnisse:** Die Analysen ergaben eine vollständige Überlappung der Marker GFAP/Vimentin sowie der Marker GFAP/ALDH1L1 in allen drei untersuchten Gehirnbereichen sowohl während der De- als auch während der Remyelinisierung. Bei den Markern GFAP und S100beta gab es Unterschiede: im zerebralen Kortex und der CA3 Region des Hippocampus exprimierten alle GFAP positiven Zellen auch den Marker S100beta. Zusätzlich waren S100beta Zellen nachweisbar die GFAP negativ waren aber den Oligodendrozyten Marker APC exprimierten. Im Corpus callosum und Gyrus dentatus des Hippocampus zeigte sich überwiegend eine Überlappung von GFAP/S100beta Astrozyten, einige GFAP positive Zellen waren jedoch S100beta negativ.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse im Cuprizone Modell bestätigen, dass Vimentin und ALDH1L1 mit dem etablierten Marker GFAP koexprimieren und somit geeignete Marker für Astrozyten darstellen. Für den Marker S100beta ergaben sich in Abhängigkeit der untersuchten Region Einschränkungen beim Einsatz zur Darstellung von Astrozyten.

## Interessante Fälle

P 33

### Milde Enzephalopathie mit reversiblen Veränderungen des (Corpus) Spleniums (MERS) Typ II

Thierno Balde<sup>1</sup>, Suranya John<sup>1</sup>, Andreas Rogozinski<sup>1</sup>, Heinz-Dieter Oelmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KKEL-GmbH St. Barbara-Hospital, Neurologische Klinik, Gladbeck, Deutschland

**Hintergrund:** Die milde Enzephalopathie mit reversiblen Veränderungen des Spleniums ist eine sehr seltene Erkrankung die offensichtlich einen gutartigen Verlauf nimmt, offensichtlich parainfektios verläuft und klassische radiologische Zeichen in der T2, der Diffusion und der ADC aufweist. Der hier vorgestellte Fall stellt einen nach unserer Kenntnis typischen Verlauf dar. Zusätzlich wird eine Literaturübersicht der bisher bekannten Fälle vorgestellt.

**Anamnese:** Eine 57-jährige Patientin präsentierte sich notfallmäßig aufgrund einer Temperaturerhöhung und Verwirrtheit seit dem Vortag in der Notaufnahme. Zunehmend habe sie Übelkeit, zweimaliges Erbrechen, Benommenheitsgefühl und Schwindel. Am Vortag Reizhusten. Keine Angabe von Kopfschmerzen. Fremdanamnestisch wird berichtet, die Patientin sei 2 Tage zuvor noch gesund und beschwerdefrei gewesen.

Anamnestisch keine Vorerkrankungen. Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Kein Nikotin, kein Alkohol.

**Vitalparameter:** Temperatur 38,4 °C. Blutdruck 122/70 mmHg. BZ 101 mg/dl. Sättigung 94 %.

**Körperlicher Untersuchungsbefund:** unauffällig

**Neurologischer Befund:** Hirnnerven regelrecht. Keine meningeale Reizzeichen. Keine peripher oder zentral bedingten Paresen. Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremitäten mittellebhaft. Babinski-Zeichen negativ. Aufgrund der Verwirrtheit waren initial keine verwertbaren Angaben zur Sensibilität zu erheben. Aufforderungen zu Koordinationsprüfungen wurden nicht befolgt.

**Psychischer Befund:** Pat. desorientiert, agitiert, mit fluktuierender Vigilanz.

**Im Verlauf nach Aufnahmen** zeigte sich eine deutliche Zunahme der Verwirrtheit, die Patientin stürzte mehrfach. Zudem traten weitere Phasen von deutlicher Vigilanzminderung auf.

**Im Verlauf 5 Tage später:** Die Pat. klarte auf. Keine fokalen neurologischen Defizite. Psychopathologisch auch in der neuropsychologischen Testung ebenfalls unauffällig.

**Laborchemisch:** auffällig war: CRP (Ref -0.6 mg/dl) Tag 1= 3,58, Tag 6= 8,83, Tag 8=10,91, Leukozyten unauffällig. Procalcitonin 0.097ng/ml (Verdoppelung zum Normwert. Kein eindeutiger Erreger nachweisbar, fragliche Kontamination des Uricult

**Liquoranalyse:** Klar, Zellzahl:4/3, Eiweiss: 27,8 mg/dl, Liquorzucker 67 mg/dl

**Das MRT-Schädel Tag 1 nach Aufnahme** zeigte deutliche Veränderungen im Splenium (Boomerang sign) und in den Thalami. Sehe Abb I-III

**MRT Schädel 10 Tage nach Aufnahme:** unauffälliger Befund mit vollständiger Rückbildung der Veränderungen im Splenium und in den Thalami. Sehe Abb IV-VI

**Zusammenfassung:** Die milde Enzephalopathie mit reversiblen Veränderungen des Spleniums ist eine nach heutiger Kenntnis sehr seltene Erkrankung, die in der Akutphase durchaus für das Umfeld besorgniserregend sein kann, aber offensichtlich spontan gutartig verläuft mit einer restitutio ad integrum. Auffallend ist, dass bisher die überwiegende Zahl der Betroffenen in Asien geschildert wurde und dass es sich zu einem größeren Teil um Kinder handelte. Mithin kann der bei uns beschriebene Casus die Aufmerksamkeit auf das Auftreten auch im Erwachsenenbereich richten. Offensichtlich ist das radiologische Phänomen eines „boomerang-sign“ wegweisend.

P 54

## Motorische Aphasie als Anfallssemiologie bei Patienten mit Porphyrie

Isabel Gruttke<sup>1</sup>, Astrid Peters-Weist<sup>1</sup>, Steffanie Stone<sup>1</sup>, Maximilian Federmann<sup>1</sup>, Mitja Jandl<sup>1</sup>, Andreas Bruchhaus<sup>1</sup>, Martin Marziniak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Isar-Amper-Klinikum München Ost, Neurologie, Haar, Deutschland

**Hintergrund:** Die Porphyrie ist eine autosomal dominante Erkrankung, die durch Mutation im PBGD-Gen eine Störung der Hämbiosynthese verursacht. Das klinische Bild ist mannigfaltig, häufig treten akute Krisen mit kolikartigen Bauchschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Neurologische Symptome wie Hirnnervenausfälle, Polyneuropathien (PNP) und epileptische Anfälle sind selten und stellen eine Herausforderung der medikamentösen Therapie dar, da bestimmte antikonvulsive Medikamente eine Verschlechterung der Porphyrie sowie der neurologischen Symptome bewirken können.

**Ziele:** Diese Fallvorstellung soll neurologische Kollegen für internistische Erkrankungen sensibilisieren, die in Einzelfällen mit neurologischen Symptomen einhergehen, und aufgrund der Grunderkrankung eine spezifische Therapie benötigt, die von der leitliniengerechten Behandlung abweicht.

**Case-Report:** Ein 60-jähriger Patient wurde mit Verdacht auf Schlaganfall auf die Stroke Unit aufgenommen. Die initiale Symptomatik bestand in einer rein motorischen Aphasie und mittelgradigen Paraparese der Beine. Im Rahmen der Akutdiagnostik mittels cCT und nachfolgend cMRT ergab sich kein Hinweis auf eine frische Ischämie oder Blutung. An Vorerkrankungen wurden von der Ehefrau eine symptomatische Epilepsie sowie eine Multiple Sklerose berichtet.

Bei persistierender Symptomatik erfolgte ein EEG, in dem sich epilepsietypische Potenziale links temporoparietal zeigten. Die vorbestehende Therapie mit Levetiracetam wurde zunächst in höherer Dosierung fortgeführt. Bei fehlender klinischer Besserung wurden zunächst Clobazam und Lacosamid ergänzt, dann als Eskalation Phenytoin. Darunter kam es zu einer klinischen Verschlechterung (Vigilanzminderung) und EEG-Verschlechterung (Periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen linkshemisphärisch).

Aufgrund der initial unauffälligen Bildgebung bei pathologischem EEG wurde die Aphasie als rein iktal eingeordnet. Die Verschlechterung wurde auf die antikonvulsive Therapie mit Phenytoin und Clobazam bei inzwischen vom Hausarzt berichteter Porphyrie (Erstdiagnose 2016) zurückgeführt. Nach Umstellung auf Gabapentin kam es zu einer klinischen Verbesserung mit Rückbildung der Aphasie. Zuletzt bestanden lediglich noch leichte Wortfindungsstörungen sowie eine distal betonte Tetraparese, bedingt durch die axonale motorische PNP als häufige neurologische Komplikation einer Porphyrie.

Im Verlaufs-cMRT zeigten sich Diffusionsstörungen links parietal, passend zur Anfallssemiologie mit motorischer Aphasie. Begleitend zu diesen akuten Veränderungen zeigten sich eine posteriore Leukenzephalopathie mit fraglich zusätzlichen posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) sowie balkennahe Läsionen, die 2013 als atypisch verlaufende MS eingeordnet wurden.

**Ergebnisse:** Aufgrund der zunehmenden Sensibilisierung für die Schlaganfallerkennung erfolgen klinische Zuweisungen vor allem bei Sprachstörungen zunehmend als Schlaganfall.

Jedoch können auch im Rahmen von fokalen epileptischen Anfällen motorische Aphasien auftreten. Akute Porphyrien sind für den Neurologen ein eher seltenes Krankheitsbild, können aber durch eine posteriore Leukenzephalopathie (durch eine cerebrale Reduktion von NO und begleitende Vasospasmen) sowie schwere axonale Polyneuropathien zu behandlungsbedürftigen neurologischen Symptomen führen. Hierunter sind Hirnnervenausfälle und fokale epileptische Anfälle mit die häufigsten Symptome.

Die antikonvulsive Therapie bei Porphyrie erfordert besondere Kenntnisse dieser Erkrankung, da eine leitliniengerechte Therapie zu einer Verschlechterung der Porphyrie führen kann. Wirkstoffe wie Diazepam, Valproinsäure, Lamotrigin oder Phenytoin können durch ihren Abbau in der Leber zu einer vermehrten Hämsynthese führen und damit zu einer Verschlechterung der Porphyrie führen. Aufgrund dessen sollten bevorzugt Gabapentin, Levetiracetam oder Midazolam eingesetzt werden.

**Schlussfolgerungen:** In neurologischen Kliniken sind Patienten mit Porphyrie eine Rarität. Dennoch sollten bei therapierefraktären epileptischen Anfällen internistische Ursachen differenzialdiagnostisch erwogen werden und bekannte Vorerkrankungen erfasst werden, da sich andere diagnostische Maßnahmen ergeben und besondere therapeutische Besonderheiten beachtet werden müssen.

## Wenn du Hufgetrampel hörst, sind es manchmal doch Zebras ...

Iлона Egiazarova<sup>1</sup>, Ulrich Pulkowski<sup>1</sup>, David Rudahl<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>imland Klinik, Neurologie mit Stroke Unit, Rendsburg, Deutschland

Heutzutage gelten alle akut einsetzenden fokal-neurologischen Defizite grundsätzlich als Schlaganfall-verdächtige Ereignisse und werden dementsprechend initial abgeklärt. Dabei werden jedoch häufiger wichtige Differenzialdiagnosen, wie z. B. der nicht-konvulsive Status epilepticus (NKSE), übersehen. Hier ist der bedeutende Diagnoseschritt, überhaupt daran zu denken!

Wir berichten über eine 82-jährige Patientin, die mit Verdacht auf eine zerebrale Ischämie aufgrund einer akut einsetzenden sensomotorischen Aphasie auf unsere Stroke Unit übernommen wurde. Computertomographisch ergaben sich keine Hinweise auf eine frische Ischämie oder Blutung.

Eine entsprechende Schlaganfalldiagnostik wurde initiiert.

Im Verlauf wurde bei Verschlechterung der Aphasie notfallmäßig eine cCT-Kontrolle durchgeführt, welche keine Blutung sowie keine Infarktdemarkierung detektierte.

Eine nachfolgend durchgeführte MR-Tomographie des Neurokraniums (s. Abb.) zeigte eine rindennahe und auffällig flau kontrastierte Diffusionsstörung links im Bereich des hinteren Temporallappens, sodass wir Zweifel an der Initialdiagnose einer Ischämie hatten. Da sich am Folgetag im Kontroll-cCT erneut keine Ischämie demarkierte, führten wir unter dem V. a. einen NKSE ein EEG durch, in welchem linksseitig durchgehend PLEDs aufgezeichnet wurden (s. Abb.). Die Bildgebung entsprach somit einem fokalen nicht-convulsiven Status epilepticus.

Wir begannen zunächst eine antikonvulsive Therapie mit Lorazepam, ergänzten Levetiracetam und eskalierten im Verlauf mit Phenytoin. Darunter kam es zu keiner Verbesserung der Symptomatik und des EEG-Befundes.

Eine vertiefte Diagnostik sowie eine Narkose zur Anfallsdurchbrechung wurden von der bevollmächtigten Angehörigen nicht gewünscht, sodass die Patientin ins Altenpflegeheim entlassen wurde.

Bei „Minus“-Symptomen (Paresen, Aphasien, Apraxien) sollte differenzialdiagnostisch auch eine epileptische Genese erwogen werden. Das EEG ist zurzeit die einzige zuverlässige diagnostische Untersuchungsmethode zur Bestätigung eines NKSE. In mehreren klinischen Fällen und kleinen Studien sind die für einen ischämischen Hirninfarkt charakteristischen Veränderungen in den diffusion-weighted imaging-(DWI) Sequenzen in der MRT auch bei epileptischer Aktivität, bzw. NKSE beschrieben worden [1-3]. Als Pathomechanismus wird unter anderem ein Defizit der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase während des epileptischen Anfalls angenommen [4]. Dieses führt zu einem zytotoxischen Ödem, welches in MRT mit DWI und ADC-Veränderungen im Bereich der epileptischen Aktivität korreliert. Bei ischämischen Hirninfarkt wurde ein ähnlicher Ausfall der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase beschrieben. Während diese DWI-Veränderungen bei der Ischämie üblicherweise für ca. 3–6 Wochen persistieren, verschwinden sie beim NKSE innerhalb weniger Tage nach seiner Beendigung.

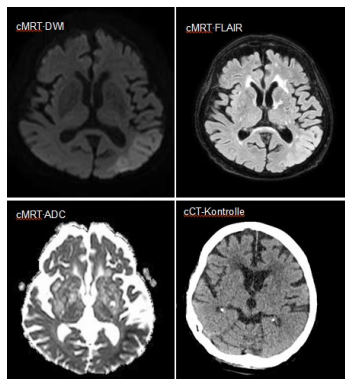


Abbildung 1



Abbildung 2

1. Cartagena AM, Young GB, Lee DH et al. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2014; 33: 24–30
2. Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am Neuroradiol.* (2001) 22:1 149–60.
3. Chatzikonstantinou A, Gass A, Forster A, Hennerici MG, Szabo K. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res.* (2011) 97:45–51. Stephan Rüegg. 4. A.Hübers, K.Thoma,1 M.Schocke,1 S. Fauser et al.DWI Reductions In Patients After Single Epileptic Seizures - More Common Than Assumed. *Front Neurol.* 2018; 9: 550.
5. Nicht-konvulsiver Status epilepticus des Erwachsenen: Typen, Pathophysiologie, Epidemiologie, Ursachen und Diagnose. *Akt Neurol* 2017; 44(09): 645-661

P 107

## M&M: Patient mit seltener VP-Shunt-Komplikation

Michael Braun<sup>1</sup>, Bernd Schmitz<sup>1,2</sup>, Johannes Roßkopf<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BKH Günzburg, Neuroradiologie, Günzburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neuroradiologie, Ulm, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Radiologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Im klinischen Alltag stellen sich häufig Patienten nach Anlage eines Ventrikulo-Peritonealen(VP)-Shunts bei Drainageproblemen z. B. zur Ventileinstellung vor. Im Folgenden wird über einen Patienten berichtet, der eine seltene Shunt-Problematik entwickelt hat, welche zunächst übersehen wurde.

**Ziele:** Ziel soll es sein, auf eine seltene Komplikation bei VP-Shunt Anlagen aufmerksam zu machen und außerdem eine Lösung zur Vermeidung des Übersehens dieses Befundes in der CCT-Bildung zu präsentieren.

**Methoden:** Ein 78-jähriger Patient stellte sich bei zunehmender Liquorüberdrucksymptomatik vor (Dez. 2018). Dieser hatte ca. 3,5 Jahre zuvor (2015) bei ausgedehnter Thalamusblutung eine VP-Shunt Anlage rechts frontal erhalten. Seither wurden bereits mehrfach Nachjustierungen des Shunt-Ventils bei Hydrocephalus vorgenommen. In der aktuellen CCT-Bildgebung (Dez. 2018) zeigte sich ein zunehmend balloniertes, inneres Ventrikelsystem bei unverändert abgrenzbarer Shunt-Spitze im Vorderhorn des rechten Seitenventrikels. In einer CCT-Verlaufsbildgebung ca. 4 Wochen später (Jan. 2019) konnte eine Diskonnektion unmittelbar kaudal des Ventils nachgewiesen werden. Der Shunt-Schlauch fand sich im low-dose Shunt-CT in seiner gesamten Länge ins Abdomen disloziert. Nach daraufhin erfolgter Shunt Neuanlage besserte sich die Symptomatik des Patienten.

**Ergebnisse:** Retrospektiv zeigte sich, dass die Shunt-Diskonnektion bereits in der initialen CCT-Bildgebung (Dez. 2018) zu sehen war, hier jedoch übersehen wurde. Bekannte potentielle Fehlerquelle, wie das Begnügen mit einem auffälligeren Befund, der zur „Satisfaction of Search“ führt, oder ein Distraktor, der die Aufmerksamkeit auf sich zieht, wie bspw. das Shunt-Ventil, mögen in diesem Fall wohl eine untergeordnetere Rolle spielen. Bedenkt man, dass der klar abgebildete Befund von allen Beteiligten (mehrfach) übersehen wurde, so ist dies mit einem alternativen Fehler, dem Übernehmen vom Vorbefunder, vereinbar.

Um in Zukunft eine Shunt-Diskonnektion nicht erneut zu übersehen, werden nun in unserer Klinik von den Medizinisch-technischen Radiologieassistent/innen Oberflächenrekonstruktionen des Shunts angefertigt. So wird die Aufmerksamkeit auf Diskonnektionen gelenkt, welche zugleich auch leichter zu detektieren sind.

**Schlussfolgerungen:** Eine Shunt-Schlauchdiskonnektion am Shunt-Ventil stellt eine seltene Komplikation bei VP-Shunt Anlagen dar, welche leicht übersehen werden kann. Oberflächenrekonstruktionen können helfen, die Aufmerksamkeit auf Diskonnektionen zu lenken, um deren Übersehen zu vermeiden.

P 130

## Dyspnoe und Angina pectoris – alles nur KHK?

Barbara Paulus<sup>1</sup>, Markus Wittich<sup>1</sup>, Linda Wanke<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Buchholz, Neurologie, Buchholz, Deutschland; <sup>2</sup>Krankenhaus Buchholz, Innere Medizin, Rheumatologie, Buchholz, Deutschland

**Hintergrund:** Das Antisynthetase-Syndrom ist eine seltene, idiopathische inflammatorische Krankheit, einhergehend mit einer inflammatorischen Myopathie, Polyarthrit und Lungenbeteiligung. Klassischer Antikörper ist anti-Jo1. Hier präsentieren wir einen Fall mit einem selteneren Antikörper aus der Antisynthetase-AK-Gruppe (anti-OJ) und einem ungewöhnlichen Krankheitsverlauf.

**Fallbericht:** Bereits im September 2018 stellte sich der 60-jährige Pat. wegen zunehmender Belastungsdyspnoe und Angina pectoris (AP)-Beschwerden kardiologisch vor. Im Herzkatheter stellte sich die Diagnose einer 3-Gefäß-KHK, es erfolgte ein entsprechendes Stenting. Bereits damals fielen erhöhte CRP-Werte auf, eine CK-Bestimmung erfolgte nicht. Im November 2018 erfolgte ambulant ein CT-Thorax wegen weiterbestehender Dyspnoe, darin Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung und Lymphadenopathie, der V. a. eine Sarkoidose wurde gestellt.

Im Dezember 2018 erfolgte dann die erneute Aufnahme bei den Kardiologen wegen Dyspnoe, laborchemisch war eine erhöhte CK von 1400 U/l auffällig, die bei erhöhtem Troponin und Cfx-Stenose i. R. eines NSTEMI gewertet wurde. Die Cfx-Stenose wurde gestentet, eine geplante pulmonologische Abklärung wurde wegen dualer Plättchenhemmung verschoben.

Trotz kardiologischer Therapie bestanden die Dyspnoe und AP-Beschwerden weiter, sodass eine erneute Aufnahme im Januar 2019 bei den Internisten unseres Hauses erfolgte. Bei weiterhin erhöhter CK von über 1000 U/l und muskulärer Schwäche erfolgte dann die neurologische Vorstellung. Klinisch bestanden ubiquitär proximal betonte Paresen und eine Dysphagie, der EMG-Befund zeigte in den untersuchten Muskeln ein myositisches Muster. Im Myositis-Antikörper Profil Nachweis von anti-OJ. In der Muskelbiopsie Nachweis eines myositischen Gewebssyndroms mit Komplementablagerung in den Kapillaren passend zu einem Antisynthetase-Syndrom. Nach einem Hochdosis-Cortisonpuls und Einleitung einer Cyclophosphamid-Therapie ist der Patient aktuell beschwerdefrei und die CK rückläufig.

**Schlussfolgerungen:** Nicht typische Befunde sollten durch jede Fachdisziplin jederzeit hinterfragt und die Anamnese entsprechend intensiviert werden. Obwohl das Antisynthetase-Syndrom ein seit Jahren gut etabliertes Syndrom ist, gelang die Diagnose trotz Behandlung in verschiedenen Abteilungen erst spät. Ein Antisynthetase-Syndrom ist ein interdisziplinäres Erkrankungsbild und kann auch nur mit rein internistischen Beschwerden (in diesem Fall Dyspnoe und AP-Beschwerden) beginnen. Bei einer erhöhten CK und diagnostischen Unklarheiten empfiehlt es sich frühzeitig einen Neurologen hinzuzuziehen.

P 137

## CXCL13 und zerebrale Methotrexat-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung – ein case-report

Clemens Oerding<sup>1</sup>, Thiemo Fiedler<sup>1</sup>, Frank Uhlmann<sup>1</sup>, Johannes Wollmann<sup>1</sup>, Kai Wohlfarth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BG Klinikum Bergmannstrost Halle, Neurologie, Halle/Saale, Deutschland

**Case report:** Lymphoproliferative Erkrankungen können eine seltene Komplikation von Chemotherapeutika u. a. Methotrexat sein. Wir berichten über eine 72-jährige Patientin mit rheumatoider Arthritis und langfristiger Prednisolon-, Methotrexat- und Etanercept-Therapie, die uns wegen epileptischer Anfälle und seit Wochen bestehender leichter neurokognitiver Defizite vorgestellt wurde. Im MRT zeigten sich Falx-nahe meningeale Hyperintensitäten. Im Liquor cerebrospinalis waren über Wochen eine zunehmende Erhöhung von CXCL13 (bis ca. 10.000 ng/L) und eine konstante deutliche Laktat-, Zellzahl- und  $Q_{alb}$  (CSF/Serum)-Erhöhung ersichtlich.

Die Erregerdiagnostik blieb ohne wegweisenden Befund. Antibiotische Therapie war ohne Einfluss auf die Symptome und die Laborparameter. Wochen nach dem initialen Absetzen von Methotrexat besserten sich die Symptome. Die pathologischen CSF-Parameter waren nahezu normalisiert.

**Ergebnisse:** In Übereinstimmung mit vorbeschriebenen Fällen waren die Symptome nach Absetzen des vermutlich verursachenden Methotrexats rückläufig. Unseres Wissens ist dies der erste Case-report, bei dem die Dynamik von CXCL13 im Vergleich zu Symptomen und weiteren Entzündungsparametern im Liquor cerebrospinalis demonstriert wurde. Der Abfall von CXCL13 ging der klinischen Besserung und Normalisierung der Laborwerte um einige Tage voraus.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit entzündlichen Veränderungen im Liquor cerebrospinalis ohne Erregernachweis und immunsuppressiver Therapie sollte an eine lymphoproliferative Erkrankung gedacht werden. CXCL13 sollte zu deren Diagnostik bestimmt werden, was wertvolle Zusatzinformation über die Dynamik und Ätiologie liefern kann.

P 181

### Passagere rechtsparietookzipitale sulkale FLAIR-Hyperintensitäten bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz

Mariesol Fumy<sup>1</sup>, Mete Dadak<sup>2</sup>, Peter Raab<sup>2</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Daria Tkachenko<sup>1</sup>, Florian Wegner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Eine 54-jährige Frau wurde über die Notaufnahme vorstellig bei akut aufgetretener Harninkontinenz sowie neuer schlaffer Tetraparese. Passager habe sie einschließende spastische Verkrampfungen aller Extremitäten gehabt.

Bereits seit 2007 bestand eine unklare schlaffe Paraparese, welche im Verlauf zur Rollstuhlpflichtigkeit geführt hatte, Blasen- und Mastdarmfunktion waren bisher unauffällig gewesen.

An Vorerkrankungen bestand seit ca. 12 Jahren eine unklare, substituierte Hyponatriämie (118-125mmol/l) sowie eine substituierte Hypothyreose. Die Familienanamnese für neurologische oder autoimmune Erkrankungen war blande.

Bei Aufnahme bestand eine schlaffe, beinbetonte Tetraparese bei adynamer, soporöser und hypotoner (80/50mmHg) Patientin mit Urininkontinenz sowie Dysphagie.

Eine initiale MRT der spinalen Achse zeigte keine Myelopathie. Ein cMRT wies ausgeprägte sulkale FLAIR Signalsteigerungen rechts temporoparietookzipital (Abb.1.) mit leptomenigealem KM-Enhancement nach (Abb.2), diese wurden neuro-radiologischerseits als entzündlich gedeutet. Vermutet wurden eine Meningitis DD granulomatöse Entzündung DD igG4-Pachymeningitis. Nebenbefundlich wurde eine partielle empty Sella beschrieben (Abb. 3).

Die ergänzende Lumbalpunktion zeigte eine unauffällige Zellzahl (3/µl) mit lymphomonozytärem Zellbild (kein Nachweis von Siderophagen), jedoch auch 30 % Granulozyten, sodass ergänzende virologische und mikrobiologische Diagnostik erfolgte, welche jedoch o. p. B. blieben, sodass keine zentralnervöse Inflammation nachgewiesen werden konnte (OKB Typ4). Des Weiteren wurden onkoneuronale AK, Autoimmunencephalitis-AK, Vitaminstatus, JC-Virus, IgG4 sowie ein Quantiferon-Test bestimmt, ohne pathologischen Befund. Elektrophysiologisch zeigte sich eine sensomotorische, axonal betonte PNP mit Betonung der Beine.

Bei zunehmendem Sopor, Hypotonie, Dysphagie (mit parenteraler Ernährung) und rezidivierenden Hypoglykämien (bis 2,6mmol/l) sowie auch unter Substitution weiter nicht adäquat einzustellendem Natrium erfolgte die Bestimmung des basalen Cortisols, welches erniedrigt war (0,37 µg/dl), darüber hinaus bestand ein ACTH-Mangel (<3pg/ml), sodass die Diagnose einer sekundären Nebenniereninsuffizienz mit akuter Addison-Krise gestellt werden konnte.

Die Bestimmung weiteren Hormonachsen ergab darüber hinaus eine somatotrope Insuffizienz (IGF-1 <10ng/ml) sowie V. a. gonadotrope Insuffizienz (LH 9,63IU/l, FSH 17,7IU/l, Östradiol <25,0 pg/ml), sodass sich das Gesamtbild einer (partiellen) Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei bildmorphologischer empty Sella mit Begleit-Hyperprolaktinämie (39,7ng/ml) und eine hypoosmolare Hyponatriämie mit Hypoglykämie bei Hypocortisolismus ergab.

Die Patientin erhielt 200 mg Hydrocortison/24h per Perfusor, worunter sich innerhalb von 24 Stunden eine deutliche Besserung der Symptomatik erreichen ließ. Nach zwei Tagen wurde Hydrocortison oralisiert und reduziert (initial 60-40-0mg, bei Entlassung 20-10-0mg).

Eine Verlaufs-cMRT mit Kontrastmittel (eine Woche nach initialer Bildgebung) konnte die sulkalen FLAIR-Veränderungen mit KM-Enhancement rechtsseitig nicht mehr nachweisen.

Die Verlaufs-Neurographien (nach einer Woche) zeigten eine leichte Befundbesserung.

Die Patientin zeigte sich im weiteren klinischen Verlauf wach, orientiert, die Vitalparameter sowie Laborchemie stabilisierten sich. Bei Entlassung in die Rehabilitation bestand keine Dysphagie und Inkontinenz mehr, der Natriumwert hatte sich nor-



malisiert. Darüber hinaus konnte die zuvor rollstuhlpflichtige Patientin physiotherapeutisch mobilisiert werden und war wieder gehfähig.

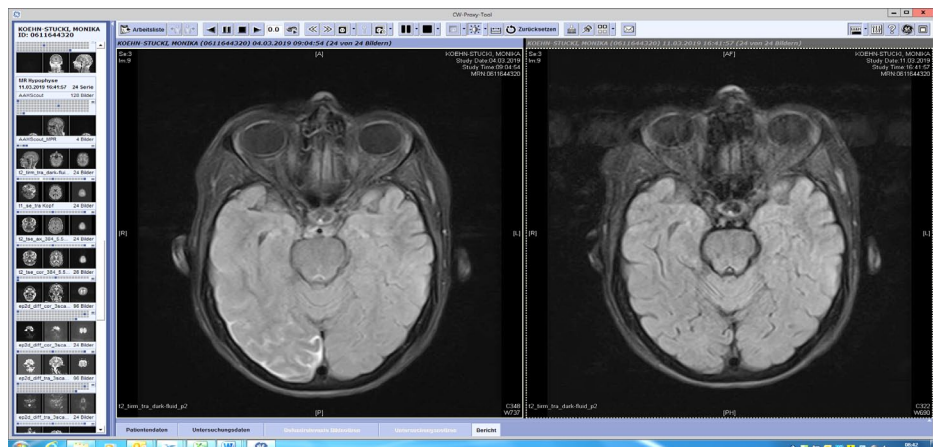


Abb.1. axiale FLAIR, 04.3.2019 vs. 11.03.2019: Ausgeprägte sulcale FLAIR Signalsteigerungen rechts temporoparietookzipital



Abb.2. T1 + KM 04.03.2019 vs. 11.03.2019: vermehrte sulcale Gefäßinjektionen rechts temporoparietookzipital mit angrenzendem durales Enhancement, die sich im Verlauf nicht mehr darstellen lassen.



Abb.3. Hypophyse sagittal, 04.03.2019: Partielle empty sella.

P 294

## Rasch progrediente Demenz bei autoimmuner Enzephalopathie

Annette Seyfert<sup>1</sup>, Ansgar Felbecker<sup>1</sup>, Barbara Tettenborn<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Kantonsspital St. Gallen, Neurologie, St. Gallen, Switzerland

**Hintergrund:** Bei Patienten mit rasch progredienter Demenz ist es eine diagnostische Herausforderung, potenziell reversible Ursachen möglichst schnell zu identifizieren und unverzüglich eine spezifische Behandlung einzuleiten. Wir beschreiben den Fall einer Patientin mit einer rasch progredienten Demenz bei autoimmuner Enzephalopathie.

Anamnese: 69-jährige Patientin mit Müdigkeit, Apathie und zunehmender Gedächtnis- und Sprachstörung seit ca. 12 Monaten, deutlich aggraviert seit 2-3 Monaten. Zudem Gangstörung mit zuletzt weitgehender Immobilität, Orientierungsstörung, Tag-Nacht-Umkehr und sozialer Rückzug.

**Befunde:** Klinisch: Zeitlich, örtlich und situativ desorientiert. Psychomotorisch verlangsamt. Mittelschwere Aphasie, schwere Apraxie. Ausgeprägte Affektinkontinenz. MER allseits gesteigert auslösbar, Babinski beidseits positiv. Unsicheres, breitbasiges Gangbild mit ungerichteter Fallneigung. MMSE: 6/30 Punkte, MoCA Test: 3/30 Punkte. Labor: BSR 16 mm/h, CRP normwertig. HIV, Lues, VZV, HSV-1/2, Tropheryma whipplei, Anti-TPO, TRAK negativ. Kein Nachweis eines spezifischen neuronalen Antikörpers. Protein 14-3-3 positiv, Bestätigungstest (RT-QuIC) negativ. Liquor: 72 Zellen/mcl (< 3/mcl), Protein 1,58 g/l (< 0,45 g/l), 5-10 CSF spezifische oligoklonale Banden Typ II. EEG: Mittelschwer allgemeinverändert, häufiges Auftreten von generalisierter rhythmischer Delta-Aktivität (GRDA) mit triphasischer Konfiguration. MRI Neurocranium mit Kontrastmittel: Globale Parenchymatrophie ohne spezifisches Muster. Moderate mikroangiopathische Leukenzephalopathie. CT Thorax und Abdomen: Kein Tumornachweis.

**Therapie und Verlauf:** Prednison initial 1mg/kgKG/Tag mit anschließendem Ausschleichschema. Privigen 0,4g/kg KG i.v./Tag über 5 Tage und anschließend 0,6g/kg KG i.v. alle 4 Wochen. Stationäre Rehabilitationsbehandlung. Hierunter deutliche Besserung der Gehfähigkeit und leichte Besserung der kognitiven Fähigkeiten (Patientin kann z. B. die Uhr wie-

der lesen) und der Kommunikationsfähigkeit. Besserung in einigen Alltagsaktivitäten, beispielsweise kann die Patientin wieder mit Besteck essen. Klinisch: Weiterhin nicht orientiert, persistierende schwere Aphasie, MER nicht mehr gesteigert, Babinski bds negativ, breitbasiges, unsicheres Gangbild. Liquordiagnostisch nach 2 Monaten 40 Zellen/mcl, total Protein 1,46 g/l, weiterhin OKB nachweisbar. MMSE: 3/30 Punkte.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit einer rasch progredienten Demenz ist eine zügige ausführliche Diagnostik inklusive Lumbalpunktion notwendig, um behandelbare Demenzursachen schnell zu identifizieren und eine entsprechende Behandlung einzuleiten. Neben der infausten Diagnose einer Creutzfeld-Jakob- Erkrankung gibt es weitere wichtige Differenzialdiagnosen, die hierbei bedacht werden sollten. Hierzu zählen erregerbedingte Entzündungen des zentralen Nervensystems, beispielsweise eine Herpes-Enzephalitis oder Varizella-Zoster-Meningoenzephalitis, autoimmune Enzephalopathien – teilweise mit Nachweis spezifischer neuraler Antikörper - und die Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT).

Für die Prognose ist die Dauer zwischen Symptom- und Therapiebeginn der entscheidende Faktor. Im Fall der hier vorgestellten Patientin gehen wir aufgrund der Kombination aus Liquorpleozytose, fehlendem Erregernachweis und positiven oligoklonalen Banden von einer autoimmunen Ursache der Demenz aus. Die untersuchten neuralen Antikörper waren negativ, was eine autoimmune Genese jedoch nicht ausschließt. Leider gelang die Diagnosestellung in diesem Fall erst 12 Monate nach Symptombeginn. Im Rahmen mehrerer vorangehender externer Spitalaufenthalte war die Symptomatik als vaskuläre Demenz fehlinterpretiert worden. Entsprechend haben sich die kognitiven Defizite der Patientin trotz Einleiten einer immunsuppressiven Therapie bisher leider nur geringfügig gebessert.

P 299

## Seltene Ursache der Ventrikelerweiterung – die Blake's Pouch Zyste

Anja Zschernitz<sup>1</sup>, Bettine Schönmath<sup>1</sup>, Matthias Stephan<sup>1</sup>, Frank Hoffmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Martha-Maria, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland

Wir berichten über eine 55-jährige Patientin, bei der unter dem Verdacht auf eine endokrine Orbitopathie ein cMRT veranlasst worden war. MR-morphologisch stellten sich die internen Liquorräume deutlich erweitert dar, so dass der Verdacht auf einen Normaldruckhydrozephalus (NPH) geäußert wurde und die stationäre Zuweisung zum probatorischen Liquorablass erfolgte. Die klassische Symptomtrias, bestehend aus Gangstörung, Blasenentleerungsstörung und kognitiven Defiziten fand sich klinisch und anamnestisch jedoch nicht. Im Rahmen einer erneuten cMRT-Bildgebung mit Liquorflussmessung wurde eine Erweiterung aller vier Ventrikel sowie erhöhte Flussgeschwindigkeiten im Aquädukt beschrieben. Wir werteten diese Auffälligkeiten in Zusammenschau von Klinik und Befunden als Blake's Pouch Zyste.

Die Blake's Pouch Zyste zählt zu den zystischen Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube und wurde als klinische Entität erstmals 1996 beschrieben. Sie ist eine insgesamt wenig bekannte Fehlbildung, die auf eine fehlende Rückbildung des Blakes Pouch, der rudimentären Tela Choroidea des 4. Ventrikel und der damit verbundenen fehlenden Perforation des Foramen Magendi zurückgeführt wird, was später zu einem Aufblähen des oberen medularen Velums in die Cisterna magna führt. Die Folge ist eine Dilatation des vierten Ventrikels zusammen mit den supratentoriellen Ventrikeln, bis sich die Foramina Luschkae öffnen und so ein Liquorabfluss aus den Ventrikeln hergestellt wird. Da das Foramen magendi dauerhaft fehlt bleiben die Ventrikel auch nachfolgend erweitert.

Klinisch führt diese Fehlbildung häufig im Kindesalter zu Symptomen eines Hydrozephalus, kann aber auch asymptomatisch bleiben. Die Diagnose wird anhand typischer radiologischer Kriterien gestellt.

Da unsere Patientin weder klinische Zeichen eines Hydrozephalus noch eines Normaldruckhydrozephalus aufwies ergab sich aktuell keine Indikation zur neurochirurgischen Intervention. Als effektive Behandlungsoption wird heute die endoskopische Ventrikulostomie empfohlen.

P 340

## Donnerschlagkopfschmerz: eine differenzialdiagnostische Herausforderung

Parid Jahja<sup>1</sup>, Stefan Kliesch<sup>2</sup>, Daniel Sallmon<sup>1</sup>, Alexander Dressel<sup>1</sup>, Antje Herwig<sup>1</sup>, Hjördis Hentschel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carl Thiem Klinikum Cottbus, Klinik für Neurologie, Cottbus, Deutschland; <sup>2</sup>Carl Thiem Klinikum Cottbus, Institut für Radiologie, Sektion Neuroradiologie, Cottbus, Deutschland

**Hintergrund:** Der Donnerschlagkopfschmerz ist Leitsymptom der aneurismatischen subarachnoidalen Blutung (SAB). Akute schwerste Kopfschmerzen treten aber auch beim Posterioren Reversiblen Encephalopathiesyndrom (PRES) dem Reversiblen Cerebralen Vaskonstriktionssyndrom (RCVS) oder der cerebralen Vaskulitis auf. Diese Kopfschmerzen können Folge einer dann häufig sulcal lokalisierten SAB sein, treten aber auch ohne nachweisbare SAB auf. Da sich die therapeutischen Ansätze und die Prognose der Erkrankungen unterscheiden ist die differenzialdiagnostische Klärung für die weitere Therapieplanung von hoher Relevanz.

**Ziele:** Wir beschreiben an einer 44-jährigen Patientin mögliche klinische Präsentationen und Fallstricke

**Fallbeschreibung:** Die Patientin stellte sich mit massiven Kopfschmerzen in der Notaufnahme vor. Zusätzlich zur sulcalen SAB fand sich eine cerebelläres vasogenes Ödem mit kleinsten Einblutungen. Bei hypertensiver Entgleisung und ohne Hinweise auf Gefäßpathologien wurde die Diagnose eines atypischen PRES gestellt. Unter normalisierten Blutdrücken besserte sich der klinische Zustand und die Patientin wünschte die rasche Entlassung.

Zehn Tage nach der initialen Vorstellung kann es zur erneuten Aufnahme über die zentale Notaufnahme bei erneut aufgetretenen akuten Kopfschmerzen und Benommenheit sowie Sprechstörungen bei jetzt normotonen Blutdruckwerten. Bildmorphologisch zeigte sich ein deutlicher Befundprogress mit Progredienz des nun zytotoxisch-diffusionsgestörten cerebellären Ödems. Zudem fanden sich ausgeprägte segmentale Kaliberunregelmäßigkeiten der intrakraniellen Gefäße in der TOF-MRA, die konventionell angiographisch bestätigt wurden. Der Liquorbefund einschließlich OKB war weiterhin nicht entzündlich.

Differenzialdiagnostisch wurde jetzt sowohl ein RCVS oder eine cerebrale Vaskulitis erwogen und eine Therapie mit Nimodipin p. o. sowie Methylprednisolon intravenös eingeleitet. Noch in der Nacht nach der 1. Steroidgabe bildeten sich die Kopfschmerzen vollständig zurück und die Patientin wünschte die Entlassung gegen ärztlichen Rat. Eine cerebrale Biopsie zur Diagnosesicherung konnte nicht mehr erfolgen. Das Kontroll-MRT nach 6 Wochen zeigte keine neuen Aspekte, bei Wiedervorstellung nach 4 Monaten aufgrund eines Taubheitsgefühl am Mundwinkel war ebenfalls neurologisch und MR morphologisch kein Rezidiv nachweisbar.

**Schlussfolgerungen:** dieser Fallbericht illustriert die differenzialdiagnostischen Herausforderungen bei der Behandlung von Patient mit Donnerschlagkopfschmerz ohne aneurismatische SAB.

Das RCVS tritt typischer Weise mit einem Altersgipfel von 24-44 Jahren mit einem überwiegen von Frauen auf. Bis zu 4 Wochen rezidivierender Kopfschmerzepisoden sind ein diagnostisches Kriterium. Untypisch ist jedoch das prompte Ansprechen auf Cortison, das auch an eine Vaskulitis denken lies.

P 391

## Hemi-see-saw nystagmus and "eight-and-a-half" syndrome – clinical topodiagnosics beats repeated thin slice MRI

Maximilian Friedrich<sup>1</sup>, Daniel Zeller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland

**Background:** Oculomotor and vestibular syndromes pose a clinical challenge as they can involve a combination of distinct and overlapping functional networks of the central and peripheral nervous system. Although many clinical signs lack localizational value, some are truly pathognomonic for lesions of certain structures or levels. Despite considerable technical progress, cranial MRI can miss small, yet functionally and diagnostically relevant lesions.

**Aim:** To report a patient with a hitherto never described combination and progression of brainstem signs and their topodiagnostic value.

**Question:** Whether a systematic clinical examination can outweigh diagnostic accuracy of repeated thin slice MRI.

**Methods:** The case was solved by means of clinical and apparative examination, including electrophysiology (blink reflex), videooculography and brain MRI.

**Results:** Clinical assessment proved to be more accurate than repeated thin slice brain MRI in localizing probable lesions in this patient.

**Conclusion:** Even subtle clinical deficits of the oculomotor and central vestibular system may offer an unique view into the functional anatomy of the brainstem but their thorough assessment may appear time consuming and inefficient in an acute setting. However, a systematic neuro-oto-ophthalmologic approach to patients presenting with vertigo and oculomotor abnormalities can increase diagnostic yield and may significantly influence differential diagnostic considerations. Therefore, quickly recognizing these signs can prove invaluable to the clinical neurologist.

P 394

### Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to combined vemurafenib and cobimetinib for BRAFV600E-mutated melanoma

Felix Luessi<sup>1</sup>, Sinah Engel<sup>1</sup>, Benjamin Henning<sup>2</sup>, Stefan Bittner<sup>1</sup>, Carmen Loquai<sup>2</sup>, Frauke Zipp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Mainz, Hautklinik, Mainz, Deutschland

**Background:** Targeted therapy with a combination of BRAF- and MEK- inhibitors is now commonly used in the treatment of metastatic melanoma, demanding an increased awareness of possible adverse events among clinicians. This is the first report of the simultaneous occurrence of central serous retinopathy and posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) upon this therapy scheme.

**Objectives:** To describe a case of central serous retinopathy and PRES in a patient with malignant melanoma upon combined BRAF- and MEK-inhibiting therapy.

**Questions:** Is PRES a potential adverse event of combined BRAF- and MEK-inhibiting therapy?

**Methods:** We conducted a review to assess our case in the context of all previous reports of patients developing encephalopathy syndromes while being treated with BRAF- and MEK-inhibiting drugs.

**Results:** The four patients included two women and two men diagnosed with BRAF-mutated malignancy. The median age was 70 years. All patients were treated with a combined therapy of BRAF and MEK inhibitors. Three patients presented with confusion and partly occipital brain edema, one with impaired visual acuity and headache as well as vomiting. In the latter MRI revealed typical occipital lesions. All patients significantly improved after discontinuation of the targeted therapy. Two patients were diagnosed with PRES due to MRI findings and clinical presentation. Our patient developed PRES simultaneous with central serous retinopathy simultaneously.

**Conclusion:** Central serous retinopathy is a common adverse event of combined BRAF- and MEK-inhibiting therapy, whereas PRES has only been assumed to be associated with this therapy scheme so far. Our case of simultaneous onset of central serous retinopathy and PRES together with three reported cases does not only highlight PRES as a new adverse event of combined BRAF- and MEK-inhibiting therapy, but also suggests endothelial dysfunction as a possible shared mechanism

P 487

### Rezidivierende Synkopen beim Kauen

Mirko P. Friedrich<sup>1</sup>, Christof Klöttsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hegau-Bodensee-Klinikum Singen, Klinik für Neurologie, Singen, Deutschland

Wir berichten über einen 77-jährigen Patienten, der aus einer internistischen Abteilung nach erneuter Synkope zugewiesen wurde. Der Patient berichtete über mehrfach pro Woche, während der Nahrungsaufnahme auftretende Synkopen, die zwischenzeitlich durch ein Vermeidungsverhalten zu einem Gewichtsverlust von 4 kg in 3 Monaten geführt hatten. Fremdanamnestisch wurde von einer „flushartigen“ Gesichtsrötung und einem Schweißausbruch während der Attacken

berichtet. An Vorerkrankungen bestanden neben einer Carotis-TEA rechts nach Amaurosis fugax, ein arterieller Hypertonus, eine pAVK IIb sowie ein Nikotinabusus mit 60 pack years. In der körperlichen Untersuchung fiel neben einer afferenten Gangstörung eine gering druckschmerzhafte, indurierte Schwellung der rechten Wange auf. Kernspintomographisch zeigte sich neben einer leichten subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie eine deutlich vergrößerte Glandula parotis rechts mit homogenem Kontrastmittel-Enhancement (Abb. 1). Sonographisch ließ sich im caudalen Parotis-Anteil rechts eine inhomogene, überwiegend echoarme, gut abgrenzbare Raumforderung (17 mm) sowie ein vergrößerter Lymphknoten darstellen. Farbduplexsonographisch ergab sich bis auf eine Atheromatose kein Hinweis auf eine hämodynamisch relevante Stenose der hirnversorgenden Gefäße. Die weitere kardiale Synkopen-Abklärung (Schellong-Test, LZ-EKG, Echokardiographie) blieb ohne richtungweisenden Befund. Mittels lateraler Parotidektomie rechts wurde 3 Wochen später HNO-ärztlich der Parotistumor entfernt. Histopathologisch zeigte sich ein Warthin-Tumor (Cystadenolymphom). Der Warthin-Tumor ist der zweithäufigste benigne Speicheldrüsentumor mit einem Manifestationsalter in der 6. – 7. Lebensdekade und einem 15-fach erhöhten Risiko bei Nikotinkonsum. Es handelt sich hierbei um einen gutartigen, langsam wachsenden Tumor am unteren Pol der Glandula parotis. Postoperativ wurde von der behandelnden HNO-Uniklinik dringend eine erneute neurologische und kardiologische Synkopenabklärung empfohlen, da ein Zusammenhang der Synkopen mit dem Parotistumor für unwahrscheinlich erachtet wurde. Bei unserer erneuten Kontaktaufnahme mit dem Patienten 5 Monate nach dem Eingriff berichtete der Patient, seit der Tumorresektion keine erneuten Synkopen mehr erlitten zu haben.

Bei submandibulärer Lage der Carotisbifurkation liegt der Sinus caroticus mit seinen darin befindlichen Barorezeptoren in unmittelbarer Lagebeziehung zum unteren Pol der Glandula parotis. Im Falle von Raumforderungen der Parotis oder auch Lymphknotenpaketen bei Mundbodenkarzinom kann der Sinus caroticus bzw. der mit der Arteria carotis interna verlaufende Ramus sinus caroticus des Nervus glossopharyngeus beim Kauen zwischen Mandibula und Glandula parotis komprimiert werden. Diese mechanische Reizung kann zur Auslösung des Carotis-Sinus-Reflex (Hering-Reflex) führen, was in einer reflektorischen Bradykardie und Blutdruckabfall mündet. Synkopen auf dem Boden dieses Pathomechanismus wurden schon wiederholt kasuistisch publiziert.

**Schlussfolgerung:** Halstumore mit anatomischem Bezug zur Arteria carotis interna können durch Reizung der Barorezeptoren an der Carotisbifurkation oder deren Afferenzen (Ramus sinus caroticus), getriggert durch Kaubewegungen, Synkopen auslösen. Mit diesem Pathomechanismus sollten Neurologen, Internisten und HNO-Ärzte vertraut sein.

**Literatur:** Carotid sinus syndrome as the presenting symptom of cystadenolymphoma. Noroozi et al. Head & Face Medicine 2012, 8:31.

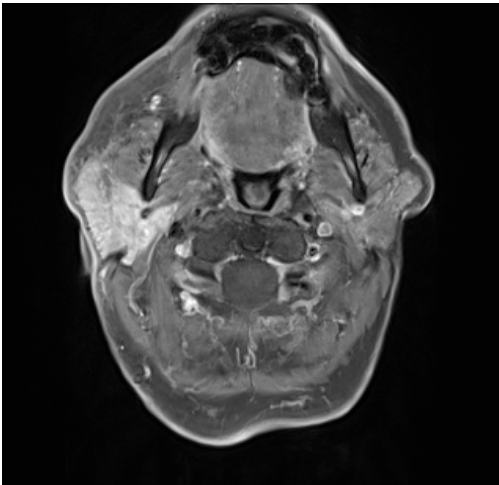


Abb. 1.: MRT (T1 fs + KM)

P 494

**„Konus-Syndrom sine Konus-Läsion“ – Lehrbeispiel eines unteren Kauda-Syndroms**Gerhild Holzhey<sup>1</sup><sup>1</sup>Landeskrankenhaus Murtal, Standort Knittelfeld, Neurologie, Knittelfeld, Austria

**Hintergrund:** Ein Konussyndrom ist klinisch durch eine schlaffe Blasen- und Mastdarmschwäche und eine Reithosenanästhesie gekennzeichnet, dies durch eine Irritation der autonomen und sensiblen Fasern die Segmente S2 und tiefer bedingt. Paresen der Beinmuskeln kommen dabei nicht vor. Als Ursachen sind mediane Bandscheibenvorfälle auf Höhe des Konus zu nennen, weiters Tumore, vor allem Ependymome des Filum terminale, Neurinome, Epidermoide, Lipome, Chordome. Auch kann eine Kompression der oben genannten Strukturen durch Wirbelfrakturen die Symptomatik verursachen.

**Anamnese und neurologischer Status:** Im Februar 2019 sucht Herr L. (68a) unsere Ambulanz bei vordergründig bestehender Harnblasenfunktionsstörung mit deutlicher Restharnbildung, die urologischerseits 2 Wochen zuvor mit einem Blasenverweilkatheter versorgt wurde, auf. Der Dauerkatherauslassversuch war frustan, die Neuanlage eines Blasenkatheters war bei Z.n. TURP (transurethraler Prostataresektion) 2017 erforderlich geworden. Eine urologische Ursache der Beschwerden wurde als weniger wahrscheinlich angesehen, die neurologische Abklärung in weiterer Folge empfohlen. Die Traumaanamnese war negativ.

In der Aufnahme war auf Befragen eine Sensibilitätsstörung im Reithosenbereich zu erheben, auch fand sich auf Befragen eine Änderung der Stuhlgewohnheiten, die anamnestisch schwer weiter zuzuordnen waren.

In der neurologischen Untersuchung fand sich eine Reithosenanästhesie, ansonsten keine Sensibilitätsstörung, auch zeigten sich keine Paresen der Beinmuskulatur. Der Analreflex war abgeschwächt, der Bulbokavernosusreflex wurde bei liegendem Blasenverweilkatheter nicht geprüft. Klinisch bestand der hochgradige Verdacht auf Vorliegen eines Konussyndroms.



Magnetomographisch unauffälliger Konus



**Prozedere/Ergebnisse:** Obwohl die Harnblasenfunktionsstörung über mehr als zwei Wochen andauerte, wurde eine Akut-MRT der LWS veranlasst, um keine weitere Verzögerung der wohl chirurgisch zu behandelnden Veränderung, die in der MRT zur Darstellung kommen sollte, zu verursachen. Erstaunlicherweise zeigte sich der Konus magnetomographisch ohne zu verifizierende Läsion, auch das Filum terminale war reizfrei. Das Os sacrum war teilweise mit dargestellt, zeigte das Signalverhalten wie bei Osteolyse. Ergänzend wurde eine MRT des Os sacrum mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. In dieser Untersuchung zeigte sich eine 14 x 11 x 13 cm große Raumforderung im kleinen Becken, welche die paravertebrale Muskulatur infiltrierte und sich verdrängend kugelig wachsend nach ventral ausbreitete. Der Tumor komprimierte dabei das Rectum und drückte die Urethra gegen die Symphyse ab. Magnetomographischen Kriterien folgend wurde in erster Linie ein Chordom suspiert.

Es erfolgte in weiterer Folge ein Staging CT, weiteres eine MRT der gesamten Wirbelsäule. Weitere Osteolysen/Hinweise auf Sekundärblastom bzw. einen Primärtumor anderer Lokalisation fanden sich nicht. Herr L. wurde daraufhin an die Univ. Klinik für Orthopädie Graz transferiert, bioptisch wurde ein klassisches Chordom diagnostiziert. Eine primäre Protonenbestrahlung wurde in weiterer Folge geplant.

**Schlussfolgerungen:** Klinisch kann ein Konussyndrom auch ohne Konusläsion bzw. Läsion im Filum terminale vorliegen. Die das Konussyndrom verursachende Läsion lag in diesem Fall weiter kaudal, und zwar im Bereich der Austrittspunkte der Spinalnerven S2 und tiefer im Bereich des Os sacrum.

Sollte sich bei einem Konussyndrom keine morphologische Läsion in der MRT darstellen, die mit den geschilderten Beschwerden in kausalen Zusammenhang zu bringen ist oder sich gegebenenfalls auch keine entzündliche Läsion im Bereich des Konus verifizieren, so ist aus unserer Sicht die magnetomographische Darstellung des Os sacrum unerlässlich, da die ursächliche Pathologie des klinisch diagnostizierten Konussyndroms auch dort entsprechend einem unteren Kaudasyndrom lokalisiert sein kann.



P 598

## Was wir aus den Botulinumtoxinvergiftungen gelernt haben

Katrin Meffert<sup>1</sup>, Ming Chen<sup>2</sup>, Kim Agerholm Brogaard<sup>2</sup>, Fredrikke Christie Knudtzen<sup>3</sup>, Frans Brandt Kristensen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Malteser Krankenhaus, Geriatrien, Flensburg, Deutschland; <sup>2</sup>Krankenhaus Sønderjylland, Sønderborg, Denmark;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Odense, Odense, Denmark

**Hintergrund:** Im Juni 2018 kam es im Süden Dänemarks, zu einem Ausbruch von Botulinumtoxinvergiftungen nach dem Verzehr von rotem Kaviar. Insgesamt erkrankten neun Menschen. Vier mussten über einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch behandelt werden. Bei acht Patienten wurde eine Behandlung mit Antitoxin durchgeführt.

**Ziele:** Wir möchten die medizinischen und logistischen Herausforderungen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse beschreiben.

**Fragestellung:** Wie sieht eine optimale Versorgung von einer so großen Anzahl von vergifteten Patienten aus.

**Methoden:** Es erfolgt die retrospektive Beschreibung der Fallserie hinsichtlich der Symptome, Behandlung und des Behandlungserfolges

**Ergebnisse:** Die Diagnosesicherung erfolgte im dänischen Statens Serum Institut und dem deutschen Robert Koch Institut durch Untersuchung eingesandter Blut- und Stuhlproben.

Eine Differenzierung des Toxins mithilfe PCR zur Bestimmung des Subtypes ist zur Sicherung der Behandlung mit dem richtigen Antitoxin sinnvoll.

Die Behandlung erfolgte bei zwei Patienten mit trivalenten und heptavalenten Antitoxinen ohne Auftreten von Nebenwirkungen.

Bei nur einer Patientin kam es zu einer milden allergischen Reaktion bei Gabe von verunreinigten Trivalenten Antitoxin. Spätfolgen der Antitoxingabe gab es bei den hier behandelten Patienten nicht.

Die Zeit zwischen Symptombeginn und Behandlung mit Antitoxin betrug über 24 Stunden: teils aufgrund von Schwierigkeiten in der Diagnosestellung und teils aufgrund logistischer Herausforderungen bei regional begrenzten Antitoxinvorräten.

Als prognostisch ungünstig erwies sich ein Symptomstart innerhalb der ersten 24 Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Zur Darstellung des Behandlungserfolgs entwickelten wir in Anlehnung an den Myasthenie-Score nach Besinger, einen Score zur Überwachung des Krankheitsverlaufes. Ein hoher Punktwert ging mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Intubation und einem langen Krankheitsverlauf einher.

Zwei Patienten wurden mit Cholinesteraseinhibitoren behandelt. Diese Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer primär ähnlich schweren Erkrankung ohne Cholinesteraseinhibition eine kürzere Krankheitsdauer.

Die Patienten mit Bradykardien bei Erkrankungsbeginn zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung pectanginöser Beschwerden oder das Auftreten von EKG-Veränderungen

Die Zeit bis die Maus im Inokulationstest zum Nachweis des Toxins verstirbt, konnte in keinen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer gebracht werden. Es bestand jedoch ein Zusammenhang mit der Schwere der Symptomatik zum Zeitpunkt der Probengewinnung.

**Schlussfolgerungen:** Die Behandlung von einer großen Anzahl von vergifteten Patienten birgt große Herausforderungen sowohl logistischer als auch medizinischer Art. Die Einführung eines Scoringystems erwies sich für uns als sinnvoll. Für unser Krankenhaus wurde eine Behandlungsrichtlinie entwickelt die Patienten mit mehr als 3 typischen Symptomen als Suspekt einstuft und einen Behandlungsablauf festlegt. Diese geht über die Gabe des Antitoxins hinaus und gibt Richtlinien zur weiteren Überwachung im Bezug auf eine Serumkrankheit und mögliche später auftretende kardiale Symptome.

Weiter untersucht werden sollte aus unserer Sicht der Einfluss von Cholinesterasehemmern auf die Krankheitsdauer sowie die kardialen Auswirkungen der Erkrankung. Kritisch zu hinterfragen ist, bei nicht gesicherten Antitoxin Subtyp, die primäre Gabe von Trivalenten gegenüber der Gabe von Polyvalenten Antitoxin.

## Motoneuronerkrankungen

P 207

### Neurofilamente im Liquor und Serum bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) Typ 2 und Typ 3

Claudia Wurster<sup>1</sup>, René Günther<sup>2</sup>, Petra Steinacker<sup>1</sup>, Jens Dreyhaupt<sup>3</sup>, Kurt Wollinsky<sup>4</sup>, Zeljko Uzelac<sup>1</sup>, Simon Witzel<sup>1</sup>, Benedikt Winter<sup>5</sup>, Paul Lingor<sup>6</sup>, Susanne Petri<sup>7</sup>, Albert C. Ludolph<sup>1</sup>, Jan C. Koch<sup>8</sup>, Andreas Hermann<sup>9</sup>, Markus Otto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Technische Universität Dresden und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE), Standort Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland; <sup>4</sup>RKU, Klinik für Anästhesiologie, Ulm, Deutschland; <sup>5</sup>Universität Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland; <sup>6</sup>Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; <sup>7</sup>Medizinischen Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>8</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>9</sup>Universität Rostock und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock, Klinik für Neurologie, Translationale Neurodegeneration Sektion Albrecht-Kossel, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Neurofilamente (Nf) sind wichtige Strukturelemente von Neuronen und deren Axonen. Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), wurden erhöhte Nf-Werte im Liquor und Serum beobachtet und ihr Nutzen für die Diagnose und Prognose bei dieser Erkrankung belegt. Bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) gibt es hingegen wenig Daten darüber, ob diese Parameter die Affektion der Motoneurone erfassen und möglicherweise als Marker für ein Ansprechen auf neue Therapien genutzt werden können.

**Ziele:** Untersuchung von Nf in Liquor und Serum bei jugendlichen und erwachsenen SMA Typ 2 und Typ 3 Patienten vor Beginn und unter der Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen.

**Fragestellung:** Zeigen Nf bei jugendlichen und erwachsenen SMA Typ 2 und Typ 3 Patienten die Affektion der Motoneurone an? Können sie als Marker für ein Therapieansprechen genutzt werden?

**Methoden:** Wir untersuchten die leichte Kette (NfL) und die phosphorylierte schwere Kette (pNfH) im Liquor sowie NfL im Serum von Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA unter der Behandlung mit Nusinersen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich kein Unterschied der Nf-Werte der bei jugendlichen und erwachsenen SMA Typ 2 und Typ 3 im Vergleich zur Kontrollgruppe, weder vor Beginn der Therapie noch unter der Therapie mit Nusinersen. Mehrere Patienten wiesen sogar Nf-Werte unterhalb der Nachweisgrenze auf.

**Schlussfolgerungen:** Wir konnten zeigen, dass Nf im Liquor und Serum bei Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA Typ 2 und 3 nicht erhöht sind. Im Vergleich zur ALS ist dies möglicherweise auf die langsame Progredienz, dem bereits existierenden Verlust der Motoneuronen in diesem Stadium der Erkrankung sowie der alleinigen Affektion des zweiten Motoneurons zurückzuführen. Als Marker für ein Therapieansprechen scheinen diese Parameter bei dieser Patientengruppe daher eher nicht geeignet zu sein.

## IGF-1-Serumkonzentration und amyotrophe Lateralsklerose

Angela Rosenbohm<sup>1</sup>, Raphael Peter<sup>2</sup>, Wolfgang Koenig<sup>3</sup>, Luc Dupuis<sup>4</sup>, Dietrich Rothenbacher<sup>2</sup>, Gabriele Nagel<sup>2</sup>, Albert C. Ludolph<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin II, Ulm, Deutschland; <sup>4</sup>Universität Strassburg, Strassburg, France

**Hintergrund:** Klinische und epidemiologische Studien haben verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung und Prognose der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) entwickelt. So sind Neurofilamente prognostische Marker für die Prognose der Erkrankung.

In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass IGF-1 protektiv auf Motoneurone wirkt. Bei ALS-Patienten waren in Vorstudien IGF-1-Spiegel im Plasma reduziert, was darauf schließen lassen könnte, dass die IGF-1-Achse an der Prognose der ALS beteiligt sein könnte.

**Ziele:** Wir untersuchten die Zusammenhänge zwischen der IGF-1 Serumkonzentration und dem Risiko und der Prognose von ALS in einer populationsbasierten Fall-Kontroll Studie.

**Fragestellung:** Ist IGF-1 mit dem Erkrankungsrisiko und der Prognose von ALS assoziiert?

**Methoden:** Daten aus einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie, die in das ALS Register Schwaben eingebettet war, wurden mit Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollen ausgewertet. Die Rekrutierung der beiden Stichproben erfolgte zwischen Oktober 2010 und Juni 2014. Die Fälle wurden auch nachbeobachtet (mediane Nachbeobachtungszeitraum 67,6 Monate). Serumproben wurden auf IGF-1 gemessen ((human IGF-1 Quantikine, R&D Systems). Informationen zu Kovariaten wurden durch einen standardisierten Befragungsbogen erfasst. Mittels bedingter logistischer Regressionsmodelle wurden multivariate Odds Ratios (OR) für das ALS-Risiko nach IGF-1-Serumkonzentrationen berechnet. Proportionale Cox Hazards Modelle wurden angewendet, um den prognostischen Wert von IGF-1 für das Gesamtüberleben in den ALS-Fällen unter Berücksichtigung von Kovariaten zu analysieren.

**Ergebnisse:** Daten von 294 ALS-Patienten (Durchschnittsalter 65,4 (SD 11,0) Jahre, 60,2 % Männer) und 504 Kontrollen wurden in die Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Die mittleren IGF-1-Konzentrationen im Serum waren in ALS-Fällen etwas höher als in den Kontrollen (101 vs. 99,5 ng/ml). In der Fall-Kontrollstudie waren die IGF-1-Konzentrationen im vollständig adjustierten Modell nicht mit dem ALS-Risiko verbunden (oberes vs. unteres Quartil: OR 1,16; 95 %-KI 0,73-1,84, p für Trend = 0,44). Von 293 ALS-Fällen (Durchschnittsalter 65,5 (SD 10,5) Jahre, 56,8 % Männer) starben 243 während der Nachbeobachtung. Wir fanden eine statistisch signifikante inverse Assoziation zwischen höheren IGF-1-Konzentrationen und Überleben (p = 0,007).

**Schlussfolgerungen:** Die IGF-1 Konzentration ist kein prognostischer Faktor für die ALS. Sehr hohe IGF-1 Werte waren mit einer besseren Prognose der ALS assoziiert, was durch die anabolen Eigenschaften von IGF-1 erklärt werden kann. Unsere Ergebnisse stimmen mit früheren Beobachtungen zum BMI sowie zu Adipokinen und dem Retinol-Bindungsprotein 4 und der Prognose der ALS überein. Im Vergleich dazu scheint – dies wird durch Interventionsstudien, die vor 20 Jahren durchgeführt wurden – bestätigt, dass IGF-1 keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der ALS hat.

P 359

## Die resting state fMRT eignet sich nicht zur Differenzierung kognitiver Stadien bei nicht dementen ALS-Patienten

Charlotte Büttner<sup>1</sup>, Martin Dyrba<sup>1</sup>, Elisabeth Kasper<sup>1,2</sup>, Christina Schuster<sup>1</sup>, Judith Wesenberg<sup>3,4</sup>, Daniel Bittner<sup>4</sup>, Jörn Kaufmann<sup>4</sup>, Stefan Vielhaber<sup>3,4</sup>, Stefan Teipel<sup>1,5</sup>, Johannes Prudlo<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Rostock, Deutschland; <sup>2</sup>Neurologische Klinik, BG Klinikum Bergmannstrost, Halle/Saale, Deutschland; <sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; <sup>6</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Rostock, Deutschland; <sup>7</sup>Klinik für Neurologie und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Die Hälfte der ALS Patienten zeigt keine Beeinträchtigungen von Kognition und Verhalten (ALSni, non-impaired), ein Drittel zeigt Beeinträchtigungen (ALSci, -bi, -cbi) und 10 % sind mit einer frontotemporalen Demenz (ALS-FTD) assoziiert. Unabhängig vom kognitiven Status sind bei ALS-Patienten Abweichungen der funktionellen Konnektivität von der Norm in folgenden neuronalen Netzwerken bekannt: im Default mode network/DMN, im ventralen Aufmerksamkeits-Netzwerk/VAN und im motorischen Netzwerk/MN (Agosta 2013, Schulthess 2017).

**Ziele:** Etablierung der rs-fMRT als Surrogatmarker unterschiedlicher kognitiver Gruppen nicht-dementer ALS-Patienten.

**Fragestellung:** Unterscheiden sich ALS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (ALSci) von ALS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (ALSni) in ihrer funktionellen Konnektivität unter Ruhebedingungen?

**Methoden:** 97 nicht-demente ALS-Patienten und 69 gesunde Kontrollen aus Rostock und Magdeburg wurden in zwei baugleichen 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio Scannern untersucht, davon 67 ALS-Patienten ohne (ALSni) und 30 ALS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (ALSci). In einem Seed- basierten Ansatz wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse (full factorial design, SPM 12) für die drei Ruhe-Netzwerke (DMN, VAN, MN) durchgeführt. Darüber hinaus untersuchten wir die Assoziation der neuropsychologischen Testleistung (MOCA; TMT-A) mit der Netzwerkaktivität unter Ruhebedingungen mittels einer voxel-basierten multiplen Regressionsanalyse.

**Ergebnisse:** Im Gruppenvergleich unterschieden sich die ALS-Patienten in allen drei Netzwerken (DMN, VAN, MN) von den gesunden Kontrollen. Unterschiede zwischen den beiden kognitiven Gruppen (ALSni, ALSci) ergaben sich nur im VAN und im DMN. Im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten ALS-Patienten (ALSni) zeigten die kognitiv beeinträchtigten ALS-Patienten (ALSci) im VAN eine verminderte Ruheaktivität im Nucleus caudatus, im DMN eine erhöhte Aktivität im Gyrus temporalis medius. Alle Gruppenunterschiede erreichten nur ein Signifikanzniveau von  $p < 0.01$  ohne Korrektur für multiple Vergleiche. Beim Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen den drei Gruppen in den Regionen Nucleus caudatus und Gyrus temporalis medius zeigten sich inkonsistente Aktivierungsmuster für die kognitiv beeinträchtigten ALS-Patienten (ALSci), die denen der gesunden Kontrollen weitgehend entsprachen. Aus den Korrelationsanalysen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der funktionellen Konnektivität innerhalb der Netzwerke (DMN, VAN) ergaben sich nur vereinzelt kleinere Cluster mit signifikanten Zusammenhängen.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass die rs-fMRT kein ausreichend belastbares und sensitives Instrument zur Differenzierung kognitiver Stadien bei nicht-dementen ALS-Patienten ist. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer aktuellen chinesischen Studie an 55 ALS-Patienten, die mittels rs-fMRT ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen ALSni und ALSci nachweisen konnte, allerdings mit einem anderen methodischen Ansatz. Während wir funktionelle Konnektivität untersuchten, untersuchten Shen et al. (2018) die regional homogeneity (ReHO) und die fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF).

Agosta F et al. Neurobiol Aging 2013; 34: 419-427

Schulthess I et al. Scientific Reports 2016; 6: 38391

Shen DC et al. Natl Med J China, 2018, 98(25): 2002-2006

P 383

## Intrathekale Applikation von Nusinersen bei einer 19-jährigen Patientin mit SMA Typ 2 mittels eines lumbalen Spinalkatheters

Benjamin Stolte<sup>1</sup>, Yahya Ahmadipour<sup>2</sup>, Christoph Mönninghoff<sup>3</sup>, Michael Forsting<sup>3</sup>, Ulrich Sure<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Motoneuronerkrankung, die durch eine verminderte Expression des SMN-Proteins (survival of motoneuron) zu einem Untergang spinaler und bulbärer Vorderhornzellen führt. Seit Juni 2017 steht mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen die erste in Europa zugelassene Therapie der SMA zur Verfügung. Obwohl die Zulassungsstudien an Säuglingen und Kindern durchgeführt wurden, umfasst die Zulassung alle klinischen Typen der SMA, was die Behandlung erwachsener SMA-Patienten ermöglicht. Nusinersen wird in regelmäßigen Abständen intrathekal appliziert und erhöht die Produktion funktionsfähigen SMN-Proteins. Die bei der SMA häufig bestehende Skoliose sowie das Vorhandensein einer Spondylodese können die lumbale Applikation jedoch erheblich erschweren. In diesen Fällen können bildgestützte Punktionen mittels Durchleuchtung oder Computertomographie (CT) erfolgen. In Einzelfällen kann jedoch auch hierunter kein erfolgreicher lumbaler Zugang erzielt werden, so dass sich die Frage nach alternativen Zugangswegen stellt.

**Ziele:** Im Folgenden schildern wir die Möglichkeit der intrathekalen Applikation von Nusinersen mittels Implantation eines lumbalen Spinalkatheters bei einer 19-jährigen Patientin mit SMA Typ 2.

**Methoden:** Die Patientin stellte sich im Juli 2018 mit einer molekulargenetisch gesicherten 5q-assoziierten SMA Typ 2 in der neurologischen Klinik vor. Aufgrund der fortschreitenden neuromyopathischen Torsions skoliose wurde im Alter von 11 Jahren eine Aufrichtungsoperation mittels langstreckiger thorakolumbalen Spondylodese durchgeführt. Da eine konventionelle Lumbalpunktion wegen der erschwerten anatomischen Verhältnisse nicht möglich erschien, wurden zwei Therapieversuche mit Nusinersen mittels CT-gestützter Lumbalpunktion unternommen, die beide erfolglos blieben. Als alternativen Zugangsweg entschieden wir uns daher für die Implantation eines intrathekalen Spinalkatheters. Die Operation wurde im September 2018 in Intubationsnarkose durchgeführt. Auch intraoperativ war das interlaminae Fenster unter Durchleuchtung mit einem C-Bogen erschwert darzustellen, wobei die Sondierung des Spinalkanals nach Abtragen von Knochenmaterial letztlich von lateral gelang. Hiernach erfolgten die intrathekale Platzierung des Spinalkatheters (Firma Medtronic, Dublin, Irland), eine Tunnelung von lumbal nach rechts abdominell sowie die Konnektion des Katheters an das zugleich abdominell eingelegte Portsystem (Firma Tricumed, Kiel, Deutschland). Die postoperative CT-Kontrolle zeigte einen regelrecht intrathekal einliegenden Katheter.

**Ergebnisse:** Nach Installation des lumbalen Spinalkatheters gelang zwei Wochen postoperativ die erste erfolgreiche Applikation von Nusinersen über das angeschlossene Portsystem. Im November 2018 schloss die Patientin die Aufsättigungsphase mit Nusinersen, bestehend aus vier Applikationen, ohne Komplikationen ab. Die Portpunktionen wurden jeweils durch zwei Neurologen unter sterilen Bedingungen mit anschließender Beobachtung über ca. 3 Stunden durchgeführt.

**Schlussfolgerungen:** Das Vorliegen einer ausgeprägten Skoliose oder Spondylodese kann die wiederholte lumbale Applikation von Nusinersen so weit erschweren, dass auch mit Hilfe bildgestützter Verfahren kein sicherer Zugang erzielbar ist. Die Applikation über einen implantierten lumbalen Spinalkatheter stellt eine technisch machbare Alternative dar. Dies erfordert jedoch eine differenzierte Patientenaufklärung, insbesondere hinsichtlich des zusätzlichen Operationsrisikos sowie etwaiger Katheter-assoziierten Komplikationen.

P 431

## DNA-Methylierung der Promotorregion im C9Orf72-, SOD1- und TARDBP-Gen im ALS-Zellkulturmodell

Lars Hendrik Müschen<sup>1</sup>, Norman Kalmbach<sup>1</sup>, Mathias Rhein<sup>2</sup>, Fiona Meyer-Bockenkamp<sup>2</sup>, Theresa Hartung<sup>3</sup>, Andreas Hermann<sup>4</sup>, Helge Frieling<sup>5</sup>, Florian Wegner<sup>1</sup>, Susanne Petri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Labor für molekulare Neurowissenschaften, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; <sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare degenerative Motoneuronerkrankung, die rasch zum Tod führt. Die therapeutischen Optionen sind limitiert und oftmals symptomatisch orientiert. Um neue neuroprotektive Strategien zu entwickeln, ist ein besseres Verständnis der Pathomechanismen der Erkrankung von großer Bedeutung. Ca. 10-15 % der ALS sind familiär monogenetisch bedingt (fALS), die restlichen Fälle treten sporadisch auf. Die 4 häufigsten Mutationen bei fALS finden sich im Chromosom 9-Open-reading-frame-Gen (C9Orf72), im Superoxid-Dismutase-1-Gen (SOD1), TAR-DNA-Binding-Protein-Gen (TARDBP) sowie im Fused-in-Sarcoma-Gen (FUS). Epigenetische Mechanismen als Korrelat der Umwelteinflüsse auf den menschlichen Organismus rücken immer mehr in den Fokus der Forschung zur Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen. DNA-Methylierung als eine Form der epigenetischen Regulation kann zu einer erhöhten oder verminderten Genexpression führen. Zahlreiche Studien in unterschiedlichen Geweben (Blut, Gehirn, Rückenmark) von ALS-Patienten zeigen Genregionen mit veränderter DNA-Methylierung, wengleich die Ergebnisse auch aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsmethoden stark divergieren. In dieser Arbeit wird mittels Bisulfitkonversion die Promotorregion von 3 der 4 am häufigsten bei fALS mutieren Gene untersucht, dabei erstmals im TARDBP-Gen.

**Ziele und Fragestellung:** Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der DNA-Methylierung der Promotorregion der drei am häufigsten bei fALS mutieren Gene im Zellkulturmodell. Es soll untersucht werden, ob bei fALS Veränderungen der DNA-Methylierung im Promotorbereich der jeweiligen Gene auftreten, die möglicherweise an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

**Methoden:** Analysiert werden Motoneurone, die aus von ALS-Patienten stammende induzierbaren pluripotenten Stammzellen ausdifferenziert werden. Die DNA-Isolation erfolgt mittels peqGOLD TriFast (VWR Life Science Competence Center, Erlangen, Deutschland). Für die Bisulfitkonversionsreaktion der genomischen DNA zur Detektion des Methylierungsstatus in CpG-reichen Regionen nutzen wir das EpiTect 96 Kit (Quiagen, Hilden, Deutschland). Die anschließende semi-nested PCR zur Amplifikation der Promotorregion erfolgt mit für die jeweiligen Genloci spezifischen Primern. Nachfolgend wird die Sequenzierung mit dem BigDye Terminator version 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) und einem 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster City, CA, USA) durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgt mittels ANOVA in SPSS 24 (IBM, Armonk, NY, USA).

**Ergebnisse:** In dieser Arbeit wird die Promotormethylierung von je 2 Zelllinien pro Genlocus mit der Promotorregion von 3 Kontrollzelllinien verglichen. Dabei wird sowohl die Methylierung des Promotors insgesamt als auch die Methylierung auf Einzelbasenebene verglichen.

**Schlussfolgerungen:** Epigenetische Regulationsmechanismen spielen in der Pathophysiologie der ALS eine Rolle. Veränderte DNA-Methylierungsmuster der Promotorregionen in ALS-assoziierten Genen können möglicherweise unterschiedliche Erstmanifestationsalter und phänotypische Ausprägungen verschiedener genetisch bedingter Formen der ALS erklären.

P 448

## **Nusinersen bei Erwachsenen mit spinaler Muskelatrophie: Neurofilament (schwere Kette) und Tau-Protein eignen sich nicht als Biomarker während der Aufdosierungsphase**

Andreas Totzeck<sup>1</sup>, Benjamin Stolte<sup>1</sup>, Kathrin Kizina<sup>1</sup>, Saskia Bolz<sup>1</sup>, Andreas Thimm<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neuromuskuläre Erkrankung, bei der es zu einer progredienten Degeneration von Motoneuronen kommt. Ursächlich hierfür sind Mutationen im Survival Motor Neuron 1-Gen (SMN1), die zu einer veränderten Expression des SMN-Proteins führen. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid und das erste Medikament, welches zur Behandlung der SMA zugelassen wurde. Die Behandlung von SMA-Patienten mit Nusinersen folgt einem festen Aufdosierungsschema unabhängig vom klinischen Verlauf der SMA-Erkrankung, ihrer Progression oder etwaigen Laborparametern. Bei anderen Motoneuronenerkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose konnten zuletzt Biomarker für den klinischen Alltag etabliert werden. Bei der SMA fehlen solche Biomarker bislang, um eine Krankheitsprogression oder ein Ansprechen auf die Therapie besser evaluieren und monitoren zu können.

**Ziele und Fragestellung:** Wir untersuchten prospektiv Serum und Liquor von unseren ersten SMA-Patienten, die mit Nusinersen in unserer Kohorte in Deutschland behandelt wurden, um mögliche Biomarker zu identifizieren. In Anlehnung an die Biomarkerstudien zur amyotrophen Lateralsklerose wurden die Proben hinsichtlich der Destruktionsmarker Neurofilament (schwere Kette), Tau Protein, S100B Protein und neuronenspezifische Enolase analysiert.

**Methoden:** Vier Patienten mit SMA Typ 3 wurden klinisch charakterisiert und untersucht. Nachfolgend wurden Blut- bzw. Liquorproben während der Aufdosierungsphase vor jeder Nusinersengabe entnommen, aufbereitet, tiefgefroren und hinsichtlich möglicher Biomarker analysiert.

**Ergebnisse:** Alle vier Patienten zeigten einen Trend hin zur Verbesserung auf der Expanded Hammersmith Functional Motor Scale für SMA, die vor der ersten und nach der fünften Gabe von Nusinersen gemessen wurde. Die Zellzahl und Laktat im Liquor waren während der ganzen Aufdosierungsphase im Normbereich. Es fanden sich keine signifikanten Änderungen der Werte für Neurofilament (Schwere Kette), Tau Protein, S100B Protein und neuronenspezifische Enolase im Liquor und Blut während der Aufdosierungsphase von Nusinersen.

**Schlussfolgerungen:** Neurofilament (schwere Kette), Tau Protein, S100B Protein und neuronenspezifische Enolase eignen sich bei erwachsenen Patienten mit SMA Typ 3 nicht als Biomarker während der Aufdosierungsphase mit Nusinersen. Im Vergleich zur amyotrophen Lateralsklerose disqualifiziert möglicherweise der langsamere Verlauf der SMA-Erkrankung die gängigen axonalen Destruktionsmarker für ein Monitoring der SMA Typ 3. Proteomik könnte bei der Identifizierung potentieller Biomarker hilfreich werden.

P 495

## Serum microRNA profiles reveal an involvement of FXR1 and FXR2 in amyotrophic lateral sclerosis

Axel Freischmidt<sup>1</sup>, Anand Goswami<sup>2</sup>, Katharina Limm<sup>3</sup>, Vitaly L. Zimyanin<sup>4,5</sup>, Maria Demestre<sup>6</sup>, Karlheinz Holzmann<sup>7</sup>, Anika M. Helfferich<sup>1</sup>, Priyanka Tripathi<sup>2</sup>, Alfred Yamoah<sup>2</sup>, Peter J. Oefner<sup>3</sup>, Tobias M. Böckers<sup>6</sup>, Eleonora Aronica<sup>8</sup>, Dietmar R. Thal<sup>9,10</sup>, Peter M. Andersen<sup>11</sup>, Albert C. Ludolph<sup>1</sup>, Andreas Hermann<sup>4,5</sup>, Joachim Weis<sup>2</sup>, Jörg Reinders<sup>3</sup>, Jochen H. Weishaupt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Germany; <sup>2</sup>RWTH Aachen University Hospital, Institute of Neuropathology, Aachen, Germany; <sup>3</sup>University of Regensburg, Institute of Functional Genomics, Regensburg, Germany; <sup>4</sup>Technische Universität Dresden, Department of Neurology, Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Dresden, Germany; <sup>5</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases, Dresden Research Site, Dresden, Germany; <sup>6</sup>Ulm University, Institute for Anatomy and Cell Biology, Ulm, Germany; <sup>7</sup>Ulm University, Core Unit Genomics, Ulm, Germany; <sup>8</sup>University of Amsterdam, Department of (Neuro)Pathology, Amsterdam, Netherlands; <sup>9</sup>KU-Leuven, Department of Neuroscience, Leuven, Belgium; <sup>10</sup>UZ-Leuven, Department of Pathology, Leuven, Belgium; <sup>11</sup>Umeå University, Institute of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå, Sweden

**Background:** Knowledge about converging disease mechanisms in the heterogeneous syndrome amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is rare, but warranted for the development of therapies with efficacy for the majority of ALS patients. Previously, we identified a subset of serum microRNAs (miRNAs) downregulated in familial (fALS) and the majority (~60 %) of sporadic ALS (sALS) patients, but also in pre-manifest mutation carriers. A common 5-nucleotide-sequence motif (GDCGG; D = G, A or U) was highly significantly enriched in these ALS-related miRNAs. We thus hypothesized the deregulation of one or several protein(s) binding specifically to this consensus motif is responsible for an altered abundance of the ALS-linked miRNAs.

**Aims:** To identify proteins specifically interacting with ALS-related miRNAs comprising the GDCGG-motif and to examine a possible contribution of candidate proteins to ALS pathogenesis.

**Methods:** Using miRNA-pulldown assays followed by mass spectrometry and extensive biochemical validation, we identified RNA-binding proteins directly interacting with GDCGG-miRNAs. *In vitro* binding studies on a transcriptome-wide scale confirmed preferential association of the candidate proteins with ALS-related miRNAs. Immunohistochemistry of patient-derived *post-mortem* tissue and immunocytochemistry of different iPSC-derived motoneurons was performed to reveal a role of the candidate proteins in ALS pathogenesis.

**Results:** We found that all three members of the Fragile-X-protein family, FMR1, FXR1 and FXR2, directly and specifically interact with GDCGG-miRNAs through the RGG/RG-domains located in their disordered C-termini. Immunohistochemistry of patient lumbar spinal cord sections revealed aberrant expression levels and aggregation of both, FXR1 and FXR2, in fALS (C9ORF72- and FUS-linked) as well as sALS patients. Analyses of ALS autopsies and different iPSC-derived motoneurons with FUS mutation consistently showed co-aggregation of FXR1 with FUS. The aggregate staining pattern for FUS and FXR2 was less consistent but suggest a role also of FXR2 in the formation of FUS inclusions.

**Conclusions:** Our comprehensive approach was able to bridge the distance from blood miRNA changes to the discovery of novel neuropathological CNS markers, and suggests an involvement of the Fragile-X-related proteins in fALS and sALS. The findings may be the basis to uncover new disease mechanisms relevant to the majority of ALS patients, but also underscore the relevance of systemic, extra-CNS aspects of ALS.



P 542

## Technikbereitschaft für die Nutzung eines Roboter-Arms zur Kompensation motorischer Defizite bei der amyotrophen Lateralsklerose

André Maier<sup>1</sup>, Susanne Spittel<sup>1,2</sup>, Dagmar Kettemann<sup>1</sup>, Jenny Norden<sup>1</sup>, Annette Cordula George<sup>1</sup>, Nadine Gajewski<sup>2</sup>, Bertram Walter<sup>1</sup>, Christoph Münch<sup>1,2</sup>, Thomas Meyer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland;

<sup>2</sup>Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit progredienten Extremitätenpareesen und sehr häufig mit dem Verlust manueller Funktionen einhergeht. Aufgrund der hochgradigen funktionellen Einschränkungen kommen bei der ALS komplexe defizitorientierte Hilfsmittel zum Einsatz. Mit Roboter-Armen stehen komplexe Hilfsmittel zur Verfügung, die dazu beitragen, den ALS-bedingten Verlust der Arm- und Greiffunktion zu kompensieren. Die Versorgung mit einem Roboter-Arm orientiert sich an den individuellen Bedürfnissen und Ressourcen des Patienten sowie an der notwendigen Technikbereitschaft.

**Ziele:** Die Technikbereitschaft und Motivation zum Einsatz eines Roboter-Arms – in Relation zum motorischen Defizit – wurde bei Menschen mit ALS systematisch analysiert.

**Methoden:** Die Untersuchung wurde als prospektive Kohortenstudie von August 2017 bis September 2018 realisiert. Analysiert wurden Daten von Patienten mit der Diagnose einer ALS (ICD-10 G12.2), die bei der digitalen Management- und Forschungsplattform „Ambulanzpartner“ ([www.ambulanzpartner.de](http://www.ambulanzpartner.de)) registriert waren. Die Datenerhebung wurde in Form einer Online-Befragung über die Ambulanzpartner-Plattform realisiert. Die Technikbereitschaft, die sich aus der Technikakzeptanz, der Technikkompetenzüberzeugung und der Technikkontrollüberzeugung zusammensetzt, wurde mittels der Kurzsкала nach Neyer gemessen. Zudem kam ein mehrdimensionaler Fragebogen zur Akzeptanz eines Roboter-Arms zur Anwendung. Der Schweregrad der ALS wurde anhand der erweiterten ALS-Funktionsskala (ALSFRS-extended) ermittelt.

**Ergebnisse:** 268 ALS-Patienten nahmen an der Befragung teil. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 60 Jahren ( $\pm 10,6$  Jahre); 67 % ( $n=180$ ) waren männlich. Der Schweregrad lag bei 43,8 von 60 Punkten auf dem ALSFRS-extended ( $\pm 11,7$  Punkte). Die Technikbereitschaft war über alle Altersgruppen insgesamt hoch (47,2 von 60 Punkten). Männer zeigten eine signifikant höhere Technikbereitschaft (48,5 vs. 44,3 Punkte;  $p<0,01$ ). Die Selbsteinschätzung ergab eine signifikant höhere Technikkompetenzüberzeugung bei jüngeren Patienten (Alter  $<60$  Jahre,  $p<0,01$ ). Die Technikakzeptanz und Technikkontrollüberzeugung unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen. Jedoch zeigten jüngere Patienten eine signifikant höhere Bereitschaft zum Einsatz eines Roboter-Arms ( $p<0,01$ ). Eine zunehmende Einschränkung der Armfunktion hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die allgemeine Bereitschaft zur Nutzung von Technik. Die Abnahme der Armfunktion war signifikant mit dem steigenden Wunsch nach dem Einsatz eines Roboter-Arms verbunden ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ).

**Schlussfolgerungen:** ALS-Patienten zeigen eine hohe allgemeine Technikbereitschaft, die unabhängig vom Grad der motorischen Einschränkung und dem Alter war. Männer erreichten hierbei signifikant höhere Werte. Die Technikbereitschaft gegenüber dem konkreten Hilfsmittel des Roboter-Arms zeigte eine Korrelation zum Alter (jüngere Patienten) sowie der Ausprägung des motorischen Defizits (Reduktion der Armfunktion). Das Geschlecht hatte auf die spezifische Robotikakzeptanz keinen Einfluss.

Der Roboter-Arm unterstützt Patient, elementare manuelle Handlungen einschließlich des Greifens und Hantierens gerätegestützt autonom durchzuführen. Durch die Nutzung von Robotik können die Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens und die motorische Selbstbestimmung erhöht werden. Die gezeigte allgemeine und spezifische Technikbereitschaft bei ALS-Patienten ist eine wichtige Voraussetzung, die Versorgung mit einem Roboter-Arm in ein individuelles, teilhabe- und autonomieorientiertes Hilfsmittelkonzept bei der ALS zu integrieren.

P 573

## Kognition bei adulten Patienten mit spinaler Muskelatrophie

Yakup Akkaya<sup>1</sup>, Kathrin Kizina<sup>1</sup>, Daniel Jokisch<sup>1</sup>, Benjamin Stolte<sup>1</sup>, Saskia Bolz<sup>1</sup>, Andreas Totzeck<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>2</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Duisburg-Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die mit einem Untergang von Vorderhornneuronen sowie einer daraus entstehenden proximal betonten Muskelatrophie mit Muskelschwäche einhergeht. Die Inzidenz beträgt 1:10000. Adulte, klinisch schwer betroffene SMA-Patienten (SMA 2) ebenso wie einige Patienten mit SMA 3 sind seit der Kindheit oder dem jungen Erwachsenenalter auf einen Rollstuhl angewiesen. Bisher wurden keine kognitiven Einschränkungen in Zusammenhang mit der Erkrankung einer SMA beschrieben.

**Ziele:** Trotz einer ausgeprägten körperlichen Beeinträchtigung, die teilweise mit einer hochgradigen Tetraparese und Ventilationsstörungen im Rahmen einer Skoliose mit zum Teil durchgeführter Spondylothese einhergeht, gelingt einem Großteil der adulten Patienten ein Schulabschluss sowie eine Berufsqualifikation. Der hier gemessene Intelligenzquotient (IQ) wird angepasst an die körperliche Beeinträchtigung für die Patienten bestimmt.

**Fragestellung:** Die Studie folgte der Frage, inwiefern körperlich beeinträchtigte adulte SMA 2 und SMA 3 Patienten bei der Kindheit bestehender Muskelschwäche und einer damit verbundenen alltagsrelevanten körperlichen Einschränkung, nicht-motorische Fähigkeiten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung möglicherweise ausgeprägter ausbilden. Zudem soll die Frage beantwortet werden, welcher Unterschied zwischen dem IQ der schwerer betroffenen SMA Typ 2 Patienten und den weniger schwer betroffenen SMA 3 Patienten vorliegt, da bei Kindern häufiger eine überdurchschnittliche kognitive Leistung angenommen wird.

**Methoden:** Die kognitive Testung wurde mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WAIS-IV) durchgeführt. Es wurde jeweils der IQ von 32 Patienten mit SMA Typ 2 und 3 anhand 3 verschiedenen Untergruppen des Tests bestimmt: Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken sowie das Arbeitsgedächtnis. Die vierte Untergruppe (Verarbeitungsgeschwindigkeit) wurde aufgrund einer Interferenz mit motorischen Leistungen durch den Grad der körperlichen Behinderung der Patienten nicht untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigen sich keine höheren IQ-Werte bei SMA-Patienten Typ 2 und Typ 3 im Vergleich zur Normalbevölkerung ohne körperliche Einschränkungen.

**Schlussfolgerungen:** Die körperliche, alltagsrelevante Einschränkung der SMA Patienten resultiert nicht in einem erhöhten IQ im Bereich Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken oder Arbeitsgedächtnis. Obwohl die Patienten zum großen Teil auf bisherige körperliche Aktivitäten verzichten mussten, werden die kognitiven Fähigkeiten nicht ausgeprägter entwickelt, bzw. kognitive Entwicklungsvorsprünge gleichen sich im Verlauf an.

P 584

## Umstellung von intravenösen Immunglobulinen auf das subkutane Immunglobulin Cuvitru® bei Patienten mit multifokal motorischer Neuropathie (MMN)

Moritz Koch<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Christian Ihlefeld<sup>2</sup>, Alexandra Neyazi<sup>2</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die MMN mit Leitungsblöcken ist eine seltene autoimmun-vermittelte motorische Neuropathie. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist weitgehend ungeklärt. Auffällig sind die häufig nachweisbaren Gangliosid-GM1-Antikörper, sowie pathologische Veränderungen in der Elektroneurographie, insbesondere in Form von Leitungsblöcken. Ein weiteres Merkmal dieser Erkrankung ist das gute Ansprechen auf IVIg. Inzwischen liegen auch einzelne Studien und Fallberichte vor, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit subcutaner Immunglobuline (SCIg) in der Behandlung von Patienten mit MMN zeigen konnten.

**Ziele:** Untersuchung verschiedener Parameter der Symptomstabilität bei Patienten mit MMN im Rahmen der Umstellung von IVIg auf SClg.

**Fragestellung:** Zeigen Patienten mit multifokal motorischer Neuropathie (MMN) unter intravenöser Immunglobulintherapie (IVIg) nach Umstellung auf das subcutane Immunglobulin Cuvitru® subjektive und objektive Zeichen der Krankheitsstabilität?

**Methoden:** 6 Patienten mit MMN wurden prospektiv bei der Umstellung der IVIg Therapie auf SCIg (Cuvitru®) und über einen Zeitraum von 6 Monaten unter der SCIg Behandlung untersucht. Die Umstellung erfolgte nach Genehmigung eines off-label Antrags auf Wunsch zur Therapieumstellung vonseiten der Patienten 1:1 auf die Äquivalenzdosis der zuvor erhaltenen IVIg Dosierung. Es wurden unter anderem der MRC (Medical Research Council) Score (8 Muskelgruppen), Vigorimetrie und INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Score zum Zeitpunkt der Umstellung sowie nach 3 und nach 6 Monaten unter SCIg Therapie erhoben.

**Ergebnisse:** Sämtliche Patienten zeigten im MRC-Score einen stabilen Verlauf (Mittelwert unter IVIg: 74,55 ±4,373 SD; nach 6 Monaten unter SCIg: 74,39 ±5,481 SD). In der Vigorimetrie blieben die Werte bei vier von sechs Patienten konstant (unter IVIg im Mittel: 66 kPa ±22,13 SD; nach 6 Monaten unter SCIg: 70,58 kPa ±31,95 SD). Ein Patient zeigte eine Verschlechterung von 24 % (unter IVIg: 50 kPa; nach 6 Monaten unter SCIg: 38,3 kPa). Ein anderer Patient wies eine Verbesserung der Handkraft von 20 % auf (unter IVIg: 49 kPa; nach 6 Monaten unter SCIg: 59 kPa). Beim INCAT kam es bei keinem der Patienten zu einer Verschlechterung. Bei zwei Patienten verbesserte sich der INCAT-Wert um einen, beziehungsweise um zwei Punkte. Eine Dosisanpassung war bei keinem der sechs Patienten über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten notwendig.

**Schlussfolgerungen:** Die eigenverantwortliche Verabreichung von SCIg ist eine geeignete Therapieform der MMN, die der intravenösen Gabe in der klinischen Wirksamkeit auf die Motorfunktion nicht unterlegen ist.

## Multiple Sklerose I

P 20

### Etablierung einer MRT-Sprechstunde bei Patienten mit Multipler Sklerose in neurologischen Praxen und MVZ

Ina van Loh<sup>1</sup>, Ansgar Thümen<sup>2</sup>, Hendrik Möllgaard<sup>2</sup>, Udo Falckenberg<sup>3</sup>, Roland Wenzelburger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologie Nord, Altenholz, Deutschland; <sup>2</sup>Neuropraxis-Marli, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Zollhaus Gesundheitszentrum – Brücke MVZ, Eckernförde, Deutschland

**Hintergrund:** Mittel der Wahl für die Diagnose von ZNS-Läsionen bei MS, sowohl in der Früherkennung, als auch bei der Verlaufskontrolle, ist die MRT. Um früh genug einer Krankheitsaktivität zu begegnen, stützen sich Therapieentscheidungen zum großen Teil auf MRT-Befunde und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag nimmt stetig zu. Niedergelassenen Neurologen und MVZs steht meistens kein Radiologie-System zur Verfügung, um MRT-Bilder zu betrachten. MRT Bilder werden auf CD-ROMs vom Radiologen durch den Patienten an den Neurologen übergeben - Papier- oder Filmausdrucke spielen keine Rolle mehr. Diese Bild-CDs stellen Praxen vor vielfältige Probleme, die eine Nutzung behindert. Sowohl die Kompatibilität mit der Praxissoftware als auch schneller Bildaufbau innerhalb eines Patientenkontakts sind maximal begrenzt. Die Archivierung patientenindividueller MRT-Bilder ist in neurologischen Praxen nur mit erheblichem Aufwand möglich und erfolgt deshalb häufig nicht. Somit sind die MRT-Bilder zur Verlaufskontrolle als auch zur Sprechstundenbegleitenden Demonstration in der Praxis meistens nicht verfügbar, wenn über die MS-Diagnose, Therapieeinleitung oder -änderung gesprochen wird.

**Ziele:** Im Projekt wurde ein einfacher Zugang des Neurologen zu einem System geschaffen, welches die Ansicht der MRT Untersuchungen ermöglichte, um Patienten die eigenen MRT-Bilder im Rahmen der neurologischen Sprechstunde zu visualisieren.

**Fragestellung:** Das Projekt sollte klären, ob eine Visualisierung der aktuellen MRT-Bilder durch den Neurologen beim Patienten eine Änderung seiner Einstellung zur Diagnose, zur Erkrankung und zur Therapie mit Krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMDs) hervorruft.

**Methoden:** Es wurde ein Fragebogen an die Patienten vor (Zeitpunkt T0) und nach der Sprechstunde (Zeitpunkt T1) mit Visualisierung der MRT-Bilder zum Ausfüllen gegeben. Der „Fragebogen zur Diagnostik und Therapie bei MS“ wurde für das Projekt entwickelt. In den Praxen und MVZ wurde ein Pacs-System mit Horos<sup>®</sup> installiert, das die auf CD/DVD übermittelten MRTs speicherte. 150 Patienten nahmen an der Studie teil.

**Ergebnisse:** Durch die MR-Sprechstunde (jeweils Vergleiche T0 vs. T1) wurden den Patienten ihre MS-Diagnose noch etwas deutlicher (VAS-Zuwachs um 0,11,  $P < 0,05$ ). Der Ausgangswert der allgemeinen Zufriedenheit mit der MS-Therapie lag mit 7,1 auf der 10-Punkte Skala hoch. Durch die MRT-Sprechstunde kam es jedoch zu einem hoch signifikanten Anstieg um 1,08 VAS-Punkte ( $P = 1,09 \times 10^{-10}$ ). Hier lässt sich feststellen, dass die Sprechstunde offenbar einen erheblichen Einfluss auf die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie genommen hat. Ein klarer Effekt der MRT-Sprechstunde fand sich im Hinblick auf die Überzeugung, ob es „gut für mich ist, ein MS-Medikament einzunehmen“. Diese Frage ist für die Adhärenz zu DMDs von zentraler Bedeutung, gerade bei langfristiger Therapie. Hier zeigte sich eine VAS-Steigerung um 1,3 ( $P = 1,28 \times 10^{-14}$ ). Dies spricht dafür, dass sich durch die Sprechstunde die Einstellung der Patienten auf „ich bin sehr überzeugt .. ein MS-Medikament einzunehmen“ verändert hat. Auch weitere Fragen zur Adhärenz wurden durch die MR-Sprechstunde signifikant positiver beantwortet. Als weiteres Ergebnis der MR-Visualisierung erhielten die Patienten Klarheit über ihren Befund, bspw. ob neue Herde aufgetreten waren.

**Schlussfolgerungen:** Eine MRT-Sprechstunde mit Visualisierung der Bilder in Praxis und MVZ bewirkt erhebliche Veränderungen der Einstellung von MS-Patienten bezüglich ihrer Therapie, die für Therapieänderungen und die Adhärenz von Bedeutung sein könnten.

## Fahreignung von MS-Patienten in Relation zu behavioralen und kognitiven Defiziten

Eva Kannamüller<sup>1</sup>, Stephan Gierer<sup>1</sup>, Herbert Schreiber<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Gemeinschaftspraxis Dillingen, Dillingen, Deutschland; <sup>2</sup>Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Kognitive Defizite, Fatigue und Depression sind bei MS Patienten häufig die im Alltag belastendsten Symptome. Im kognitiven Bereich spielen vor allem Störungen der Informationsverarbeitung und der Aufmerksamkeit eine Rolle. Defizite in den genannten behavioralen Bereichen könnten die Fahrtauglichkeit bei MS erheblich gefährden, sind aber im Gegensatz zu Störungen der Motorik kaum untersucht.

**Ziele:** Die Studie testet die Fahreignung bei MS Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) in Relation zu behavioralen Aspekten, i.e. Fatigue, Depression, kognitiven Defiziten und Störungen der Daueraufmerksamkeit.

**Fragstellung:** (1) Lassen sich Defizite der Fahrtauglichkeit durch einen computergestützten Standardtest (Wiener Testsystem) bei Patienten mit milder RRMS sensitiv nachweisen? (2) Hängen Fahrdefizite ggf. mit Fatigue, Depression, kognitiven Parametern und der Daueraufmerksamkeit zusammen?

**Methoden:** **Design:** Monozentrische Querschnittsstudie in einem ambulanten MS-Praxiszentrum. Stichprobe: N=102 RRMS-Patienten, davon N=22 männlich (22 %) und N=80 weiblich (78 %), mittleres Alter 41,3 J.; Diagnose gesichert nach McDonald. **Assessment-Parameter:** (1) Standardisierte, Computer-gestützte Fahreignungsprüfung („Wiener Testsystem“), bestehend aus einem tachistoskopischen Wahrnehmungstest (ATAVT), einem visuellen Linienverfolgungstest (LVT), einem Aufmerksamkeits- und Kognitionstest (COGNITRONE), einem Determinations- (DT) und einem Reaktionstest (RT). „Fahrtauglich“ ist dabei, wer in allen fünf Tests mindestens einen Prozentrang von 16 erreichte. (2) Fatigue-Selbstbeurteilung mittels Fatigue Scale Motor Cognition“ (FSMC), mit Differenzierung von globaler, kognitiver und motorischer Fatigue. (3) Depressionserfassung mit Beck Depressionsinventar (BDI), (4) kognitive Screeningbatterie (MUSIC), (5) PC-gestützte Erfassung der Daueraufmerksamkeit (VIGIL, Wiener Testsystem).

**Ergebnisse:** Gemäß Wiener Testsystem waren 53 % der Patienten als „nicht fahrtauglich“ einzustufen. Zudem zeigte sich eine hohe Prävalenz relevanter behaviorale Defizite in der RRMS Gruppe, so ein mittleres bis schweres kognitives Fatigue-Syndrom (FSMC) bei 58 %, eine leichte bis mittelschwere Depression bei 28 % (BDI) und eine kognitive Störung bei 33 % (MUSIC) der Patienten.

Bravais-Pearson Korrelationen zeigten Zusammenhänge zwischen Fahrtauglichkeit und verschiedenen behavioralen Parametern, so einen negativen linearen Zusammenhang mit Fatigue ( $r = -.33, p < .001$ ) und einen solchen mit Kognition ( $r = .33, p < .001$ ), jedoch nicht mit Depression ( $r = -.18, n.s.$ ). Des Weiteren zeigte sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Fahrtauglichkeit und Daueraufmerksamkeit im VIGIL ( $r = .41, p < .001$ ).

Unter dem Blickwinkel der Daueraufmerksamkeit zeigte sich ein negativer linearer Zusammenhang zwischen Fatigue und dem Abschneiden im VIGIL ( $r = -.39, p < .001$ ), ein schwach negativer Zusammenhang zwischen Depression und VIGIL ( $r = -.27, p < .05$ ), und ein schwach positiver Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen im MUSIC und der Daueraufmerksamkeit erfasst im VIGIL ( $r = .24, p < .05$ ).

**Schlussfolgerungen:** (1) Störungen der Fahrtauglichkeit sind bereits bei MS Patienten mit milden Ausprägungsformen häufig und mit der Prävalenz klassischer behavioraler Defizite vergleichbar. (2) Fatigue-Syndrom und kognitive Defizite beeinflussen die Fahrtauglichkeit negativ. (3) Nachdem MS-Patienten, die eine reduzierte Daueraufmerksamkeit aufwiesen, auch schlechter in den Tests zur Fahrtauglichkeit abschnitten, liegt der Schluss nahe, dass eine reduzierte Daueraufmerksamkeit einen besonderen Vulnerabilitätsfaktor für die Fahrtauglichkeit bei MS darstellt.

P 234

## Einfluss von Ernährung auf den Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose

Elisa Meier-Gerding<sup>1</sup>, Kathryn C. Fitzgerald<sup>2</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Kerstin Hellwig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef Hospital Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Johns Hopkins School of Medicine, Neurology, Baltimore, United States

**Hintergrund:** Patienten mit Multiple Sklerose (MS) haben ein erhöhtes Risiko, metabolische Erkrankungen zu entwickeln. Ernährung trägt zur Entstehung metabolischer Erkrankungen bei und beeinflusst Mechanismen, die auch für die Pathophysiologie der MS Relevanz haben (z. B. Immunsystem, oxidativer Stress, Mikrobiota des Darms). Trotzdem gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss von Ernährung auf den Krankheitsverlauf der MS untersuchen.

**Ziele:** Diese Studie soll dazu beitragen, herauszufinden, ob durch Ernährung Einfluss auf den Krankheitsverlauf der MS genommen werden kann.

**Fragestellung:** Beeinflussen die Qualität der Ernährung gemessen am Dietary-Approaches-to-Stop-Hypertension-Score (DASH) oder bestimmte Nahrungsbestandteile die Schwere des Krankheitsverlaufs bei MS?

**Methoden:** Im Rahmen dieser Querschnittstudie haben 135 Patienten mit MS einen aus 102 Items bestehenden Ernährungsfragebogen ausgefüllt. Die krankheitsbedingte körperliche Behinderung wurde mittels der Extended Disability Status Scale (EDSS), einer etablierten Methode zur Bemessung des Behinderungsgrades bei MS, bestimmt. Für jeden Teilnehmer wurde der DASH-Score erhoben. Der DASH-Score ist ein auf einem Punktesystem basierendes Maß zur Bewertung der Ernährungsqualität. Innerhalb des DASH-Scores wird der Verzehr von Früchten, Gemüse, Nüssen und Hülsenfrüchten, Vollkorn- sowie Milchprodukten als positiv gewertet, während der Konsum von Salz, gezuckerten Getränken sowie rotem oder verarbeitetem Fleisch als ungünstig gewertet wird. Die Gesamtpunktzahl reicht von 8 (ungesündeste Diät) bis 40 Punkte (beste Ernährungsqualität). Die erhobenen Daten wurden auf einen Zusammenhang zwischen den erreichten Gesamtpunkten für Ernährungsqualität sowie zwischen den einzelnen Komponenten des DASH-Scores und dem EDSS untersucht. Für diese Studie unterteilten wir den EDSS in 2 Untergruppen: leichte bis mittelgradige Krankheitsbeeinträchtigung (EDSS:<6) und schwere Krankheitsbeeinträchtigung (EDSS<sup>≥</sup>6). Es wurden logistische Regressionsmodelle angepasst auf Alter, Geschlecht, body-mass-index (BMI), Nikotinabusus und Krankheitsdauer angewendet.

**Ergebnisse:** Es wurden Querschnittsdaten von 135 Teilnehmern erhoben (73 % Frauen, 27 % Männer, Durchschnittsalter 44,6 Jahre [SD:13.9 Jahre], Durchschnitts-BMI: 24.5 [SD:5.3]), die zu ihrer Ernährung befragt und neurologisch untersucht wurden. 30 Teilnehmer waren schwer von der Krankheit betroffen (EDSS<sup>≥</sup>6).

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der gesamten Ernährungsqualität und dem Grad der Behinderung durch MS feststellen. Bei Betrachtung der Einzelkomponenten des DASH-Scores in Bezug auf den EDSS zeigte sich für die Probanden mit dem höchsten Konsum (oberstes Quartil) von gezuckerten Getränken ein erhöhtes Risiko für eine schwere Behinderung (OR: 5.01; 95 % CI: 1.03-24.37; P=0.01). Die anderen Komponenten waren nicht mit einem erhöhten EDSS assoziiert.

**Schlussfolgerungen:** In dieser Studie konnte keine Assoziation zwischen Ernährungsqualität und dem MS-bedingten Behinderungsgrad festgestellt werden. Jedoch ließ sich eine Assoziation zwischen dem Konsum gezuckerter Getränke und hohen EDSS-Werten nachweisen. Weitere longitudinale Studien sind nötig, um zu überprüfen, ob Ernährung den Krankheitsverlauf bei MS beeinflusst.

P 517

## Ausgedehnte zystische Läsionen unter Fingolimod-assoziiertes Grad-3-Lymphopenie

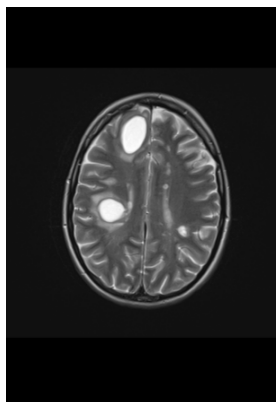
Miriam Fels<sup>1</sup>, Daniel Richter<sup>1</sup>, Ruth Schneider<sup>1</sup>, Markus Kinner<sup>1</sup>, Tobias Blau<sup>2</sup>, Christine Stadelmann-Nessler<sup>3</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Ilya Aizenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Neuropathologie, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Uniklinik Göttingen, Neuropathologie, Göttingen, Deutschland

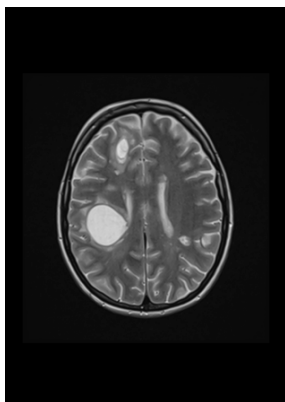
**Hintergrund:** Tumefaktive MS-Läsionen sind charakterisiert als große (>2cm) Läsionen, mit umgebendem Ödem, raumforderndem Effekt, ringförmiger offener Kontrastmittel-Anreicherung und imponieren ähnlich wie bspw. Tumore. Die Prävalenz wird zwischen 1-3/1000 MS-Patienten mit einer jährlichen Inzidenz von 0,3/100.000 beschrieben. Einzelfälle sind vorbeschrieben mit Auftreten von tumefaktiven Läsionen unter Absetzen und Eindosieren von Fingolimod.

**Ziele:** Wir beschreiben eine Patientin, welche bei Lymphopenie Grad 3 unter Fingolimod-Therapie mehrere ausgedehnte abszessähnliche Läsionen entwickelte. Trotz klinisch als auch radiologisch atypischer Präsentation bestätigten sich histopathologisch MS-typische Läsionen.

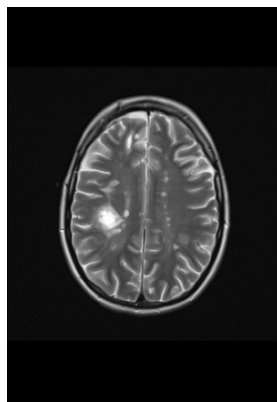
**Ergebnisse:** Bei einer kaukasischen Patientin wurde die Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose mit 26 Jahren gestellt, welche einen milden Verlauf zeigte. Nach der Erstmanifestation mit linksseitiger Retrobulbärneuritis kam es zu keinen weiteren Schubereignissen. Die Immuntherapie (Interferone, Aubagio und Tecfidera) mussten aufgrund von Unverträglichkeiten mehrmals umgestellt werden. Ab März 2018 wurde Fingolimod eingenommen, welches jedoch aufgrund einer fortgeschrittenen Lymphozytopenie (tiefster dokumentierter Wert 210/ $\mu$ l) rasch auf eine Einnahme im zweitägigen Intervall reduziert wurde. In einer routinemäßigen MRT-Verlaufskontrolle 3,5 Monaten nach Einstellung auf Fingolimod imponierten bei klinisch fehlendem Korrelat zwei atypische große, zystische Raumforderungen rechts frontal (3,3x2,1 cm) sowie rechts parietal (2,0x2,1 cm) mit randständiger konzentrisch-geschlossener Kontrastmittelaufnahme und umgebendem Ödem. Linkshemisphäral zeigten sich weitere kleinere zystische Läsionen gleicher Morphologie. Der MRT-spektroskopische Befund war a.e. vereinbar mit einem entzündlichen Prozess.



1 Initiales Bild 07/2018 T2 transversal



2 08/2018 T2 transversal



3 11/2018 T2 transversal

Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte sich ohne ein fokales neurologisches Defizit bei einer mittelgradig ausgeprägten Fatiguesymptomatik mit einem entsprechenden EDSS von 2,0. Nach gezielter Anamneseerhebung ließ sich ein neues komplex-fokales Anfallsereignis eruieren.

Im Liquor zeigte sich ein normwertiges Eiweiß (435 mg/l), 1/ $\mu$ l Zelle, positive oligoklonale Banden sowie eine einfach positive MRZ-Reaktion. Die Aquaporin-4- und MOG-Antikörper waren negativ. Bei Lymphopenie Grad-3 und differenzialdiagnostisch infektiöser Genese wurde eine umfassende serologische und liquorchemische Diagnostik hinsichtlich bakterieller, viraler, fungoider und parasitärer Erreger durchgeführt, welche negativ ausfiel. Eine panfugale und panbakterielle sowie -virale PCR-Diagnostik aus dem Liquor verblieb negativ.

Eine Hirnbiopsie ergab einen entzündlich-demyelinisierenden Prozess ohne Hinweis für eine maligne oder infektiöse Genese. Es kam primär weiße, jedoch auch graue Substanz mit einer ausgeprägten Astrogliose, zahlreiche aktivierte Mikrogliazellen und einzelnen Makrophagen zur Darstellung. Primär CD3- und CD8-positive T-Lymphozyten waren sowohl perivaskulär als auch diffus im Gewebe verteilt.

Die Patientin erhielt einen Cortisonpuls mit kumulativ 5g Methylprednisolon. Es wurde eine Basistherapie mit Ocrelizumab eingeleitet. Ein Verlaufs-MRT (nach vier Monaten) des Schädels und der HWS zeigte eine Regredienz der tumefaktiven Läsionen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erfolgten bislang zwei Zyklen, zuletzt im Februar 2019, worunter keine neuen klinischen Beschwerden oder neuen Läsionen im MRT auftraten.

**Schlussfolgerungen:** Seltene Fingolimod-assoziierte tumefaktive Läsionen können eine atypische zystische bzw. abszessähnliche Morphologie aufweisen. Aufgrund differenzialdiagnostischer Schwierigkeiten bei gleichzeitig vorliegender fortgeschrittener Lymphozytopenie ist eine Hirnbiopsie zwecks rascher Therapieeinleitung notwendig.

P 583

## Evaluation der globalen und regionalen Hirnatrophie bei hochaktiver Multipler Sklerose als Kriterium für Therapieumstellung

Alaleh Raji<sup>1</sup>, Gerhard Winkler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurozentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Messung der globalen und regionalen Hirnatrophie steht zumindest in Deutschland mittlerweile vielen Zentren optional zur Verfügung. Um sie als Biomarker in der täglichen Routine zu verwenden, ist die Evaluation der Daten im Hinblick auf die Konsequenz einer Therapieumstellung notwendig.

**Ziele:** Es ist eine Hypothese zu generieren, wie weit Hirnvolumetrie im klinischen Alltag die Therapieentscheidung unterstützen kann.

**Fragestellung:** Die Studie prüft, ob die Hirnvolumetrie als Biomarker im frühen Erkrankungsstadium neben der Schubfrequenz die Krankheitsaktivität reliabel charakterisiert.

**Methoden:** Das Design der Studie war prospektiv und cross sectional zum Zeitpunkt vor Umstellung auf eine hocheffektive Immuntherapie. Es wurden 40 Patienten konsekutiv mit hochaktiver MS und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 6,5 Jahren eingeschlossen, bevor eine Umstellung auf eine hocheffektive Immuntherapie notwendig wurde. Für die Klassifikation als hochaktiv wurden die in der täglichen Routine zur Verfügung stehenden klinischen und MR-Parameter verwendet. Patienten wurden als hochaktiv definiert, wenn sie einen Schub in den vergangenen 12 Monaten und mindestens eine T1 Gd+ Läsion oder mindestens 9 T2 Läsionen während der Behandlung mit einer anderen Immuntherapie aufwiesen. Patienten mit 2 oder mehr Schüben in den vorangegangenen 12 Monaten wurden als hochaktiv, unabhängig von MR-Kriterien angesehen.

Die MR-Aquisition erfolgte mit Routinesequenzen einschließlich einer hochauflösenden T1-Sequenz. Die Kalkulation der globalen und regionalen Hirnvolumina erfolgte im post processing in Zusammenarbeit mit jung diagnostics GmbH. Die Hirnvolumendaten wurden mit voxelweiser Morphometrie unter Verwendung von SPM 12 generiert.

**Ergebnisse:** Bei der vorliegenden Kohorte mit hochaktiver MS besteht ein typisches Muster der Hirnatrophie. 30 Patienten (75 %) zeigten eine signifikante Thalamusatrophie und 10 Patienten dieser Subkohorte hatten bereits eine signifikante Verminderung des globalen Hirnvolumens (BPV). Die 10 Patienten (25 %) der Kohorte, die noch keine signifikante Thalamusatrophie aufwiesen, zeigten jedoch einen starken Trend hierzu, hatten dabei aber noch ein relativ normales BPV.

Für die gesamte Kohorte konnte aus den cross sectional Daten vor Therapieumstellung und einer Berücksichtigung der Krankheitsdauer ein durchschnittlicher jährlicher Volumenverlust des Thalamus um rund 3 % kalkuliert werden. Die klinische Korrelation des Thalamusvolumens zu neuropsychologischen Parametern war teils signifikant, was die klinische Relevanz dieses Befundes unterstreicht.

**Schlussfolgerungen:** Die cross sectionale regionale Hirnvolumenmessung, speziell des Thalamus bei hochaktiver MS, ergibt regelhaft signifikante pathologische Befunde mit klinischer Relevanz. Da dieser Befund unabhängig von der Schubfrequenz und anderen MR-Parametern zu erheben ist, besteht hierin eine bedeutende Zusatzinformation, die Rater-unabhängig zu erheben ist. Damit ist ein Potenzial zur Unterstützung der Therapieentscheidung, insbesondere



zur Umstellung auf ein höher wirksames Immuntherapeutikum gegeben. Als nächster Schritt ist der Vergleich zu einem Kollektiv mit gering oder durchschnittlich aktiver MS notwendig, um für den einzelnen Patienten einen cut off von durchschnittlich aktiver zu hochaktiver MS zu bestimmen.

P 601

## **Einfluss von Ocrelizumab auf Immunzellsubpopulationen in Patienten mit Multipler Sklerose**

Stefan Gingele<sup>1</sup>, Thais Langer-Jacobus<sup>2</sup>, Felix Konen<sup>1</sup>, Martin Hümmert<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Jonas Ahlbrecht<sup>1</sup>, Nora Möhn<sup>1</sup>, Lars Hendrik Müschen<sup>1</sup>, Lena Bönig<sup>1</sup>, Sascha Alvermann<sup>1</sup>, Reinhold Ernst Schmidt<sup>2</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Roland Jacobs<sup>2</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Ocrelizumab, ein humanisierter monoklonaler anti-CD20 Antikörper, wurde 2018 zur Behandlung der schubförmig und primär progredient verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Aufgrund seiner Wirkung auf CD20-positive Zellen wird Ocrelizumab oft als B-Zell-spezifische Therapie angesehen. Es ist jedoch schon lange bekannt, dass CD20 auch schwach auf einer Subpopulation von T-Zellen (CD3+CD20+) exprimiert ist. Diese CD20+ T-Zellen stellen eine hoch aktivierte Zellpopulation dar, welche bereits unter Ruhebedingungen eine erhöhte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oder IL-17) zeigen, und sich sowohl in Blut, Liquor und chronischen Hirnläsionen von MS Patienten zeigen.

**Ziele:** Untersuchung, ob Ocrelizumab B-Zell spezifisch wirkt, das heißt nur CD20+ B-Zellen depletiert werden, oder auch andere Immunzellsubpopulationen (z. B. CD20+ T-Zellen) durch Ocrelizumab beeinflusst werden.

**Fragestellung:** Wie wirkt sich die Gabe des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Ocrelizumab auf verschiedene Immunzellsubpopulationen in Patienten mit Multipler Sklerose aus?

**Methoden:** Blut von 21 Patienten mit MS wurde vor der ersten Gabe von Ocrelizumab (300mg) und zwei Wochen später unmittelbar vor der zweiten Gabe von Ocrelizumab abgenommen und mittels FACS unter anderem auf die Marker CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20 und CD56 untersucht.

**Ergebnisse:** Zwei Wochen nach der Erstgabe von 300mg Ocrelizumab zeigte sich eine signifikante Abnahme der Gesamt-Lymphozytenzahl im Blut der MS Patienten (vor Ocrelizumab: 1628 + 103,0/ $\mu$ l (Mittelwert + Standardfehler); nach Ocrelizumab: 1398 +/- 89,2/ $\mu$ l). Nach der Erstgabe von Ocrelizumab kam es zu einer effektiven Depletion aller CD20-positiven Zellen von 224,9 +/- 24,6 CD20+ Zellen/ $\mu$ l vor Therapie auf 0,57 +/- 0,18 CD20+ Zellen/ $\mu$ l zwei Wochen nach Therapie. Im Blut aller MS-Patienten fanden sich vor erster Gabe von Ocrelizumab CD20-positive T-Zellen (2,4 +/- 0,36 % (Mittelwert + Standardfehler) aller CD45+ Lymphozyten). CD20-exprimierende T-Zellen umfassten 18,4 +/- 2,3 % aller CD20+ Zellen, das heißt nahezu jede fünfte Zelle, welche durch den anti-CD20 Antikörper Ocrelizumab erfasst wird, ist eine T-Zelle. Die Gesamtzahl der CD3+ T-Zellen zeigte keine Veränderung nach Ocrelizumab (vor Ocrelizumab: 1159,0 +/- 73,4/ $\mu$ l; 2 Wochen nach Ocrelizumab: 1146 +/- 76,5/ $\mu$ l). Interessanterweise zeigte sich unter Ocrelizumab eine Abnahme der Anzahl CD56+CD3- NK-Zellen (vor Ocrelizumab: 220,6 +/- 27,1/ $\mu$ l; 2 Wochen nach Ocrelizumab: 182,8 +/- 19,8/ $\mu$ l).

**Schlussfolgerungen:** Ocrelizumab ist keine B-Zell spezifische Therapie sondern wirkt unter anderem auch auf CD20-exprimierende T-Zellen, welche einen substantiellen Anteil aller CD20+ Zellen ausmachen. Da diese CD20+ T-Zellen eine stark aktivierte, pro-inflammatorische Zellpopulation darstellen, kann man spekulieren, ob die klinische Effektivität von Ocrelizumab auch auf der Depletion dieser Zellen beruht.

P 626

**Aus der MS-Ambulanz der Universitätsmedizin Essen: „Real World“-Erfahrung mit oralem Cladribin**Refik Pul<sup>1</sup>, Jana Hackert<sup>1</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Rebeca Rogall<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Neurologische Klinik, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Seit September 2017 steht mit dem oralen Cladribin eine neue Therapieoption zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung. Als Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins führt es aufgrund einer erhöhten, intrazellulären Phosphorylierungsrate in Lymphozyten zu einer nahezu selektiven Apoptose dieser Zellen. Durch die Zulassungsstudie Clarity konnte belegt werden, dass Cladribin (3,5mg/kg KG) die jährliche Schubrate um 57,6 % das Auftreten einer über mindestens drei Monate währenden Behinderung um 33 % und das Auftreten neuer bzw. kontrastmittelanreichernder Läsionen um ca.73 bzw. 86 % gegenüber einer Behandlung mit Plazebo senken kann. „Real World“-Daten bzw. Erfahrungen wurden bisher nicht veröffentlicht.

**Ziele und Fragestellung:** Das Ziel dieser Studie war die Erfassung von klinischen und Sicherheitsdaten von MS-Patienten, die mit oralem Cladribin therapiert werden.

**Methoden:** Folgende klinische Daten wurden erfasst: Expanded Disability Status Scale alle 3 Monate, die Schubrate vor und während der Behandlung mit oralem Cladribin sowie alle Nebenwirkungen, die unter dieser Therapie aufgetreten sind. Bei einem Großteil der Patienten wurden monatliche Blutentnahmen durchgeführt und der zelluläre Immunstatus erhoben, um die Vorgänge der Depletion mit den klinischen Daten zu korrelieren. Vor Einleitung der Therapie erfolgte eine MRT des Schädels. Im Abstand von 6 Monaten erfolgten dann MRT-Verlaufsuntersuchungen.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Die Daten von 52 Patienten wurden ausgewertet. 76 % der Patienten waren Frauen. Das mittlere Alter der Kohorte betrug  $39 \pm 11$  Jahre. 76 % der Patienten hatten zwei oder mehr Vortherapien. Die ersten Ergebnisse der vorliegenden Kohorte zeigten, dass orales Cladribin die Lymphozyten im Mittel um 44 % depletiert. Die maximale Depletion betrug 82 %. Bei 53 % der Patienten trat unter der Depletion keine Lymphopenie ( $< 1000$  Lymphozyten pro  $\mu\text{L}$ ) auf. Eine Grad 4-Lymphopenie trat bisher nicht auf (Grad 1: 16,2 %, Grad 2: 17,8 %, Grad 3:3,6 %). Die Behandlung führte zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate um ca. 78 %. Hinsichtlich neuer T2-Läsionen konnten wir in den Verlaufs-MRTs keine signifikante Veränderung feststellen. Die häufigste Nebenwirkung war die zeitlich mit der Einnahme auftretende Fatigue mit 18 %. Herpes Zoster trat in 3 % und simplex in 6 % der Fälle auf. Die vorliegende Kohorte soll die klinischen Erfahrungen mit Cladribin in der „Real World“ mit zahlreichen Vortherapien vermitteln.

## Multiple Sklerose II

P 45

### PatientConcept-MS-Tagebuch – Therapieoptimierung und Patient Reported Outcome

Lukas Cepek<sup>1</sup>, Martin Mayr<sup>2</sup>, Stefan Ringbauer<sup>2</sup>, Michael Lang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>NeuroSys, Ulm, Deutschland

Chronisch erkrankte Menschen bedürfen einer dauerhaften und kontinuierlichen medizinischen Versorgung. Eine für den Arzt ständig verfügbare, vollständige und unverfälschte Datenbasis ermöglicht nicht nur die Optimierung der Therapie, sondern auch die Evaluation von Patient Reported Outcome (PRO).

Das CE-zertifizierte System PatientConcept ([www.patientconcept.app](http://www.patientconcept.app)) bietet die Möglichkeit zur Führung solcher Patienten. Mit Blick auf den Datenschutz sind identifizierende Daten von medizinischen Daten streng getrennt und nur in der Arztpraxis ist es möglich, die nach deutschem Datenschutzrecht gespeicherten Daten einer Person zuzuordnen. Auf dem Server sind die Daten lediglich mit einer nicht rückführbaren ID versehen gespeichert. Weitergehend zeichnet sich das System dadurch aus, dass durch eine kontinuierliche Synchronisation der Patientendaten auf der App des Patienten und dem Backend des Arztes beispielsweise Eintragungen in einem MS-Tagebuch dem Arzt ständig zur Verfügung stehen.

In der PatientConcept-App dokumentieren die Patienten die klinische Erstmanifestation ihrer Erkrankung, das Datum der Diagnosestellung, die Therapie- und Krankheits-Historie bzw. die Krankheitsschübe. Gleichzeitig werden sie (automatisch und in regelmäßigen Abständen) aufgefordert, einen „patient-reported“ EDSS (mit einer strukturierten Abfrage von Wegstrecke, Kraft und Feinmotorik, Koordination, Hirnnervenstatus, Sensibilität, Blasen-Darm-Funktion, Sehvermögen und Kognition) zu bearbeiten und ebenso Fragen zu Lebensqualität und Fatigue zu beantworten.

Diese Daten stehen dem behandelnden Arzt nicht nur in der ärztlichen Konsultation zur Verfügung sondern werden auf dem Backend auch automatisch prozessiert. Schübe bewirken eine Warn-Mail für die MS Nurse, ebenso wie die Nichtbearbeitung des Tagebuches.

Mit der Verfügbarkeit relevanter Behandlungsdaten auf einen Blick wird der zeitliche Aufwand während einer Sprechstunde optimiert. Gleichzeitig ermöglicht PatientConcept die Erfassung von PRO's kontinuierlich und außerhalb der regulären Sprechstunde.

In strukturschwachen Regionen ermöglicht das System die Konsultation eines Spezialisten zusätzlich zum behandelnden Zentrum, in dem dieser die Möglichkeit bekommt, die zusammengefassten Daten im Backend zu beurteilen.

In der Gesamtschau wird ein neuer telemedizinischer Ansatz präsentiert, der eine Chance zur Verbesserung der Versorgungs- und Behandlungsqualität, zur Überbrückung räumlicher und zeitlicher Distanz sowie zur Steigerung der Effizienz therapeutischer Maßnahmen bietet.

P 57

### Halbautomatisierter Algorithmus zur In-vivo-Analyse von Mikroglia in der Retina mittels konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie (cSLO) bei experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE)

Moritz Frenger<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>, Christina Hecker<sup>1</sup>, Michael Dietrich<sup>1</sup>, Andrea Issberner<sup>1</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Multiple Sklerose (MS), als die am weitesten verbreiteste entzündlich-demyelinisierende Autoimmunkrankheit in westlichen Ländern, führt über eine Kaskade von Infiltration autoimmuner Immunzellen über die Blut-Hirn-Schranke, konsekutiver Demyelinisierung und axonaler Schädigung zum Untergang von Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS). Im Rahmen dieser Schädigung kommt es zur Aktivierung und Infiltration von residenten Immunzellen, der Mikroglia, wobei die Rolle dieser Zellen bisher nicht ausreichend geklärt ist.

In ca. 30 % beginnt eine MS-Erkrankung mit dem klinischen Zeichen einer Opticus-Neuritis (ON), bei der sich mittels

optischer Kohärenztomographie (OCT) Neurodegeneration in der Retina nicht-invasiv untersuchen lässt. Im Tiermodell der MS, der EAE, lassen sich in einigen Mausstämmen sehr hohe ON-Raten erreichen, sodass Studien zu den relevanten pathophysiologischen Mechanismen in der Retina möglich werden.

**Ziele:** Das Ziel der Arbeit ist es einerseits, den typischen Verlauf von Mikroglia-Aktivierung und -Invasion zu charakterisieren, wie er in der konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO) in vivo darstellbar ist. Andererseits soll ein halbautomatischer Algorithmus etabliert werden, der die quantitative und qualitative Analyse von cSLO-Bildern erlaubt.

**Fragestellung:** Wie verläuft die typische Mikroglia-Aktivierung/Invasion bei Sham-, EAE- und unbehandelten Mäusen? Wie kann halbautomatisch erfasst werden, wie stark definierte Parameter in einem cSLO-Bild ausgeprägt sind (quantitativ) und ob in demselben eine experimentelle Autoimmunencephalitis Opticus-Neuritis (EAE-ON) vorliegt (qualitativ)?

**Methoden:** Die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Fragment (MOG<sub>35-55</sub>) induzierte EAE dient als Tiermodell für MS und Opticus-Neuritis bei CX3-Chemokin-Rezeptor1-grün-fluoreszierendes-Protein(CX3-CR1-GFP)-Mäusen mit C57BL/6-Hintergrund (Gruppe 1), deren Mikrogliazellen grün fluoreszieren. Als Kontrollgruppe für die EAE dienen Mäuse derselben transgenen Linie, denen kein MOG<sub>35-55</sub>, dafür aber ebenso wie den EAE-Tieren Pertussis toxin und Freundesches Adjuvanz (Sham) verabreicht wird (Gruppe 2). Als dritte Gruppe werden unbehandelte CX3-CR1-GFP-Mäuse verwendet. Die mikrogliale Aktivierung und Invasion in die Retinae der drei Gruppen wird über 12 Wochen mittels Spectral Domain Optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) evaluiert, wobei GFP positive Zellen in vivo mittels cSLO detektiert werden. Diese cSLO Bilder werden anschließend anhand eines halbautomatischen Algorithmus auf Basis von ImageJ ausgewertet und dabei ein Aktivierungsscore etabliert, der es erlaubt, zu entscheiden, ob bei dem vorliegenden Bild eine ON vorliegt.

**Ergebnisse:** Vor allem die Veränderung der Summe der durch Mikroglia eingenommenen Fläche auf Mäuseretinae ist als Parameter für die halbautomatische Auswertung mithilfe ImageJ besonders geeignet, um den Verlauf einer ON in der cSLO zu beurteilen. Der auf Grundlage dieses Parameters erstellte mikrogliale Aktivierungsscore zeigte für alle drei Gruppen einen Anstieg von der Baseline bis zum Zeitpunkt von 12 Wochen. Der relative Anstieg des Aktivierungsscores fiel erwartungsgemäß in der EAE-Gruppe am stärksten, in der Sham-Gruppe am zweitstärksten und in der Naturgruppe am schwächsten aus. Anhand des Aktivierungsscores ist es möglich, zu entscheiden, ob auf einem cSLO-Bild eine ON vorliegt.

**Schlussfolgerungen:** EAE-, Sham- und unbehandelten CX3-CR1-GFP-Mäuse zeigen einen für die jeweilige Gruppe spezifischen Verlauf mikroglialer Aktivierung/Invasion in der cSLO, der somit für experimentelle Manipulation in der MS-Tierforschung verfügbar ist.

P 78

## Genetische Risikovarianten für Multiple Sklerose beeinflussen die Regulation der RNA-Prozessierung

Michael Hecker<sup>1</sup>, Elena Putscher<sup>1</sup>, Nina Boxberger<sup>1</sup>, Brit Fitzner<sup>1</sup>, Uwe K. Zettl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie und Poliklinik, Sektion Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Über 200 genetische Varianten sind mit einem erhöhten Risiko, an Multipler Sklerose (MS) zu erkranken, assoziiert. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind bislang wenig verstanden. Einige MS-assoziierte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) gehen mit der veränderten Expression benachbarter Gene einher. Der Genotyp solcher SNPs kann auch Auswirkungen auf das Spleißen von Gentranskripten und die Prozessierung von microRNAs haben.

**Ziele:** In dieser Studie wollten wir erforschen, inwieweit MS-Risikovarianten die Prozessierung von RNAs beeinflussen. Dadurch können Rückschlüsse auf die Wechselwirkungen von regulatorischen Sequenzelementen und RNA-bindenden Proteinen gewonnen werden.

**Fragestellung:** Wir haben untersucht, ob es Hinweise dafür gibt, dass MS-assoziierte SNPs die Expression von microRNAs und das alternative Spleißen von mRNAs modulieren.

**Methoden:** Mit Hilfe der Ensembl-Datenbank (Release 93) wurden proteinkodierende Gene und microRNA-Vorläufersequenzen ermittelt, die in der Nähe von SNPs liegen, die für MS prädisponieren. MicroRNAs, deren Expression von SNPs abhängt, wurden Publikationen zum Geuvadis-Projekt und zur Framingham-Herz-Studie entnommen. In der GEO-Datenbank hinterlegte Affymetrix HTA 2.0 Microarray-Datensätze zu Blutzellen von Gesunden (n=208) und MS-Patienten (n=100) wurden miteinander verglichen, um differentielle Spleißereignisse zu identifizieren. Dafür wurde in der Software Transcriptome Analysis Console (TAC) der EventPointer-Algorithmus verwendet und ein Signifikanzniveau von 1,0E-10 gefordert.

**Ergebnisse:** Im Abstand von weniger als 100 kb zu MS-assoziierten SNPs werden 57 microRNA-Vorläufer und 724 mRNAs kodiert. Für die reifen microRNAs hsa-miR-196b-5p, hsa-miR-3188 und hsa-miR-4423-5p ist eine Genotyp-abhängige Expression beschrieben worden. Durch die Microarray-Analyse von MS-Patienten und Kontrollen konnte für 36 proteinkodierende Gene (u. a. CLEC16A, IFNAR1, MAPK3, NCAPH2 und TNFRSF14) eine differentielle Expression von Transkriptisoformen aufgrund von alternativen Spleißvorgängen ermittelt werden.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse legen nahe, dass genetische Varianten aus MS-Risikoloci eine veränderte Prozessierung von RNA-Transkripten bewirken. Die nähere Erforschung der hierfür relevanten RNA-Protein-Interaktionen ist nötig, um die pathophysiologischen Prozesse der MS auf molekularer Ebene besser zu verstehen.

P 312

## Polypharmazie bei Patienten mit Multipler Sklerose: eine geschlechtsspezifische Analyse

Niklas Frahm<sup>1</sup>, Michael Hecker<sup>1</sup>, Uwe K. Zettl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Rostock, Neurologie, Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland

**Hintergrund:** Frauen sind von Multipler Sklerose (MS) dreimal häufiger betroffen als Männer. Komplexe medikamentöse Therapien bis hin zur Polypharmazie (Applikation von  $\geq 5$  Medikamenten) können, bedingt durch den chronischen und symptomatisch-variablen Charakter der Erkrankung, im klinischen Alltag ein häufiges Szenario sein.

**Ziele:** Primäres Ziel dieser Studie war einerseits die geschlechtsspezifische Evaluierung der Häufigkeit von Polypharmazie bei MS-Patienten und andererseits die Analyse von Faktoren, die mit Polypharmazie assoziiert sind. Sekundäres Ziel war die Erfassung des individuellen Medikationsspektrums von MS-Patienten zur Identifizierung geschlechtsspezifischer Medikationsunterschiede.

**Fragestellung:** Gibt es hinsichtlich der Häufigkeit von Polypharmazie geschlechtsspezifische Unterschiede bei MS-Patienten? Sind bei Frauen andere soziodemografische und klinisch-neurologische Faktoren sowie ein anderes Medikationsspektrum mit Polypharmazie assoziiert als bei Männern?

**Methoden:** Klinisch-neurologische (wie Krankheitsdauer, Verlaufsform, EDSS, Komorbiditäten), soziodemografische (wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildungsstand) und pharmakologische Daten (wie Dauermedikation, Bedarfsmedikamente) wurden durch eine klinische Untersuchung, ein strukturiertes Patienteninterview und eine Analyse der Patientenakten erhoben. Anschließend erfolgte die Datenanalyse bezüglich des Medikationsspektrums, Polypharmazie und der soziodemografischen und klinisch-neurologischen Variablen mittels statistischer Tests, univariatem allgemeinen linearen Modell und binär logistischer Regression.

**Ergebnisse:** Das Geschlechterverhältnis in der Studienkohorte lag mit 2,5:1 zugunsten der Frauen.

Die Anteile der Polypharmaziepatienten bei Frauen und Männern unterschieden sich nicht signifikant (56,0 % vs. 58,0 %;  $p=0,799$ ). Mit Polypharmazie waren bei beiden Geschlechtern höheres Alter, höhere Behinderungsgrade, Komorbiditäten und eine stationäre Behandlung signifikant assoziiert ( $p \leq 0,013$ ). Ein niedriger Bildungsstand wurde in unserer Kohorte nur bei Frauen als Prädiktor für Polypharmazie identifiziert.

Hinsichtlich der Medikation waren die am häufigsten verwendeten Substanzen bei beiden Geschlechtern mit über 90 % die Disease-Modifying Drugs. Bei männlichen MS-Patienten folgten darauf Gastrointestinaltherapeutika (45,5 %), Thromboseprophylaktika (45,5 %), Osteoporosetherapeutika (37,5 %) und Spasmolytika (31,8 %). Bei Frauen ergab sich eine ähnliche Reihenfolge, wobei Nahrungsergänzungsmittel mit 33,9 % auf die Osteoporosetherapeutika folgten. Zusätzlich nahmen Frauen signifikant häufiger Schilddrüsentherapeutika ( $p < 0,001$ ) und Kontrazeptiva ( $p < 0,001$ ) ein, wohingegen Fampridin ( $p = 0,021$ ) und Spasmolytika ( $p = 0,010$ ) signifikant häufiger von Männern eingenommen wurden. Außerdem war der altersbedingte Anstieg des Medikamentengebrauchs bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern ( $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** Polypharmazie ist bei MS sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein relevantes Problem. Besonders bei Patienten mit höherem Behinderungsgrad und bei Patienten mit Komorbiditäten stellt Polypharmazie ein großes praktisches Problem im klinischen Alltag dar. Im nächsten Schritt ist eine Longitudinalstudie geplant.

P 332

### Gestörtes Ca<sup>2+</sup>-Signalverhalten zwischen B-Zellen und regulatorischen T-Zellen: ein wichtiger Schritt Richtung Aufklärung der fehlerhaften peripheren B-Zell-Immuntoleranz bei Multipler Sklerose?

Cornelia Würthwein<sup>1</sup>, Jürgen Haas<sup>1</sup>, Alexander Schwarz<sup>1</sup>, Sven Jarius<sup>1</sup>, Brigitte Wildemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, AG Molekulare Neuroimmunologie, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** B-Zellen rücken in der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) immer stärker in den Fokus. Es gibt Hinweise, dass eine gestörte periphere B-Zell-Toleranz bei MS Patienten zu einer Akkumulation pathogener B-Zellen im zentralen Nervensystem führt. Dieser Effekt ist möglicherweise vermittelt durch eine fehlerhafte Kontrolle der B-Zell-Aktivität durch regulatorische T-Zellen (Treg). Für diese Studie wurde als frühes Signal der Lymphozyten-Aktivierungskaskade die Visualisierung intrazellulärer Calcium (Ca<sup>2+</sup>)-Fluktuationen gemessen. Wir konnten in diesem Zusammenhang bereits nachweisen, dass die Modulation des Ca<sup>2+</sup>-Signals in der benachbarten Zielzelle einen Schlüsselmechanismus des mit MS-assoziierten Treg-Hemmefektes gegenüber konventionellen CD4<sup>+</sup> T-Zellen (Tcon) darstellt. Derzeit ist unklar, ob B-Zellen direkte Ziele von Treg Zellen darstellen.

**Ziele/Fragestellung/Methoden:** Wir untersuchten mittels eines etablierten Live-Cell-Imaging-Systems, ob Treg Zellen bei Kontakt mit B-Zellen deren Ca<sup>2+</sup>-Oszillationen modulieren. Weiter untersuchten wir, ob gegebenenfalls nachgeschaltete Ca<sup>2+</sup>-abhängige Signalwege beeinflusst werden und ob die B-Zell-Treg-Interaktion bei MS gestört ist.

**Ergebnisse:** Wir konnten distinkte Ca<sup>2+</sup>-Signalmuster in B-Zellen sowie in CD27<sup>+</sup> Memory und CD27<sup>-</sup> naiven B-Zell-Subtypen nachweisen. Wir konnten weiter zeigen, dass die Anwesenheit von Treg Zellen zu einer Beeinflussung sowohl des Ca<sup>2+</sup>-Signalmusters als auch der Stärke des Ca<sup>2+</sup>-Einstroms in benachbarten B-Zellen führt. Schließlich fanden wir erste Hinweise darauf, dass sich die Beeinflussung von B-Zellen durch die Anwesenheit von Treg Zellen zwischen gesunden Probanden und MS-Patienten unterscheidet.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Studie liefert neue Informationen zur generellen Charakterisierung des Ca<sup>2+</sup>-Signalhaltens humaner B-Zellen sowie zur Interaktion von Treg Zellen mit B-Zellen, die möglicherweise bei MS pathologisch verändert ist.

P 336

### Oligoklonale Banden bleiben ein wichtiger Biomarker neben der Bestimmung der Kappafreien Leichtketten bei der Diagnose einer Multiplen Sklerose

Felix Konen<sup>1</sup>, Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Konstantin Jendretzky<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>2</sup>, Torsten Witte<sup>3</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Multiple Sklerose, eine zumeist schubförmig verlaufende, chronisch autoimmunologische Erkrankung des Zentralen Nervensystems, ist durch entzündliche Veränderungen in verschiedenen Bereichen des Gehirns und Rückenmarks und zu unterschiedlichen Zeiten gekennzeichnet. Nach der letzten Überarbeitung der McDonald-Kriterien 2017 kann der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor das Kriterium der zeitlichen Komponente der Multiplen Sklerose erfüllen. Die Bestimmung der Kappa freien Leichtketten, einem Bestandteil der Immunglobuline, hat sich in den letzten Jahren als mögliche kostengünstigere und schneller verfügbare Alternative gezeigt.

**Ziele:** Mit dieser Arbeit sollen Kappa freie Leichtketten gegenüber oligoklonalen Banden bei der Diagnose der Multiplen Sklerose nach McDonald-Kriterien von 2017 verglichen werden.

**Fragestellung:** Es soll untersucht werden ob sich Kappa freie Leichtketten als Alternative zu oligoklonalen Banden eignen.

**Methoden:** In dieser Studie wurden 149 Patienten, die sich erstmals mit einem klinischen Ereignis vereinbar mit einem Schub in der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover von 2010 bis 2015 vorstellten, eingeschlossen. Ein Kappa freie Leichtketten Index >5.9 wurde als positiv gewertet.

**Ergebnisse:** Die Diagnose einer Multiplen Sklerose gemäß der McDonald Kriterien von 2017 konnte bei 83 Patienten bereits initial gestellt werden. Von diesen Patienten hatten 99 % oligoklonale Banden und 95 % einen erhöhten Kappa freie Leichtketten Index. Von den 25 Patienten, bei denen im Verlauf eine Multiple Sklerose diagnostiziert werden konnte, zeigten sich bei 80 % oligoklonale Banden wohingegen bei 72 % der Kappa freie Leichtketten Index erhöht war. Von den 41 Patienten, bei denen im Verlauf keine Multiple Sklerose festgestellt werden konnte, hatten 27 % oligoklonale Banden aber nur 17 % einen erhöhten Kappa freie Leichtketten Index.

**Schlussfolgerungen:** Die Bestimmung von Kappa freien Leichtketten ist aufgrund der präanalytischen Vorteile ein vielversprechender Ansatz zum Nachweis einer Immunglobulinproduktion im Zentralen Nervensystem. Dennoch sind oligoklonale Banden aufgrund der höheren Prävalenz bei Multipler Sklerose ein wichtiger Marker. Die Kombination von oligoklonalen Banden und der Bestimmung von Kappa freien Leichtketten könnte sich daher zukünftig als sinnvoll erweisen.

P 338

### **Korrelation zwischen Höhe der intrathekalen IgG-Synthese und klinischen Charakteristika bei Patienten mit Multipler Sklerose und klinisch isoliertem Syndrom**

Konstantin Jendretzky<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Felix Konen<sup>1</sup>, Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische autoimmun-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und ist die häufigste neurologische Erkrankung, welche bereits im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung führen kann. Das klinisch isolierte Syndrom (CIS) stellt die erste klinische Manifestation einer potentiellen MS dar. Der Krankheitsverlauf ist bei MS und CIS interindividuell sehr heterogen, sodass reliable Biomarker benötigt werden, mit deren Hilfe der weitere Verlauf genauer vorhergesagt werden kann und welche auch die Wahl der krankheitsmodifizierenden Therapie erleichtern. Es existieren widersprüchliche Daten zur Bedeutung der intrathekalen IgG-Synthese für den Krankheitsverlauf der MS.

**Ziele:** Das Ziel dieser Arbeit war, die intrathekale IgG Synthese mit Geschlecht, Alter, Manifestationsform und anderen klinischen und paraklinischen Parametern zu korrelieren.

**Fragestellung:** Lassen sich über die Höhe der intrathekalen IgG-Synthese Aussagen zur Krankheitsmanifestation der MS treffen?

**Methoden:** Es wurden retrospektiv die Daten aller Patienten mit stationärer Aufnahme zur erstmaligen Abklärung einer möglichen MS zwischen 2010 und 2017 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnte eine Kohorte von 488 Patienten erhoben werden. 319 Patienten mit der Diagnose MS, 169 mit CIS. Insgesamt hatten 210 Patienten (43,8 %) eine intrathekale IgG-Synthese, davon 20 Patienten mit der Diagnose CIS (Mittelwert der intrathekalen IgG Synthese: 3,6 %) und 190 mit der Diagnose MS (Mittelwert der intrathekalen IgG Synthese: 21,3 %).

Bei einer Aufteilung in klinische Erstmanifestationsformen der Erkrankung zeigten sich weitere Unterschiede hinsichtlich der intrathekalen IgG Synthese innerhalb der gebildeten Subgruppen. Patienten mit einer Optikusneuritis als Erstmanifestation zeigten im Mittel eine IgG Synthese von 9,4 %. Demgegenüber lag die IgG-Synthese bei zerebraler Manifestation durchschnittlich bei 22,5 % bei infratentorieller Manifestation bei 25 %, bei Myelitis als Erstmanifestation bei 20,8 % und 19,8 % bei Patienten mit polysymptomatischer Manifestation. In der ANOVA-Analyse der verschiedenen Gruppen zeigte sich die durchschnittliche Höhe der IgG-Synthese der Optikusneuritis Gruppe im Vergleich zu den anderen Manifestationsformen signifikant niedriger.

**Schlussfolgerungen:** Die Auswertung der Daten macht deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen der intrathekalen IgG Synthese und der Diagnose eines CIS oder einer MS besteht. Die Höhe der IgG Synthese hängt auch von der Manifestationsart der Erkrankung ab.

P 432

## Korrelation neuropsychologischer Testverfahren mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFLT), gemessen mit optischer Kohärenztomographie

Johanna Girbardt<sup>1,2</sup>, Tobias Elze<sup>1,3</sup>, Tobias Luck<sup>4,5</sup>, Jana Kynast<sup>1,6</sup>, Francisca S. Rodriguez<sup>1,4</sup>, A. Veronica Witte<sup>1,6</sup>, Mengyu Wang<sup>3</sup>, Christoph Engel<sup>1,2</sup>, Markus Loeffler<sup>1,2</sup>, Arno Villringer<sup>6,7</sup>, Steffi G. Riedel-Heller<sup>1,4</sup>, Matthias L. Schroeter<sup>6,7</sup>, Franziska G. Rauscher<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universität Leipzig, Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE), Leipzig, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig, Deutschland; <sup>3</sup>Harvard Medical School, Schepens Eye Research Institute, Boston, MA, United States; <sup>4</sup>Leipzig University, Institute of Social Medicine, Occupational Health and Public Health (ISAP), Leipzig, Deutschland; <sup>5</sup>Hochschule Nordhausen – University of Applied Sciences, Institut für Sozialmedizin, Rehabilitationswissenschaften und Versorgungsforschung, Nordhausen, Deutschland; <sup>6</sup>Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Neurologie, Leipzig, Deutschland; <sup>7</sup>Universität Leipzig, Klinik für kognitive Neurologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Die Netzhaut ist Teil des Zentralen Nervensystems. Mit modernen bildgebenden Verfahren können neuronale Veränderungen der Netzhautschichten analysiert werden. Ein Zusammenhang zwischen Degeneration der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFLT) mit Veränderungen des Gedächtnisses konnte bereits in kleinen Probandengruppen gezeigt werden. Korrelationen ausgewählter neurokognitiver Tests zur RNFLT wurden in Populationsstudien untersucht. In Patienten mit Morbus Alzheimer konnte bereits eine Verminderung der globalen RNFLT gezeigt werden. Klinische Relevanz besteht insbesondere in der Verbesserung von Früherkennung demenzieller Vorstufen.

**Ziele:** Detaillierte empirische Untersuchung von Zusammenhängen der RNFLT mit verschiedenen neurokognitiven Testverfahren anhand einer großen populationsbasierten Stichprobe.

**Methoden:** Im Rahmen der populationsbasierten LIFE-Adult Studie (Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen) erfolgte die Messung der zirkumpapillären RNFLT mittels Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie (Heidelberg Engineering, Heidelberg). RNFLT wurde für Probanden mit zuverlässigen Messwerten ( $\geq 50$  B-scan Wiederholungen, Qualität  $\geq 20$  dB,  $\leq 5\%$  fehlende A-scans) und ohne klinische Augenpathologie ausgewertet.

Der Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion und RNFLT wurde für sechs Sektoren untersucht: temporal (T), temporal superior (TS), temporal inferior (TI), nasal (N), nasal superior (NS), nasal inferior (NI), zum Vergleich mit anderen Studien wird der globale (G) Mittelwert angegeben. Verschiedene neuropsychologische Fragebögen wurden analysiert:

Einzeltests aus der deutschsprachigen Version der CERAD Neuropsychologischen Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), Trail Making Test, Stroop-Test, Reading the Mind in the Eyes-Test und Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B. Hierbei wurde die kognitive Funktion mittels CERAD Boston Naming Test und CERAD Phonematische Flüssigkeit nur bei Personen über Alter 60 Jahre untersucht.

**Ergebnisse:** 5646 Augen von 5646 Probanden wurden ausgewertet. Nach Korrektur für multiple Vergleiche ( $p < 0.01$ ): Für die CERAD Testbatterie war Verbale Flüssigkeit Tiere (T,Ts), Wortliste Abrufen (G,T,Ts,TI), Wortliste lernen (G,T,Ts,TI,NS) statistisch signifikant korreliert mit RNFLT. Desweiteren gab es eine Korrelation von RNFLT mit dem Trail Making Test TMT-A und TMT-B (G,T,Ts,TI). Der Stroop-neutrale und Stroop-inkongruente Bedingung (G,T,Ts,TI,NS) und der Wortschatztest (T,N,NS,NI) zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation mit RNFLT. Der Reading the Mind in the Eyes-Test und einige CERAD Kategorien (Mini Mental Status Test (MMSE), Boston Naming Test, Figures Abzeichnen, Figures Abrufen, Phonematische Flüssigkeit, Wortliste Wiedererkennen) korrelierten nicht.

Nach Adjustierung für Alter waren folgende Zusammenhänge verbleibend: TMT-A (G,Ts,TI), TMT-B (G), Stroop-inkongruente Bedingung (NS), Wortschatztest (T).

**Diskussion:** In LIFE-Adult war die kognitive Funktion mittels CERAD Wortliste lernen, Trail Making Test, Stroop Test und Wortschatztest mit RNFLT korreliert. Im Vergleich zeigten Probanden der Rotterdam Studie mit einer dünneren RNFLT ein erhöhtes Risiko innerhalb von wenigen Jahren eine Demenz zu entwickeln; desweiteren wurde ein Zusammenhang von MMSE sowie Stroop-Test etabliert.

Die Erasmus Rucphen Family Studie fand einen Zusammenhang von dickerer RNFLT mit besserer kognitiver Funktion besonders bei Probanden unter 40 Jahren; die RNFLT korrelierte mit TMT-B. In der Three-City-Alienor Studie wurde gezeigt, dass eine dickere RNFLT mit einer besseren kognitiven Entwicklung im „freien Abrufen“ und „Abrufen mit Hilfestellung“ des Free and Cued Selective Reminding Tests assoziiert war. Das betraf besonders temporale, superotemporale und inferotemporale Segmente.



**Schlussfolgerungen:** Einzelne neurokognitive Tests korrelieren mit Dickenunterschieden in RNFLT. Übereinstimmend mit Vorstudien ist in der LIFE Adult Studie eine dickere RNFLT mit einer besseren kognitiven Funktion verbunden, Defizite der kognitiven Funktion gingen mit einer signifikanten Reduktion der RNFLT einher.

P 545

## Nebenwirkungen unter Daclizumab-Therapie – eine Kohortenbeschreibung der Universitätsmedizin Essen

Jana Hackert<sup>1</sup>, Andreas Junker<sup>2</sup>, Eva Hadaschik<sup>3</sup>, Wiebke Sondermann<sup>3</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Essen, Institut für Neuropathologie, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Dermatologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Daclizumab (DAC, Zinbryta®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 gegen CD25. Daclizumab wurde in Deutschland im Mai 2016 für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen und im März 2018 nach dem Auftreten eines tödlich verlaufenden Lebersversagens und schweren Verläufen einer Enzephalitis mit drei Todesfällen vom Markt genommen. Darüber hinaus wurden weitere, weniger fatal verlaufende Nebenwirkungen beschrieben. Pathophysiologisch wurde bisher eine Überaktivität von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) als Ursache der Nebenwirkungen diskutiert.

**Ziele und Fragestellung:** Ziel dieser Studie ist die Beschreibung unserer Daclizumab-Kohorte, die im Anschluss gewählten Therapieumstellungen und die von uns dabei beobachteten Komplikationen. Immunhistochemische Untersuchungen der Haut sollen darüber Auskunft geben, ob diese Infiltrate sich tatsächlich aus NK-Zellen zusammensetzen. Durch immunhistochemische Untersuchungen des Gehirns erhoffen wir uns einen Einblick in die Zusammensetzung der MS-Läsionen unter einer Daclizumab-Therapie im Vergleich zu einem anderen MS-Kontrollhirn zu gewinnen.

**Methoden:** Es wurden alle mit Daclizumab behandelten Patienten der Multiple Sklerose-Ambulanz der Universitätsmedizin Essen herausgesucht. Retrospektiv wurden die im Rahmen der regelmäßigen Routineuntersuchungen dokumentierten Daten hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen erfasst und alle relevanten Informationen, wie Art der Nebenwirkung, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer, Verlauf, Therapien und Outcome festgehalten. Neben der retrospektiven Datenanalyse wurden Hautbiopsien und Hirngewebe auf NK-Zellen untersucht.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** 32 Patienten wurden mit Daclizumab behandelt. Das mittlere und mediane Alter betrug  $46 \pm 11$  Jahre bzw.  $46,5 \pm 9,6$  Jahre. 22 der Patienten waren Frauen. Bei 27 der Patienten handelte es sich um eine Umstellung von einer anderen MS-Therapie (Avonex®, Plegridy®, Copaxone®, Aubagio®, Tecfidera®, Gilenya®, Tysabri®). Lediglich 5 der Patienten wurden als Therapienaive auf Daclizumab eingestellt. Die mittlere Therapiedauer mit Daclizumab betrug  $8 \pm 3,4$  Monate. Bei 12 Patienten traten im Verlauf Hautreaktionen auf, von denen sechs so schwerwiegend waren, dass sie in der Dermatologie untersucht und behandelt werden mussten. Das Spektrum der Hautreaktionen verlief von passageren Hautrötungen bis hin zu Mischbildern von persistierenden, schwer behandelbaren Follikulitiden und Papeln. Nach der Umstellung auf ein anderes MS-Medikament bildeten sich die Hauteffloreszenzen zurück mit Ausnahme von Patienten, die auf Fingolimod umgesetzt wurden. Unter Fingolimod verstärkten sich die Hautnebenwirkungen dramatisch oder traten erstmals auf.

Bei zwei Patienten wurden Hautbiopsien entnommen, um die zelluläre Zusammensetzung subkutan zu analysieren. Bei 25 % der Patienten traten unter der Therapie mit Daclizumab erhöhte Leberwerte auf. Eine Patientin starb an den Folgen eines akuten Lebersversagens. Die Hirnbiopsie offenbarte zahlreiche aktivierte Zellen in den MS-Läsionen, die von üblichen MS-Läsionen abweichen. In der Kohorte fielen bei einigen Patienten persistierend erhöhte Entzündungswerte auf. Ein Patient erlitt eine entzündliche Zyste im Kieferwinkel, die antibiotisch behandelt werden musste und ein anderer Patient litt 4 Wochen lang bis zum Absetzen von Daclizumab unter geschwollenen zervikalen Lymphknoten.

Aus den vorgenommenen Umstellungen nach Daclizumab fällt auf, dass Fingolimod die immunologischen Prozesse, die zu den Hautreaktionen geführt haben, verstärken oder selber als Auslöser dienen könnte. Die Nebenwirkungen sind wahrscheinlich Folge einer starken T-Zellaktivierung.

P 551

## Impact of ocrelizumab-induced BAFF on reappearing B cells in multiple sclerosis

Sinah Engel<sup>1</sup>, Felix Luessi<sup>1</sup>, Johannes Himbert<sup>1</sup>, Katrin Pape<sup>1</sup>, Timo Uphaus<sup>1</sup>, Stefan Bittner<sup>1</sup>, Frauke Zipp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

**Background:** The anti-CD20 antibody ocrelizumab, approved for treatment of multiple sclerosis, leads to rapid elimination of B cells from the blood. The extent of B cell depletion and kinetics of their recovery in different immune compartments is largely unknown. We hypothesized that B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is involved in this process.

**Objectives:** To investigate how ocrelizumab treatment influences serum concentrations of BAFF and its implications on the composition and function of reappearing B cells.

**Methods:** In a longitudinal and prospective study, serum samples were obtained from 25 patients with MS before initiating ocrelizumab treatment (baseline) and following 2, 12 and 24 weeks of follow-up. All samples were stored at -80°C until batched analysis of BAFF concentrations by standard enzyme-linked immunosorbent assay. In patients with detectable levels of B cells at week 24, composition of B cells was assessed by flow cytometry.

**Results:** At week 2, serum BAFF levels had increased significantly (as analysed by the Wilcoxon signed-rank test), with a 2.2-fold increase on average, in association with complete depletion of CD20+ B cells. By week 12 after ocrelizumab initiation, serum BAFF levels tended to decrease, and had decreased significantly at week 24 compared to the levels at week 2. In patients with detectable levels of B cells at week 24, the majority of repopulating B cells were CD24+CD38+CD19+ transitional B cells.

**Conclusion:** Ocrelizumab treatment is followed by an early rise in serum BAFF levels, which may result in the transitional B cell component being preferentially repopulated after B cell depletion.

P 581

## Herpes-Enzephalitis als fatale Komplikation einer Behandlung mit Teriflunomid bei einem Patienten mit Multipler Sklerose

Matthias Kaste<sup>1</sup>, Christian Heuschkel<sup>1</sup>, Christian Borchers<sup>1</sup>, Sabrina Zechel<sup>2</sup>, Christine Stadelmann-Nessler<sup>2</sup>, Pawel Kermer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nordwestkrankenhaus Sanderbusch, Neurologie, Sande, Deutschland; <sup>2</sup>UMG Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland

**Hintergrund:** Herpes-Virus-Enzephalitiden stellen seltene, aber häufig schwerwiegend verlaufende Erkrankungen des ZNS dar. Häufig sind ältere oder immuninkompetente Menschen betroffen. Patienten, die aufgrund einer Multiplen Sklerose eine immunmodulatorische Therapie erhalten, gehören somit zu der Gruppe von Menschen mit einem erhöhten Risiko für solche Erkrankungen. In der Literatur finden sich Fälle von Herpes-simplex-Enzephalitiden unter Therapie mit Fingolimod, Natalizumab und kürzlich auch Dimethylfumarat. Wir berichten einen Fall einer fatal verlaufenden Herpes-Enzephalitis bei einem Patienten, der mit Teriflunomid behandelt wurde.

**Methoden:** Wir berichten den Fall eines 44-jährigen Mannes, bei dem im Jahr 1998 die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt wurde. Zum Aufnahmezeitpunkt erfolgte bereits über mehrere Jahre eine immunmodulatorische Behandlung mit Teriflunomid.

Im September 2018 kam es erstmalig zu einem generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfall in dessen Folge der Patient stationär zugewiesen wurde. Im Rahmen des Anfalls kam es zu einer Aspiration mit folgender Pneumonie und respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit. Initial bestand eine Lymphopenie von 520/µl.

Trotz antiinfektiver Behandlung verschlechterte sich der neurologische Zustand des Patienten über die folgenden Tage. In der cerebralen Bildgebung zeigten sich massive Schwellungen bds. frontobasal und temporal. Unter der Annahme einer Herpes-Infektion erfolgte umgehend eine Behandlung mit Aciclovir. Liquorchemisch ließ sich die Annahme mit einem Nachweis von HSV-1 bestätigen. Trotz intensivmedizinischer Behandlung verstarb der Patient 12 Tage nach der initialen Aufnahme in die Klinik. Histopathologisch zeigten sich ausgedehnt Veränderungen passen zu einer Herpes-Enzephalitis.

**Schlussfolgerungen:** Herpes-Encephalitiden stellen seltene, aber lebensbedrohliche Komplikationen immunmodulatorischer Therapien bei Multipler Sklerose dar. Insbesondere bei Patienten die aufgrund der Therapie relevante Lymphopenien aufweisen oder bei denen die Bluthirnschranke für Lymphozyten nicht passierbar ist, sollte die Kombination aus epileptischen Anfällen und akuter neurologischer Verschlechterung in Kombination mit Fieber, dringlich Anlass zur Liquordiagnostik und ggf. Therapieeinleitung geben. Dies ist der erste Fall einer Herpes-Enzephalitis bei einem Patienten, der mit Teriflunomid behandelt wurde.

## Multiple Sklerose III

P 212

### Triamcinolonacetonid (Volon A) ist nach intrathekalen Injektionen im Serum von MS-Patienten nachweisbar und induziert dort einen Abfall der Konzentrationen verschiedener Steroidhormone

Brit Fitzner<sup>1</sup>, Andreas Höflich<sup>2</sup>, Christina Walz<sup>2</sup>, Michael Hecker<sup>1</sup>, Armin Tuchscherer<sup>3</sup>, Julia Brenmoehl<sup>2</sup>, Martin Reincke<sup>4</sup>, Uwe Klaus Zettl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland;

<sup>2</sup>Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN), Institut für Genombiologie, Abteilung Signaltransduktion, Dummerstorf,

Deutschland; <sup>3</sup>Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN), Institut für Genetik und Biometrie, Abteilung Haustiergenetik und Tierzucht, Dummerstorf, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

**Hintergrund:** Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen vor allem das Rückenmark betroffen ist, können u. a. eine Spastik entwickeln. Das führt zu starken Schmerzen und deutlichen Einschränkungen in der Lebensqualität der Patienten. Eine mögliche Behandlung zur Linderung der Spastik ist die zyklische intrathekale Injektion von Triamcinolonacetonid (TCA) im Abstand von ca. 3 Monaten. Bei einigen Patienten kann ein Cushing-Syndrom festgestellt werden, was dafür spricht, dass intrathekal injiziertes TCA in den Blutkreislauf der Patienten gelangen kann.

**Ziele:** Ziel der Untersuchung war der Nachweis von intrathekal verabreichtem TCA im Blut der Patienten. Außerdem wurde der Effekt von TCA auf die Konzentrationen verschiedener endogener Hormone (Mineralo- und Glukokortikoide, Androgene, Progestagene und Estrogene) in Blut und Liquor analysiert.

**Fragestellungen:** Ist TCA im Blut von Patienten nach intrathekaler Applikation nachweisbar? Werden die Konzentrationen körpereigener Steroidhormone durch TCA beeinflusst?

**Methoden:** Im Überschussmaterial von Serum und Liquor, das im Rahmen der Behandlung der Spastik von MS-Patienten gewonnen wurde, wurden Steroidkonzentrationen mittels Massenspektrometrie (LC-ESI-MS) oder antikörperbasiertem Nachweis (ELISA) quantifiziert. Insgesamt wurden je 80 paarige Serum- und Liquorproben von 20 Behandlungszyklen (je 4 Applikationen pro Zyklus) von insgesamt sechs Patienten (4 männlich, 2 weiblich) in die Analysen eingeschlossen. Die Daten wurden mit SAS Software, Version 9.4 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ausgewertet.

**Ergebnisse:** Unabhängig vom Geschlecht steigt die Konzentration von TCA während jedes Behandlungszyklus mit der Anzahl der intrathekalen Injektionen sowohl im Liquor (bis zu 9,9 µg/ml) als auch im Serum (bis zu 0,1 µg/ml) der Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Die TCA-Konzentration im Liquor korreliert dabei mit der im Serum (Pearson Korrelationskoeffizient  $r = 0,541$ ;  $p < 0,001$ ). Die Serumkonzentrationen von Kortisol und Kortikosteron sowie von Estradiol und Testosteron sinken während der Behandlung mit TCA ( $p < 0,001$ ). Die Konzentrationen von zirkulierendem Androstendion und Dehydroepiandrosteron ändern sich dagegen nicht während der Behandlung.

**Schlussfolgerungen:** Intrathekal appliziertes TCA wirkt nicht nur lokal im Liquor, sondern gelangt über die Blut-Hirnschranke ins Blut und kann somit systemische Effekte auslösen. Bei der Behandlung der Patienten sollte entsprechend auf typische systemische Nebenwirkungen von Steroiden, wie das Cushing-Syndrom, geachtet werden.

P 226

### Specific patterns in decline of immune cells upon treatment with orale cladribine

Su Chuanxin<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Jana Hackert<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is known to be a chronic inflammatory autoimmune disorder and is characterised by inflammation, demyelination, and variable degrees of axonal loss and gliosis in the central nervous system (CNS). In the inflammatory process, T and B cells are involved. The specific reduction of the lymphocytic cell population is an

effective therapeutic approach for controlling disease activity. Oral cladribine is a synthetic purine analogue, depleting lymphocytes in the periphery and the CNS. CD4+ and CD8+ cells are reduced and sustain at a low level, whereas CD19+ are transiently depleted. Under cladribine mild lymphopenia (grade 0-1, CTCAE) is observed. Infections are common with low lymphocytes/ lymphopenia. In CLARITY and CLARITY Extensions most common infections was herpes zoster which occurred more often in verum group than in the placebo group.

**Question:** This study aims to characterise the behaviour of lymphatic cells and separate subpopulation in terms of rate of decline, the point of nadir and reconstitution in real life setup after starting cladribine. Also, the occurrence of infection was determined.

**Methods:** Are there specific patterns in patients receiving cladribine in the rate of decline, the reaching of nadirs in the lymphatic cell lines and the occurrence of infections? Particularly, is the concentration of T-cells (CD4+/CD8+), Nk-cells or B-cells (CD19+) associated with a higher infection rate?

**Results:** The analysed group of patients had a mean age of  $40 \pm 10.5$  years and a mean EDSS of  $2.6 \pm 1.7$ . Absolute cell count of lymphocytic cells after initiation of cladribine treatment showed a decline to a median of  $1210 \pm 601$  cells/ $\mu$ l with  $1024 \pm 678$  cells/ $\mu$ l at maximum mean and  $1024 \pm 447$  cells/ $\mu$ l at the minimum mean. The median reduction in lymphocyte count was 48 %, the maximal reduction was 82 %. CD4+ T cells showed a nadir at 180 days from the beginning of treatment, and CD8+T cells had the nadir at 110 days. NK cells reached nadir on day 48 after the start of treatment. B cells (CD19+) showed an overall nadir at day 90. Herpes infection occurred after  $73.3 \pm 79.6$  (median  $\pm$  SD, min: 10, max. 211) days.

**Conclusion:** Real life data of patients on oral cladribine showed specific timepoints of nadirs for lymphatic cells. Notably, CD4+ T-cells and CD8+ T-cells showed separated nadirs. Nadir of the CD19+ B cells coincides with the occurrence of herpes zoster infections. Prophylactic antiviral treatment should be administered before this period.

P 268

## Validität eines indikationsspezifischen Algorithmus zur Schritterkennung bei Personen mit Multipler Sklerose

Layal Shammās<sup>1</sup>, Alexander Tallner<sup>2</sup>, Philipp Wanner<sup>2</sup>, Rene Streber<sup>2</sup>, Verena Hartung<sup>2</sup>, Ann-Christin Weiland<sup>3</sup>, Asarnusch Rashid<sup>1</sup>, Mathias Mäurer<sup>4</sup>, Klaus Pfeifer<sup>2</sup>, Peter Flachenecker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen, Bad Kissingen, Deutschland; <sup>2</sup>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department für Sportwissenschaft und Sport, Erlangen, Deutschland; <sup>3</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; <sup>4</sup>Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Juliusospital, Würzburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die positiven Wirkungen körperlicher Aktivität bei Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) sind unumstritten. Wenn Sie objektiv und valide mit Beschleunigungssensoren gemessen wird kann sie als Indikator für den Krankheitsschweregrad dienen. Die Genauigkeit der Schritterkennung hängt ab von der verwendeten Hardware, dem Algorithmus für die Schritterkennung, der Trageposition des Sensors und der Zielgruppe. Multiple Sklerose (MS) führt zu Veränderungen typischer Gangparameter und zu Mobilitätseinschränkungen, was eine valide Schritterkennung erschwert. Daher wurde in Vorarbeiten am Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen (ZTM) ein indikationsspezifischer Schritterkennungsalgorithmus für PmMS und an der Hüfte getragene Sensoren entwickelt. Auf dem Verbrauchermarkt setzen sich jedoch aktuell Fitnessstracker durch, die mit unspezifischen Algorithmen am Handgelenk messen. Informationen zu deren indikationsspezifischer Validität fehlen.

**Ziele:** Ziel der Studie ist, einen an PmMS trainierten Schritterkennungsalgorithmus zu vergleichen a) mit einem anderen an der Hüfte getragenen Sensor und dessen proprietärem Algorithmus und b) mit einem am Handgelenk getragenen Fitnessstracker und dessen proprietärem Algorithmus.

**Fragestellung:** Sind indikationsspezifische Schritterkennungsalgorithmen proprietären, generischen Algorithmen anderer Sensorhersteller überlegen?

Welchen Einfluss haben Trageposition und Mobilitätseinschränkung auf die Validität der Ergebnisse?

**Methoden:** Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen des Projekts „MS bewegt“ (Partner: Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG Baden-Württemberg e. V., Stuttgart; Department für Sportwissenschaft und Sport, FAU Erlangen-Nürnberg; ZTM, Bad Kissingen; MediTrain, Erlangen; motionNET systems Ltd & proMX, Nürnberg; Quellen-

hof, Bad Wildbad; Juliusspital, Würzburg. Projektförderung: Techniker Krankenkasse. ClinicalTrials.gov NCT03750097). Eingeschlossen wurden PmMS (EDSS 0-6,5, Alter >18). Studienteilnehmer absolvierten drei Gehtests auf ebenem Untergrund bis jeweils 250 Schritte erreicht waren: komfortable, selbst gewählte Gehgeschwindigkeit sowie langsame (-20 %) und schnelle (+20 %) Gehgeschwindigkeit. Beschleunigungsdaten wurden erfasst via Actigraph (wGT3X, Hüfte) und Polar Smartwatch (M600, Handgelenk). Auf diesen Sensoren wurde der jeweils proprietäre Algorithmus zur Schritterkennung (Actigraph: Actilife / Polar: Polar Flow) verglichen mit dem indikationsspezifischen Algorithmus (ZTM). Referenzwert für erkannte Schritte war direkte Beobachtung. Für jede Sensor/Algorithmus-Kombination wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Zur Beurteilung des Einflusses von Mobilitätseinschränkungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt (EDSS 1-3,5 vs. 4-5,5 vs. 6-6,5).

**Ergebnisse:** Es wurden 58 Teilnehmer eingeschlossen (EDSS 0-6,5, median 4,0; Alter 48+-11; m=14, w=44; RRMS= 36, SPMS=15, PPMS=7). Die genauesten Ergebnisse lieferte der Actigraph Sensor mit ZTM Algorithmus (251±14 Schritte), vor Polar/ZTM (233±64), Actigraph/Actilife (228±38) und Polar/Polar Flow (220±65). Steigender EDSS führte zu sinkender Genauigkeit der Schritterkennung und höherer Standardabweichung, die Rangfolge der Genauigkeit blieb gleich (Abb. 1).

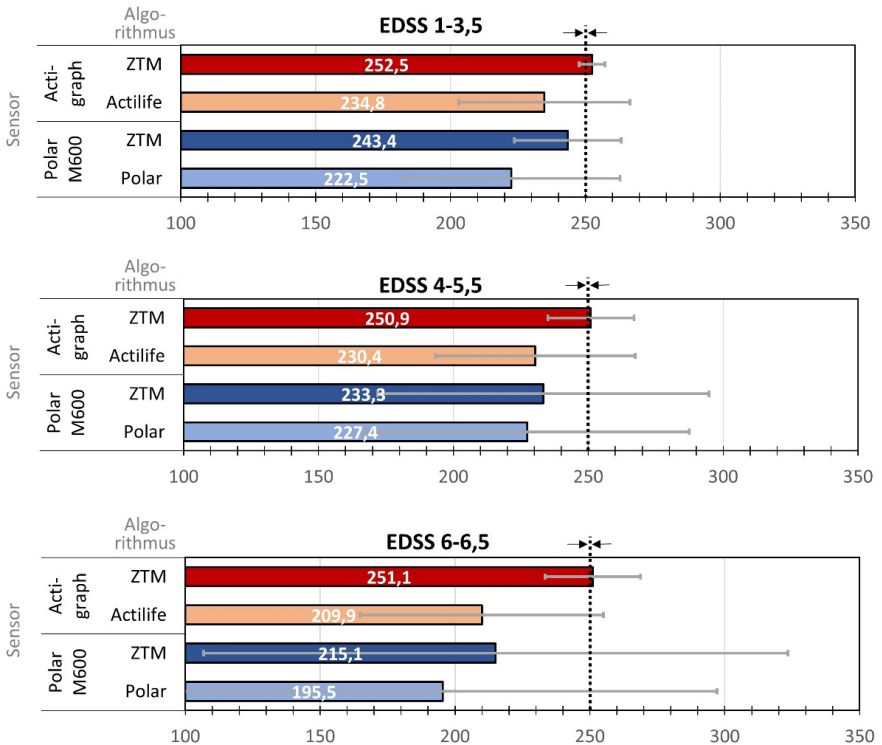


Abbildung 1: Schritterkennung der beiden Sensoren mit jeweils proprietären (Actilife bzw. Polar) und indikationsspezifischen Schritterkennungsalgorithmen (ZTM), in Abhängigkeit vom EDSS

**Schlussfolgerungen:** Die Messung an der Hüfte mit einem indikationsspezifischen Schritterkennungsalgorithmus zeigt die besten Ergebnisse (Actigraph/ZTM), besonders bei PmMS mit Mobilitätseinschränkung. Höhere Standardabweichungen sind bedingt durch fehlende Schritterkennung bei höherem EDSS. Handgelenksmessung ist gegenüber Hüftmes-

sung generell unterlegen, jedoch kann ein indikationsspezifischer Algorithmus auf einem Fitnesstracker bessere Daten liefern als ein wissenschaftlich anerkannter, aber nicht spezifischer Algorithmus auf einem hüftgetragenen Sensor (Actigraph/Actilife). Eine Adjustierung des ZTM Algorithmus auf Handgelenksdaten erscheint vielversprechend. Fitnesstracker bieten somit eine vielversprechende Option zur validen Messung körperlicher Aktivität bei PmMS, wenn indikationsspezifische Algorithmen implementiert werden.

P 315

## Severe, atypical multiple sclerosis relapses following fingolimod cessation and live vaccination

Marc Pawlitzki<sup>1</sup>, Leoni Rolfes<sup>1</sup>, Jonathan Repple<sup>2</sup>, Heinz Wiendl<sup>1</sup>, Sven G. Meuth<sup>1</sup>, Oliver Grauer<sup>1</sup>, Tobias Ruck<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Münster, Deutschland

**Background:** The underlying mechanisms shaping immune reactions in multiple sclerosis (MS) relapses remain to be fully understood. Infections may affect the disease process, highlighting the importance of safe vaccines for these patients. In this context, several reports described the occurrence of neurological and autoimmune adverse effects after single or combined multi-vaccine procedures. Even after discontinuation of disease modifying therapy (DMT) live vaccination must be critically evaluated.

**Aim:** We here aim to describe the case of a highly active MS patient demonstrating atypical "ADEM"-like relapses following yellow fever (YF) immunization 8 weeks after fingolimod (FTY) cessation.

**Results:** A 38 years old Caucasian woman had been diagnosed with RRMS in 2010. Despite receiving different DMTs she demonstrated ongoing disease activity with a progression of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to 1.5. Two months after discontinuation of FTY on patient's own initiative and one week following YF immunization, the patient presented with a severe relapse (EDSS 4.5). Symptoms declined after high-dose intravenous methylprednisolone (IVMPS) and plasma exchange (EDSS 2.0). Two months later she displayed another relapse combined with marked MRI activity (EDSS 9.5). Extensive pathogen and autoantibody diagnostics were not conclusive. Brain biopsy showed reactive alterations of the cerebral white matter, with no evidence of progressive multifocal leukoencephalopathy. Cerebrospinal fluid findings provided increased plasma cell numbers and altered immunoglobulin synthesis. As treatment with repeated IVMPS and immunoadsorption did not result in sufficient clinical improvement, she received three courses of natalizumab. Since then, clinical and MRI disease course improved slightly (EDSS 8.0).

**Conclusion:** Live vaccine can reactivate MS disease activity. However, in the context of DMT cessation the diagnostic work-up and therapeutic decisions are very complicated and therefore live vaccines should be critically evaluated. The unusual phenotype might be related to vaccine-mediated bystander activation in parallel to leukocyte re-entry after FTY cessation.

P 409

## Real-World Cohort of the humanized anti-CD20 antibody ocrelizumab in multiple sclerosis

Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Jana Hackert<sup>1</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University Hospital of Essen, Department of Neurology, Essen, Germany

**Background and Objectives:** Ocrelizumab is a humanized anti-CD20 antibody in patients with multiple sclerosis (MS). As a B-cell depleting drug ocrelizumab represents a rather new therapeutic approach in the classical concept of a predominantly T cell-mediated autoimmune disease. Moreover, the antibody is the first approved treatment in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) and also proven for the treatment in relapsing-remitting MS (RRMS).

**Questions:** What are the demographic and baseline characteristics of subjects that received ocrelizumab for treatment of RRMS and PPMS? Did the subjects experience adverse events (AEs) that were not described in the pivotal studies?

**Methods:** In our ongoing retrospective study we analyzed our cohort of MS subjects who received ocrelizumab including RRMS and PPMS patients. Prior therapies differed in injectables and oral therapies were documented. We focused on the diseases activity measuring the relapse rate and expanded disability status scale. Moreover, we examined the AEs with regard to the study cohort. The data were analyzed using descriptive statistics.

**Results:** In our cohort of 104 MS patients, 62 % (n=65) and 38 % (n=39) of the patients had RRMS and PPMS, respectively. 56 % and 51 % were female in the RRMS and PPMS group, respectively. The mean and median age was 46 and 47, respectively. 34 % of the RRMS patients switched from platform therapies (15 % from injectables and 19 % from oral therapies). In 25 % of RRMS patients ocrelizumab was chosen as induction treatment. 39 % of the subjects had more than one previous treatment (2 therapies 21 %, 3 therapies 9 %, >3 therapies 9 %). In 35 patients infusion-related mild AEs were observed, while none of our patients experienced a serious AE. 16 patients reported mild infections upon treatment. Notably, in two patients we observed an increase in disease activity immediately after commencing treatment.

**Conclusions:** By contrast with the pivotal trials OPERA and ORATORIO our cohort seems to be similar regarding the AEs as well as the clinical efficacy. However, the inclusion criteria in the pivotal trials represent a limiting factor comparing to our real-world cohort where age and previous treatment is unlimited. In summary, in the real-world treatment setting ocrelizumab exhibits a favorable safety profile. Long-term follow up of this cohort is necessary to provide a more reliable risk-benefit ratio.

P 417

## Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Multipler Sklerose in der Multiple-Sklerose-Kohorte der Universitätsmedizin Essen

Derya Aslan<sup>1</sup>, Jana Hackert<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Bisherige Daten zeigen, dass die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen (AIK) bei der Multiplen Sklerose (MS) zwischen 3,2 – 5,3 % liegt. Rezente Studien belegen, dass Begleiterkrankungen einen Einfluss auf die Krankheitsprogression bei Patienten mit MS haben können. Die Auswirkungen von AIK sind bislang nicht umfangreich untersucht worden. Erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang autoimmuner Komorbiditäten mit einem klinischen Endpunkt - das Volumen der zerebralen grauen Substanz oder dem globalen Hirnvolumen - wurden kürzlich berichtet.

**Fragestellung:** 1. Wie hoch ist die Prävalenz von AIK in unserer MS-Kohorte? Existieren Unterschiede in der Häufigkeit der AIK je nach MS-Subtyp und sind MS-Patienten mit AIK mit einem höheren Behinderungsgrad assoziiert?

**Methoden:** Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie. Für die Analysen wurden deskriptive Statistiken und multivariate Analysen verwendet. Das Modell für die multivariate Analyse beinhaltete Alter und Krankheitsdauer. Verwendet wurde das Verfahren der Generalized Estimating Equations. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24.0).

**Ergebnisse:** Patienten mit iatrogener Ursache der AIK wurden von der Analyse ausgeschlossen. Daten von 386 MS-Patienten wurden berücksichtigt. Der Anteil von Patienten mit AIK lag bei 15 % (n = 58). Die häufigste Autoimmunerkrankheit



war die autoimmune Thyreoiditis (9,8 %, n = 38) gefolgt von Typ 1 Diabetes mellitus (2,3 %, n = 9) und Psoriasis (1,8 %, n = 7). Der Anteil der AIK war in der Gruppe von Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS mit 20,8 % am höchsten und bei primär progredienter MS (PPMS) mit 10 % am niedrigsten. Das Vorhandensein von AIK war nicht mit einer signifikanten Änderung im Expanded Disability Status Scale-Punktwert assoziiert ( $p = 0,073$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der Anteil von Autoimmunerkrankungen bei MS-Patienten ist in unserer Kohorte um das Dreifache höher als in bisherigen Studien berichtet. Der Anteil an AIK ist bei PPMS niedriger als bei der schubförmigen oder der SPMS. Die Längsschnittanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer AIK und dem Behinderungsgrad. Die Studie verfolgt eine höhere Fallzahl, um valide Ergebnisse und Subgruppenanalysen zu ermöglichen. Longitudinale klinische Daten werden noch implementiert, um mögliche Zusammenhänge mit der Krankheitsaktivität besser zu erfassen.

P 450

## Untersuchung der Fatigue bei MS-Patienten mit Korrelation zum EBV-Titer

Nela Bickmann<sup>1</sup>, Helene Schuh<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Jana Hackert<sup>1</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), deren Prävalenz in Deutschland auf 175 bis 300 Erkrankte pro 100.000 Einwohner bei einer Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt wird. Ein häufiges Begleitsyndrom bei der MS ist das chronische Fatigue-Syndrom (CFS). Trotz der heterogenen Ursachen liegen bei vielen Patienten ähnliche Muster vor: Reduzierte Aktivität und Lebensqualität zumeist in Begleitung von physischer und mentaler Erschöpfung. Ein Biomarker zum Nachweis oder gar zur Quantifizierung der CFS existiert nicht.

**Ziele:** Das primäre Ziel der Studie ist zunächst die Ermittlung des Anteils an sekundären Ursachen für das CFS bei Patienten mit Multipler Sklerose. Das sekundäre Ziel ist die Untersuchung des EBV- und VCA- Status im Serum der Patienten, um mögliche Korrelationen zum CFS zu identifizieren.

**Fragestellung:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten, bei denen in der untersuchten Kohorte ein CFS ohne sekundäre Ursachen vorliegt? Wie hoch ist der Anteil an CFS mit eindeutig sekundärer Ursache? Korrelieren der EBV-Titer und die VCA-Konzentration mit dem Vorliegen einer Fatigue?

**Methoden:** Untersucht werden in einem persönlichen Gespräch Patienten der MS-Ambulanz der Universitätsmedizin Essen. Zur Differenzierung des Vorliegens einer Fatigue wurden der FIS-40 (Fatigue Impact Scale) in deutscher Version verwendet. Zur Abgrenzung erfolgte die Erfassung der Epworth Sleepiness-Skala (ESS), sowie der GRID Hamilton Rating Scale for Depression. Die Bestimmung der EBV-Titer und der Konzentration des VCA erfolgte aus dem Serum der Patienten im Institut für Virologie der Universitätsmedizin Essen. Ein Ethikvotum zur Durchführung der Ethikkommission Essen liegt vor.

**Ergebnisse:** 105 Patienten wurden bisher untersucht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n = 55) liegt ein signifikant erhöhter Wert im FIS-40 bei MS-Patienten vor. Hinweise für depressive Symptome lagen bei 35 Patienten vor. Die ESS korreliert positiv mit dem FIS-40. Die Ergebnisse der Korrelation zum EBV-Titer werden noch erwartet.

**Schlussfolgerungen:** Es bestätigt sich ein erhöhter Anteil an Patienten mit CFS ohne sekundäre Ursachen in der untersuchten Kohorte. Symptome einer depressiven Episode spielen nur in geringem Maße eine Rolle und stellen damit keinen „confounder“ dar. Die Ergebnisse zu den Korrelationen zum EBV-Titer und den VCA-Konzentrationen sind noch ausstehend.

P 547

## Vergleich der Kognitionstests BRB und BICAMS bei Multiple-Sklerose-Patienten und der Zusammenhang mit dem Neurofilamenttiter im Serum und dem MRT-Hirnvolumen

Jana Hackert<sup>1</sup>, Chiraporn Mint Stiller<sup>1</sup>, Iris-Katharina Penner<sup>2</sup>, Derya Aslan<sup>1</sup>, Michael Fleischer<sup>1</sup>, Rebecca Rogall<sup>1</sup>, Nadia Gaubys<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Etwa 43-70 % der Multiple Sklerose-Patienten (MS-Patienten) weisen kognitive Defizite, wie z. B. Gedächtnisstörungen oder Aufmerksamkeitsstörungen, auf. Für die Testung haben sich insbesondere der „Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test“ (BRB-N) und der „Minimal Assessment of Cognitive Function in MS“ (MACFIMS) bewährt. Sowohl der MACFIMS als auch der BRB-N sind mit einer Testdauer von 45-90 Minuten für den alltäglichen klinischen Gebrauch nicht umsetzbar. Von der MACFIMS wurden drei Untertests ausgewählt, die für die kognitive Routineuntersuchung als sogenannter BICAMS („Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis“) mit einer Testdauer von 15 Minuten vielversprechend erscheinen.

Kognitive Leistungen können zum einen durch verschiedene Störfaktoren, wie z. B. eine chronische Fatigue-Symptomatik oder einer depressiven Episode, beeinflusst werden. Daher sollten diese Faktoren bei der Bewertung kognitiver Leistungen immer mit berücksichtigt werden. Als neuer Parameter der Krankheitsaktivität bei MS wird das (Leichtketten-) Neurofilament, diskutiert. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Konzentration im Serum positiv mit der Anzahl der Läsionslast in der MRT und dem klinischen Behinderungsgrad korreliert. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass kognitive Störungen bei MS-Patienten mit dem Abbau von Hirngewebe in bestimmten Regionen des Gehirns korrelieren. Dieser Abbau kann mittels MRT nachgewiesen werden.

**Ziele und Fragestellung:** Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Kognitionstests BRB-N und BICAMS bei Multiple Sklerose-Patienten und die Beurteilung, ob sich der BICAMS mit einer Testdauer von ca. 15 Minuten für den klinischen Routinealltag eignet.

Die sekundären Ziele waren die Beurteilung der Korrelation von kognitiver Leistungsfähigkeit, Störfaktoren wie Depression und Fatigue, Neurofilament-Titer im Serum und MRT-Hirnvolumen von Multiple-Sklerose-Patienten.

**Methoden:** Im Abstand von maximal drei Monaten wurden die Kognitionstests BRB-N und BICAMS getrennt durchgeführt. Am Tag der BICAMS-Testung erfolgte zusätzlich die Erfassung von Depression und Fatigue mittels Fragebögen (FIS, ESS, GRID-HAM). Die Bestimmung des Leichtketten-Neurofilamenttiters im Serum erfolgte durch die Quanterix Corporation in den USA mittels Simoa-Analyse. Zudem wurden die MRT Bilder der Patienten, welche im Rahmen der regelmäßigen Routineuntersuchungen durchgeführt wurden, hinsichtlich des Hirnvolumens und der Läsionslast beurteilt.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Es wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, 85 % mit RRMS, 5 % mit SPMS und 10 % mit PPMS. Das mittlere und mediane Alter betrug 43 Jahre bzw. 41 Jahre. Die Anzahl an weiblichen Teilnehmern betrug 71 %. Insgesamt konnten bei 50 % der Patienten kognitive Defizite objektiviert werden. Die Unterschiede der Ergebnisse von BRB-N und BICAMS waren nicht signifikant, so dass der BICAMS die praktischere Alternative für die kognitive Testung im Alltag darstellt. Eine Depression lag in 47 % der Fälle und eine Fatigue bei 63 % der Probanden vor. Es konnte eine Tendenz zur positiven Korrelation zwischen dem Vorliegen kognitiver Defizite und einer Depression oder Fatigue erkannt werden. Die Ergebnisse der Serumfilament-Titer und MRT-Auswertungen sind noch ausstehend.

P 587

## Verlängertes Dosisintervall mit Natalizumab zur Therapie der Multiplen Sklerose: Real-World-Daten zur Langzeiterfahrung und Risikobewertung

Bert Wagner<sup>1</sup>, Stephan Richter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neuro-MVZ Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

**Hintergrund:** Natalizumab wird in Deutschland bei ca. 11 % der behandelten Patienten zur Verlaufsmodifikation der hochaktiven multiplen Sklerose (Prophylaxe von Schüben) eingesetzt. Die Therapiedauer und der Nachweis von Antikörpern gegen das John-Cunningham-Virus (JCV) erhöhen das Risiko einer Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

(PML). Seit 2012 wird die Möglichkeit verlängerter Dosisintervalle („extended interval dosing“, EID) zur Verringerung des Risikos einer PML diskutiert. In größeren multizentrischen Fallserien konnte bereits diesbezüglich ein Vorteil verlängerter Intervalle gezeigt werden.

In den vorangehenden Publikationen werden allerdings unterschiedliche Definitionen des EID angegeben. Bei unregelmäßiger oder fehlender Gabe von Natalizumab bzw. Absetzen sind allerdings auch schwere Reaktivierungen der MS beschrieben worden.

**Ziele:** Überprüfung der Reproduzierbarkeit der in der Literatur angegebenen Daten in einer monozentrischen Patientenpopulation. Evaluation des Risikos einer Krankheitsreaktivierung durch Verlängerung des Dosisintervalls.

**Fragstellung:** Inter- und intraindividuelle Unterschiede zwischen Standard- und verlängerten Dosisintervallen in Bezug auf klinische Schübe, MRT-Veränderungen (neue, vergrößerte und Kontrastmittel aufnehmende Läsionen) sowie Veränderungen im EDSS-Score der zwischen 2015 und 2018 behandelten Patienten.

**Methoden:** Retrospektive, monozentrische Analyse von 173 Patienten, die in dem o.g. Zeitraum mit Natalizumab behandelt wurden. Standardintervall (SID) und verlängertes Intervall (EID) wurden definiert als 11 und mehr Infusionen in 12 ganzen Monaten (SID) sowie 10 und weniger Infusionen/12 ganzen Monaten (EID). Eine kraniale MRT und eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des EDSS erfolgte mindestens einmal alle 12 Monate, die Differenz des EDSS-Wertes vor Beginn EID bis Ende des EID bzw. Ende der Analyse wurde bestimmt:

Patienten ohne geeignete MRT-Daten oder mit Therapieunterbrechungen (non-compliance) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

**Ergebnisse:** Insgesamt 173 Patienten wurden analysiert. 484 Behandlungsjahre (py) wurden beobachtet, davon 303 unter SID und 181 unter EID. Die Schubfrequenz war unter SID (6 Schübe entspr. 0.019/py) und EID (2 Schübe, entspr. 0,011/py) ähnlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den MRT-Veränderungen (neue/vergrößerte und kontrastmittelaufnehmende Läsionen) unter EID und SID. Es gab in beiden Kohorten keine Schübe mit Verschlechterung des EDSS. Bei 8 Patienten (3 SID, 5 EID) verschlechterte sich der EDSS wegen unterlagerter sekundärer Progression. 2 Fälle einer PML traten unter SID auf.

**Schlussfolgerungen:** In unserem Patientenkollektiv fand sich kein Anhalt für eine Zunahme von Krankheitsaktivität definiert als Schübe, MRT-Veränderungen oder Behinderungsprogression bei verlängertem versus Standard-Dosisintervall. Die ungewöhnlich niedrige Schubrate in unserer Population in beiden Kohorten ist möglicherweise durch die teilweise langjährige Vorbehandlung der Patienten erklärt. Dies limitiert möglicherweise die Aussagekraft über ein verlängertes Intervall (EID) in einer frühen Phase der Behandlung.

Die 2 PML-Fälle unter dem Standard-Dosierungsintervall (SID) bestätigen die Tendenz früherer Fallserien, obgleich die Fallzahl in unserer Serie zu klein zur Bewertung des PML-Risikos ist.

P 602

## Serum-Neurofilament prognostiziert eine Schädigung der Netzhaut bei früher Multipler Sklerose

Caspar Seitz<sup>1</sup>, Vinzenz Fleischer<sup>1</sup>, Falk Steffen<sup>1</sup>, Frauke Zipp<sup>1</sup>, Stefan Bittner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

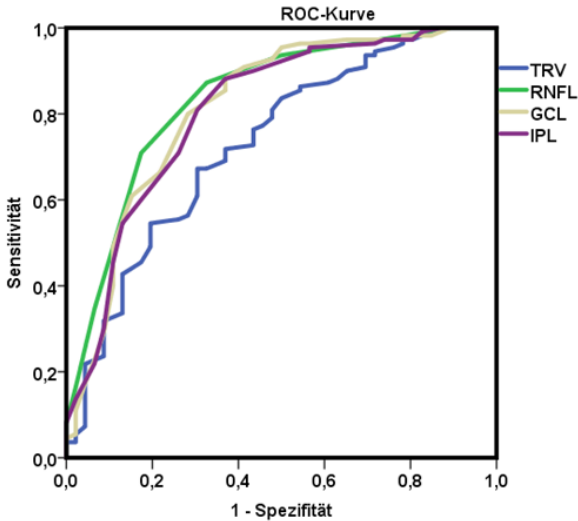
**Hintergrund:** Neurofilament (sNFL) ist ein Marker für neuronale Degeneration und kann heute zuverlässig im Serum gemessen werden. Es wird zunehmend bei der Multiplen Sklerose (MS) als prognostischer Marker eingesetzt und nimmt bei Schüben nachweislich dramatisch zu. Zusätzlich hat sich die hochauflösende optische Kohärenztomographie (OCT) als ein vielversprechendes klinisches Instrument zur Quantifizierung der Netzhautdicke und zur Überwachung der retinalen Neurodegeneration bei MS erwiesen.

**Ziele:** Vergleich zweier Biomarker in der MS zur zuverlässigen Bestimmung der Entzündungsaktivität und sekundären Neurodegeneration.

**Fragstellung:** Kann sNFL bei der Multiplen Sklerose zuverlässig volumetrische Veränderungen der intraretinalen Schichten bei der frühen MS durch sNFL unter Verwendung einer optischen 3D OCT Messung erfassen?

**Methoden:** sNFL wurde bei 156 Patienten mit der Einzelmolekül-Array-Technologie bestimmt, davon hatten 46 Patienten eine Sehnerventzündung (ON). Die OCT wurde bei allen Patienten entweder zu Studienbeginn und/oder mehr als sechs Monate später durchgeführt. Für 36 Patienten existieren longitudinale OCT Daten.

**Ergebnisse:** Die inneren Netzhautschichten, die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die Ganglienzellschicht (GCL) und die innere plexiforme Schicht (IPL) sowie das komplette Makulavolumen (TRV) können zwischen Patienten mit einer ON und solchen ohne (NON) unterscheiden (s. Abb 1). Die inneren retinalen Schichten (RNFL, GCL und IPL) korrelieren auch mit der VEP-Latenz (s. Tabelle 1). Außerdem zeigt das gesamte Makulavolumen (TRV) eine Korrelation mit der Sehschärfe.



Zusätzlich zeigt sich bei ON Patienten eine dünnere äußere plexiforme Schicht (OPL) im Vergleich zu NON Patienten. Diese dünnere OPL Schicht in ON Patienten wird durch sNFL vorhergesagt (s. Abbildung 2). Unterstützt wird diese Beobachtung durch eine tatsächliche Abnahme der OPL über 27 Monate korrelierend mit der sNFL in früher MS Patienten (s. Abbildung 3).

Volumes	TRV	RNFL	GCL	IPL
VEP (Latenz) p-Wert	0.084	<b>0.015</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>
VEP (Amplitude) p-Wert	0.822	0.361	0.441	0.616
Sehschärfe p-Wert	<b>0.020</b>	0.558	0.146	0.090

Abbildung 1: Receiver operating Characteristic bei Patienten mit einer ON vs. NON. Fläche unter der Kurve für TRV, RNFL, GCL und IPL von jeweils 0.729, 0.836, 0.816 und 0.809.

$\xrightarrow{\text{Ø 31 Monate}}$   
 sNFL OCT

**sNFL sagt OPL Dicke in ON Patienten voraus**

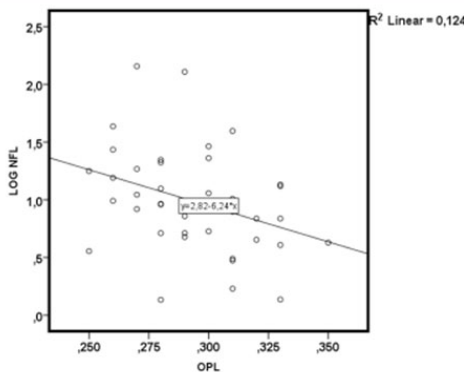


Abbildung 2. Lineare regression des sNFL mit der OPL Dicke angepasst an Alter und Geschlecht, EDSS un Krankheitsdauer ( $p < 0.036$ ).

$\xrightarrow{\text{Ø 6 Monate} \quad \text{Ø 33 Monate}}$   
 sNFL 1. OCT 2. OCT

**sNFL sagt OPL Atrophie voraus**

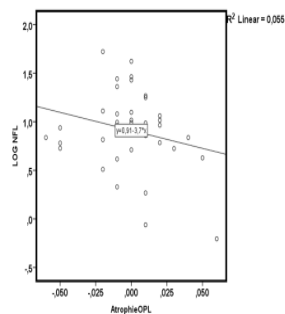


Abbildung 3. Lineare regression des sNFL mit der Atrophie der OPL angepasst an Alter und Geschlecht, EDSS un Krankheitsdauer ( $p < 0.024$ ).

**Schlussfolgerungen:** Unsere 3D-OCT-Daten zeigen, dass RNFL, GCL und IPL eine Unterscheidung zwischen ON- und NON-Patienten in einer Querschnittsanalyse ermöglichen. Zusätzlich korreliert eine Reduktion von RNFL, GCL und IPL mit der visuellen Elektrophysiologie, die auf einen anhaltenden neuronalen Schaden hinweist. Darüber hinaus zeigt sich zusätzlich eine dispergierende Dicke der OPL in ON und NON Patienten. Diese Verdünnung der OPL lässt sich in ON Patienten durch die sNFL vorhersagen. Zusätzlich wird auch die Atrophie der OPL in frühen MS Patienten durch die sNFL vorhergesagt. Somit prognostiziert sNFL eine Schädigung der Netzhaut bei früher MS.

P 621

## Untersuchung oligoklonaler IgG-Banden in Tränenflüssigkeit bei Multipler Sklerose

Martin Hümmert<sup>1</sup>, Ulrich Wurster<sup>1</sup>, Lena Bönig<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Sascha Alvermann<sup>1</sup>, Stefan Gingele<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Abteilung für Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Oligoklonale IgG Banden (OKB) im Liquor cerebrospinalis stellen einen typischen Entzündungsparameter bei Patienten mit Multipler Sklerose dar und haben einen prädiktiven und hohen diagnostischen Stellenwert bei Patienten mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis. Die Detektion von OKB in Tränenflüssigkeit bleibt umstritten. Einige Studien schlugen vor, die Liquoranalyse durch eine OKB-Detektion in Tränenflüssigkeit zu ersetzen.

**Ziele:** Mit dieser Arbeit möchten wir systematisch die Übereinstimmung von OKB in Liquor und Tränenflüssigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose untersuchen.

**Fragestellung:** Kann die Gewinnung von Tränenflüssigkeit zur OKB-Detektion die Liquoranalyse bei Patienten mit Multipler Sklerose ersetzen?

**Methoden:** Tränenflüssigkeit von 45 Patienten mit Verdacht auf oder Diagnose einer Multiplen Sklerose wurden mit Schirmer Filterpapierstreifen gesammelt. Tränen-IgG wurde durch Affinitätschromatographie mit Protein G aufgereinigt. Nach isoelektrischer Fokussierung in Polyacrylamidgelen wurden OKB mittels direkter Silberfärbung nachgewiesen. Gepaarte Triplets aus Liquor, Serum und Tränen wurden analysiert. Zwecks Methodenvergleich wurden zusätzlich andere Tränen-Sammelverfahren (sog. „Flush“-Methode und Kunststoffkapillaren) und Detektionsmethoden (Western Blotting) evaluiert.

**Ergebnisse:** Die IgG-Gewinnung in Tränenflüssigkeit war am zuverlässigsten durch die Verwendung von Schirmer-Streifen möglich. 11 Patienten mussten aufgrund von unzureichendem Probenmaterial ausgeschlossen werden. Tränenspezifische Proteine, die die OKB-Detektion stören, wurden durch IgG-Aufreinigung erfolgreich eliminiert. Die Übereinstimmung von OKB in Tränen und Liquor aller untersuchten Patienten mit Multipler Sklerose betrug 41 % mit einer hohen Rate mit grenzwertigem Bandenmustern in Tränenflüssigkeit (57 %). Bei 3 Patienten ließen sich isolierte OKB in Tränenflüssigkeit nachweisen, die weder im Liquor noch im Serum vorhanden waren.

**Schlussfolgerungen:** Aufgrund der begrenzten Übereinstimmungsrate, der hohen Anzahl von Proben mit unzureichendem Material und der unbekanntenen Herkunft des Tränen-IgG können wir nicht empfehlen, dass die OKB-Detektion in Tränenflüssigkeit die OKB-Detektion in Liquor bei Patienten mit Multipler Sklerose ersetzen kann. Der Nachweis von isoliert in Tränenflüssigkeit nachweisbaren OKB könnte neue Erkenntnisse über ophthalmologische Erkrankungen liefern.

## Neurogenetik & Muskelerkrankungen

P 156

### Eisenanreicherung in den Basalganglien und den tiefen grauen Substanzkernen bei myotonen Dystrophien Typ 1 und 2 (DM1 und DM2): eine MRT-basierte quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM) und R2\*-Relaxometrie-Studie

Sevda Ates<sup>1</sup>, Andreas Deistung<sup>2</sup>, Ruth Schneider<sup>1</sup>, Carsten Lukas<sup>3</sup>, Jürgen R. Reichenbach<sup>2</sup>, Barbara Bellenberg<sup>3</sup>, Christiane Schneider-Gold<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital, Neurologische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medical Physics Group, Jena, Deutschland; <sup>3</sup>St. Josef-Hospital, Institut für Neuroradiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Myotone Dystrophien Typ 1 und 2 (DM1 und DM2) sind genetisch bedingte Multisystemerkrankungen mit neuromuskulärem Schwerpunkt. Veränderungen im zentralen Nervensystem sind ein wichtiger klinischer Aspekt bei beiden Erkrankungen. Bildgebende Verfahren zeigen ein breites Spektrum von Veränderungen im Gehirn, wobei die Basalganglien durch Atrophie und reduzierten Energiestoffwechsel besonders bei DM1, aber auch bei DM2, betroffen sind.

**Ziele:** Charakterisierung der Eisenanreicherung in Basalganglien und anderen tiefen grauen Substanzkernen (DGM) mittels quantitativer Suszeptibilitätskartierung (QSM) und R2\* Relaxometrie in-vivo und Untersuchung ihrer klinischen Bedeutung bei DM Patienten.

**Fragestellung:** Analyse der DGM Veränderungen zwischen DM1- und DM2-Patienten im Vergleich mit Gesunden.

Assoziationen/ Korrelationen mit klinischen Scores, neuropsychologischen Testergebnissen und Tagesmüdigkeit.

**Methoden:** MRT bei 3 Tesla an 12 DM1, 12 DM2 Patienten sowie 29 Gesunden inkl. 3D-T1w (Volumetrie) und Multi-echo-Gradientenechosequenzen (mFFE) (QSM und R2\* Kartierung). Neurologische Untersuchungen umfassten Scores für Muskelschwäche (MIRS), Depression (BDI II), Tagesmüdigkeit (ESS) und neuropsychologische Tests.

Untersuchung von Gruppenunterschieden zwischen Patienten und altersangepassten Kontrollgruppen in 11 DGM-Kernen in Bezug auf Suszeptibilität (Referenz: Liquor), R2\* und Volumen. Assoziationen zwischen Suszeptibilität, R2\* und DGM-Volumen und klinischen Scores wurden mit Spearman Rang-Korrelationen, Zusammenhänge mit neuropsychologischen Defiziten durch Mann-Whitney-U Tests untersucht.

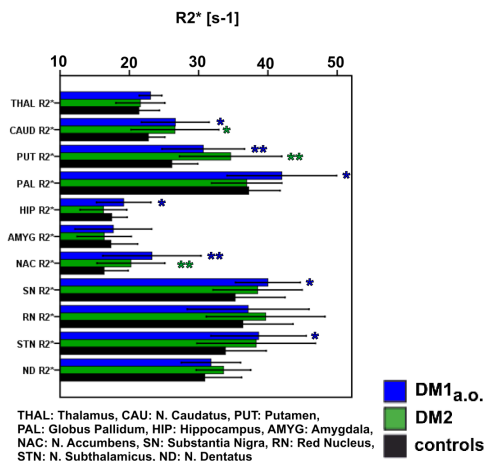


Abb.1 Signifikante DGM Veränderungen in R2\* zwischen DM1, DM2 und Gesunden (\* signifikant  $p < 0.050$ , \*\*  $p < 0.010$ , ANOVA (Kovariate: Alter) bei Patienten im Vergleich zu altersangepassten Gesunden).

**Ergebnisse:** Patienten mit DM1 und DM2 hatten erhöhte R2\* Werte im Putamen (PUT) und N. Accumbens (NAC), die bei DM1 in beiden Strukturen und bei DM2 im NAC mit einer Volumenabnahme einhergingen. Bei DM1 war R2\* zusätzlich im Nucleus Caudatus (CAU), Gl. Pallidum (PAL), Hippocampus (HIP), N. Subthalamicus (STN) und Substantia Nigra (SN) erhöht.

Signifikante Korrelationen zwischen R2\*, Suszeptibilität und Tagesmüdigkeit (DM1 und DM2) sowie Depression (DM2) fanden sich im CAU (Tabelle 1). Neurokognitive Einschränkungen waren bei DM1 mit Veränderungen in CAU, NAC und HIP assoziiert. DM2 Patienten mit ZNS Symptomen hatten erhöhte Suszeptibilitäten in der SN.

Klinische Parameter	DM1	DM2
	<b>Assoziation (Signifikanz p)</b>	
Muskelschwäche (MIRS)	CAU Susz. (0.016)	
Tagesmüdigkeit (ESS) *	CAU Susz. (0.037)	CAU R2*(0.045)
	CAU R2*(0.089)	
Depression (BDI II)*	[25 %]	[40 %]
	n.a.	CAU Susz. (0.028)
exekutive Funktionen:	[67 %]	[42 %]
Wortflüssigkeit (RWT Kategorienwechsel) **	CAU R2*(0.016)	
	NAC R2*(0.008)	n.a.
	HIP Susz. (0.016)	
Aufmerksamkeit:	[58 %]	[58 %]
Tonale Alertness **	HIP R2* (0.010)	STN Susz. (0.002)
Parkinson / Cerebelläre / RLS Symptome **	n.a.	[[58 %]
		SN Susz. (0.030)

Tabelle 1 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Veränderung in DGM Struktur

\*\* Spearman Korrelation: klinische Scores vs. DGM Suszeptibilität oder R2\*

\*\* Gruppenvergleich (MW-U Test): normale / pathologische Testergebnisse, in Klammern: Anzahl an pathologischen Testergebnissen in Prozent.

**Schlussfolgerungen:** Erhöhte Eisenkonzentrationen, repräsentiert durch signifikante Erhöhungen von R2\* oder Suszeptibilität, fanden sich in verschiedenen DGM Strukturen, bei DM1 ausgeprägter als bei DM2.

Diese Veränderungen waren klinisch signifikant hinsichtlich Muskelschwäche, Tagesmüdigkeit, Depression und neurokognitiven Defiziten. Eisenanreicherungen im Nucleus Caudatus scheinen aufgrund seiner Funktion in verschiedenen funktionellen Netzwerken besondere klinische Bedeutung zu haben.



P 232

## Das breite Spektrum von Mutationen im POLG1-Gen: Mitochondriopathie mit Myopathie – und Myotonie?

Martje Pauly<sup>1</sup>, Sinem Tunc<sup>1,2</sup>, Gabriele Gillissen-Kaesbach<sup>3</sup>, Alexander Münchau<sup>1</sup>, Sophie Imhoff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Humangenetik, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Mutation im *POLG1*-Gen verursachen ein breites Spektrum an Erkrankungen wie zum Beispiel das autosomal-rezessiv vererbte Alpers-Huttenlocher-Syndrom. Auch heterozygote Mutationen können krankheitsverursachend sein und zu einer autosomal-dominanten progressiven externen Ophthalmoplegie führen, die isoliert bestehen oder in wechselnden Kombinationen und Ausprägungen mit generalisierter Myopathie sowie Schwerhörigkeit, Neuropathie, Ataxie, Depression, Parkinsonismus, Hypogonadismus und Katarakt einhergehen kann.

**Fallbericht:** Die Eltern eines kürzlich verstorbenen Kindes mit Alpers-Huttenlocher-Syndrom bei compound-heterozygoter *POLG1*-Mutation stellten sich zur humangenetischen Beratung vor. Bei beiden Eltern wurde eine heterozygote *POLG1*-Mutation festgestellt. Während die Mutter keine klinischen Auffälligkeiten zeigte, berichtete der Vater von einer depressiven Grundstimmung mit Antriebslosigkeit; auch beklagte er Tinnitus, Schluflüder und „Muskelblockaden“. Letztere würden einige Sekunden bis Minuten anhalten und zum Beispiel durch Niesen getriggert werden. Außerdem würden selten Schluck- und Kaustörungen auftreten.

Klinisch zeigten sich eine Okulomotorikstörung mit inkompletter infranukleärer horizontaler und vertikaler Blickparese und darüber hinaus eine verminderte Suppression antizipatorischer Sakkaden sowie eine Blickhalteschwäche. Es bestand eine beidseitige Ptosis sowie eine Schwäche und Atrophie der periokulären Muskulatur. Zusätzlich hatte der Patient einen leichten Parkinsonismus mit Hypomimie, Bradykinese und leichtem Extremitätenrigor. Schließlich ließ sich bei raschem Aufstehen aus dem Sitzen eine Myotonie der Oberschenkelmuskulatur und eine Perkussionsmyotonie am Thenar nachweisen.

Von den beiden noch lebenden Kindern zeigte die Tochter bis auf eine diskrete Ptosis keine Auffälligkeiten, während der Sohn neben einer Ptosis und leichter Einschränkung der Augenbewegungen ebenfalls eine Muskelstarre angab. Diese würde insbesondere bei raschen Bewegungen wie beim Loslaufen oder beim Faustschluss auftreten und einige Sekunden anhalten. Sie sei bei warmem Wetter häufiger und würde durch Alkoholkonsum vermindert. Ähnlich wie beim Vater bestanden auch beim Sohn Probleme beim Kauen und Schlucken. Klinisch bestanden eine diskrete Ptosis beidseits, verlangsamte vertikale und horizontale Sakkaden, sowie eine deutliche Myotonie der Extremitätenmuskeln nach Willküranspannung.

Elektromyographisch konnte bei Vater und Sohn eine Myotonie bestätigt werden. Die genetische Diagnostik zeigte, dass sowohl die Tochter als auch der Sohn die *POLG1*-Mutation von ihrem Vater geerbt hatten.

Die aufgrund der Myotonie bei Vater und Sohn weiterführende genetische Diagnostik erbrachte zusätzlich eine als pathogen eingestufte heterozygote Mutation im *CLCN1*-Gen. Bei beiden Patienten konnte somit zusätzlich zur Mitochondriopathie eine Myotonia congenita Typ Thomsen diagnostiziert werden. Wir begannen eine Therapie mit Flecainid, von denen beide deutlich profitierten. Beide Patienten unterziehen sich regelmäßigen kardiologischen Kontrollen.

**Schlussfolgerungen:** Mutationen im *POLG1*-Gen weisen eine großes phänotypisches Spektrum mit mindestens sechs beschriebenen, charakteristischen Phänotypen auf. Allerdings erscheint es angesichts phänotypischer Überlappungen sinnvoller von *POLG1*-Spektrumsstörungen als von definierten Syndromen zu sprechen. Bei aller Breite klinischer Phänomene gab das Zeichen Myotonie, das bislang im Zusammenhang mit *POLG1*-Mutationen nicht beschrieben wurden, Anlass dazu, nach einer Zweiterkrankung zu fahnden. Etwa 5 % der Patienten mit genetisch determinierten Erkrankungen haben zwei monogenetische Krankheiten (Posey et al., 2017). In diesem Fall ergaben sich durch die Zweitdiagnose wichtige Konsequenzen in Hinblick auf die Kontrolle etwaiger Krankheitskomplikationen (mögliche Herzbeteiligung i. R. der Myotonia congenita Thomsen) und die Therapie. Die sich beständig erweiternden diagnostischen Möglichkeiten incl. des *Next Generation Sequencing* schmälern nicht die Bedeutung klinischer Evaluationen, vielmehr erfordern sie zur adäquaten Bewertung genetischer Befunde und Weichenstellung bei ungewöhnlichen Szenarien auch eine Weiterentwicklung klinischer Expertise.

P 306

## Fokale Myositis als Ursache eines Pronator-teres-Syndroms

Sebastian Brock<sup>1</sup>, Manja Schiefer<sup>1</sup>, Lars Daume<sup>2</sup>, Frank Hoffmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Martha-Maria, Halle/Saale, Deutschland; <sup>2</sup>Neurologische Praxis, Halle/Saale, Deutschland

**Hintergrund:** Das Pronator-teres-Syndrom ist eine seltene Mononeuropathie des N. medianus, die ätiologisch bisweilen schwer zuordenbar ist.

**Fallbericht:** Wir berichten den Fall eines 60 jährigen Patienten mit seit 9 Monaten bestehenden volaren Unterarmschmerzen links, Parästhesien im Medianusversorgungsgebiet, sowie einer leichtgradigen Parese der Daumen- und Zeigefingerendgliedbeugung. Die sensible und motorische Neurographie des N. medianus war unauffällig. In der Sonographie zeigte sich ein isoliert geschwollener M. pronator teres mit einer deutlich erhöhten Echogenität und einem Verlust der Echostruktur. Unterhalb des M. pronator teres ließ sich der N. medianus bei deutlicher Hyperechogenität des umgebenden Gewebes kaum abgrenzen, ansonsten war die Sonographie des N. medianus in seinem gesamten Verlauf unauffällig. In der ergänzend durchgeführten Elektromyographie zeigte isoliert der M. pronator teres ein myopathisches Muster mit ausgeprägter pathologischer Spontanaktivität und myopathisch veränderten Potenzialen motorischer Einheiten. Die anderen untersuchten Unterarmmuskeln zeigten einen elektromyographisch unauffälligen Befund. Insgesamt ist von einer fokalen Myositis des M. pronator teres mit Kompression des N. medianus als Ursache für die beklagten Beschwerden auszugehen.

**Schlussfolgerungen:** Unser Fall illustriert den Nutzen einer multimodalen Diagnostik, insbesondere unter Einbeziehung der Sonographie in der Abklärung peripher neurologischer Erkrankungen. So können auch seltene Pathologien erfolgreich identifiziert werden.

P 355

## Haploinsufficiency due to a novel ACO2 deletion causes mitochondrial dysfunction in fibroblasts from patients with optic nerve atrophy

Marie Anne-Catherine Neumann<sup>1</sup>, Dajana Großmann<sup>1</sup>, Simone Schimpf-Linzenbold<sup>2</sup>, Dana Dayan<sup>3</sup>, Reut Ben-Menachem<sup>4</sup>, Ophry Pines<sup>4</sup>, François Massart<sup>1</sup>, Jill Bohler<sup>1</sup>, Katarina Stingl<sup>2</sup>, Tom Strom<sup>5</sup>, Abdussalam Azem<sup>3</sup>, Ludger Schöls<sup>6,7</sup>, Bernd Wissinger<sup>2</sup>, Rejko Krüger<sup>1,7,8</sup>

<sup>1</sup>Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Luxembourg; <sup>2</sup>Institute for Ophthalmic Research, Centre for Ophthalmology, University Clinics Tübingen, Tübingen, Germany; <sup>3</sup>School of Neurobiology, Biochemistry and Biophysics, Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; <sup>4</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics, IMRIC, Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel; <sup>5</sup>Institute of Human Genetics, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany; <sup>6</sup>Department of Neurodegenerative Diseases, Center of Neurology and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany; <sup>7</sup>German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany; <sup>8</sup>Parkinson Research Clinic, Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Luxembourg, Luxembourg

**Background:** Aconitase 2 (ACO2) is a mitochondrial protein, which is critically involved in the tricarboxylic acid cycle, the maintenance of iron homeostasis, the response to oxidative stress defense and the integrity of mitochondrial DNA. Mutations in the ACO2 gene were identified in patients suffering either from isolated or syndromic forms of optic nerve atrophy. To date, eight families with different mutations in the ACO2 gene were described. Mutations are typically inherited as an autosomal recessive trait and all previously described patients carry homozygous or compound heterozygous missense or frameshift mutations.

**Objectives:** To functionally characterize the role of a novel heterozygous ACO2 mutation in patients with optic nerve atrophy.

**Methods and Results:** From a family with multiple affected members in successive generations we investigated a male, adult patient with isolated optic nerve atrophy, carrying a heterozygous 51 bp deletion in the ACO2 gene, c.1699-1749 (p.Leu567-Glu583), which causes a pathogenic in-frame deletion of eighteen affected amino acids in the C-terminal re-

gion of ACO2. Patient's fibroblasts expressing mutant ACO2 revealed decreased levels of ACO2 protein, while ACO2 enzyme activity was not affected compared to gender and age matched control cell lines. Challenging mitochondria with the uncoupling compound FCCP revealed a significant reduction of spare respiratory capacity. Moreover, the induction of oxidative stress with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> caused an increased susceptibility for cell death in ACO2-mutant fibroblasts compared to controls.

Using a complementation assay with yeast cells deficient of *ACO1*, we found a severe growth defect of yeast expressing the mutant ACO2 protein, indicating an impairment of mitochondrial function.

**Conclusion:** In summary, our study provides first evidence for a haploinsufficiency caused by a heterozygous loss of function mutation of the *ACO2* gene as a cause of autosomal dominantly inherited isolated optic nerve atrophy. Thereby, our study adds further details to the complex picture of mitochondrial defects as underlying cause of optic nerve atrophy caused by mutations in *ACO2*.

P 384

### Modulation of the Karyopherin $\alpha$ -3 gene promoter activity and its resulting effects on Spinocerebellar Ataxia Type 3

Carolina Alexandra Licia Schröder<sup>1</sup>, Manuel Wanner<sup>1</sup>, Anna Kuderna<sup>1</sup>, Anna Kohl<sup>1</sup>, Laura Dengler<sup>1</sup>, Olaf Rieß<sup>1</sup>, Thorsten Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland

**Background:** Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3) is a neurodegenerative disease and the most common form of autosomal dominant inherited ataxia caused by a CAG expansion in the Ataxin-3 gene (*ATXN3*). The increased number of CAG repeats leads to a polyglutamine expansion in the Ataxin-3 protein inducing misfolding and aggregation. These aggregates are found in the nucleus instead of the cytoplasm, where Ataxin-3 is normally located, suggesting that specific proteins transport the endogenous Ataxin-3 into the nucleus. In this context, it has been recently shown that the transport protein Karyopherin  $\alpha$ -3 (KPNA3) plays a key role in the translocation of Ataxin-3 into the nucleus, and that in various models of SCA3, the downregulation of KPNA3 had a positive effect on the disease progression.

**Objective and Question:** As no causal therapy for SCA3 can be offered so far, the focus of research is on symptomatic therapy. Since KPNA3 plays a role in the translocation of Ataxin-3 into the nucleus, the therapeutically induced impairment of this protein might lead to beneficial effects for the patients and offer a good drug target.

The main focus of this study was to evaluate the effect of promising candidate compounds on the downregulation of KPNA3 leading to less misfolded Ataxin-3 in the nucleus. For this purpose, it was essential to establish an assay to reliably measure the *KPNA3* activity.

**Methods:** As main method, we used the Dual-Glo<sup>®</sup> Luciferase Assay System (Promega) to assess the effect of our candidate compounds on the *KPNA3* expression. First, HEK293T-cells were cotransfected with a vector containing the *KPNA3* promoter and an internal control reporter. As a further control, we executed transfections with the *ATXN3* promoter in order to exclude general effects on promoters instead of specific ones on the *KPNA3* promoter. Next, we added the compounds to the transfected cells and performed the luciferase assay after incubation.

**Results and Conclusion:** We have successfully established a luciferase assay to assess the promoter activity of *KPNA3*. Therefore, various parameters had to be changed gradually including the testing of new cloned constructs to reduce the half-life of the luciferase.

We further employed this assay to assess the effect of 11 different compounds on the activity of the *KPNA3* promoter. Of note, further research is required, to detect as to whether these compounds could have positive effects in SCA3 mice and be relevant for the treatment of patients or not.

P 402

## Nachweis neuer LAMA-2-Mutationen mittels Next Generation Sequencing

Stefanie Meyer<sup>1</sup>, Sabrina Zechel<sup>2</sup>, Jens Schmidt<sup>1</sup>, Silke Pauli<sup>3</sup>, Jana Zschüntzsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Humangenetik, Göttingen, Deutschland

**Hintergrund:** LAMA2-assoziierte Muskeldystrophien (LAMA2 MD) sind autosomal-rezessive Erkrankungen hervorgehoben durch Mutationen im LAMA2-Gen, welches für die alpha-2 Laminin Untereinheit des extrazellulären Proteins Laminin-211 (Synonym Merosin), ein muskelspezifisches, basalmembranassoziiertes Protein kodiert. Das Spektrum der Phänotypen der LAMA2 MD wurde in den letzten Jahren durch molekulargenetische Analysen erweitert. Klinisch wird zwischen der schwerer verlaufenden *Early-Onset*-Variante, der sog. Kongenitalen Muskeldystrophie Typ 1A (LAMA2 MD oder MDC1A), sowie einer meist milderer verlaufenden *Late-Onset*-Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMDR23) unterschieden, die häufig erst später in der Kindheit oder im Erwachsenenalter auftritt. Die LGMD-Patienten zeigen in der Regel eine verzögerte motorische Entwicklung, erwerben jedoch die Fähigkeit zu Laufen. Im Verlauf entwickeln die Patienten häufig Skoliosen, eine „rigide Wirbelsäule“, Gelenkskontrakturen sowie teilweise respiratorische Probleme.

**Ziele:** Wir berichten von einem Patienten, bei dem mittels NGS zwei bisher unbekannte, wahrscheinlich pathogene Varianten im LAMA2-Gen identifiziert wurden. Methoden:

**Methoden:** Erweiterte humangenetische Diagnostik mittels Hochdurchsatzsequenzierung sowie immunhistochemischer Merosin-Färbung der Muskelbiopsie

**Ergebnisse:** Der Patient stellte sich zur Zweitmeinung bei einer seit 1982 langsam progredienten Muskeldystrophie in unserer neuromuskulären Ambulanz vor. Zur Erstmanifestation der Beschwerden kam es im Alter von 3-4 Jahren mit Schwierigkeiten beim Aufrichten aus der liegenden Position. Seit 2006 sei es zu einer progredienten Verschlechterung des Gehens sowie rezidivierenden Stürzen gekommen. Klinisch bot der Patient eine proximale Tetraparese sowie eine deutliche Muskelatrophie. Es zeigte sich eine CK-Ämie bis auf das Vierfache der Norm. Im EMG zeigte sich ein myopathisches Schädigungsmuster. Die extern angefertigte Muskelbiopsie ergab myopathische Veränderungen. Extensive diagnostische Färbungen der Biopsate hatten bisher kein konklusives Ergebnis erbracht. Next Generation Sequencing eines Panels für krankheitsassoziierte Gene (TruSight One, 4813 Gene) an der DNA des Patienten erbrachte jeweils heterozygot zwei bisher unbekannte Sequenzveränderungen im LAMA2-Gen, die als wahrscheinlich pathogen (Klasse 4 nach ACMG-Richtlinien) bewertet wurden.

Zum Nachweis der Pathogenität der detektierten Mutationen ist eine Färbung der Muskelbiopsie auf Merosin zum Nachweis einer etwaigen Minderexpression des Proteins als pathologisches Korrelat des klinischen Phänotyps erforderlich. Die in der Vergangenheit durchgeführten Muskelbiopsate sind nicht mehr verfügbar. Das Ergebnis einer erneuten Biopsie wird präsentiert.

**Schlussfolgerungen:** Zusammenfassend kann eine Muskelbiopsie zur Klärung der Pathogenität detektiert Sequenzvarianten als diagnostisches Kriterium eingesetzt werden. Dies unterstreicht die hohe Wertigkeit von Muskelbiopsien auch oder gerade im Zeitalter des *Next Generation Sequencing*.

P 411

## A bi-allelic mutation links MYORG to autosomal-recessive primary familial brain calcification

Jochen Hans Weishaupt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulm University, Neurologie, Ulm, Germany

**Background:** Primary familial brain calcification (PFBC) is an adult-onset hereditary disease marked by calcium deposits in multiple parts of the brain and progressive symptoms that can include cerebellar and extrapyramidal syndromes, dysarthria and neuropsychiatric alterations (Fahr's syndrome). Heterozygous mutations in *PDGFB*, *PDGFRB*, *XPR1* and *SCL20A2* can cause autosomal-dominantly inherited PFBC, while autosomal-recessively inherited cases remained genetically unexplained.

**Objectives:** Most recently, Yao et al. have suggested that bi-allelic mutations in the gene *KIAA1161/MYORG* are a recessive cause for PFBC, based on the analysis of 6 Chinese families (Yao et al., 2018, Neuron). However, an independent confirmation has been missing and no *MYORG*-linked PFBC case has been reported from outside China.

**Methods:** We performed whole exome sequencing in a consanguineous Turkish family with PFBC and >1000 Turkish control individuals.

**Results:** Whole exome sequencing resulted in the identification of a novel bi-allelic *MYORG*-mutation, representing the first confirmation of *MYORG* as a novel PFBC disease gene. Moreover, we provide the first in-depth phenotyping of *MYORG*-linked PFBC, including 3T cMRI, neuropsychological testing, videooculography and CSF analysis.

**Conclusion:** In synopsis with the most recent findings by Yao et al. (2018), the results demonstrate that *MYORG* mutations are the so far only known recessively inherited cause for typical PFBC. Furthermore, we describe the first *MYORG*-associated PFBC patients outside China. The point mutation identified in this Turkish family is the currently most c-terminal *MYORG* mutation. It is located in the glucosidase domain of the *MYORG* protein, and could lead to a loss of enzymatic activity. Both the clinical and imaging phenotypes of the patients described here resemble the cases presented by Yao et al. and are within the known general spectrum of PFBC/Fahr's syndrome. Considering the autosomal-recessive inheritance, we recommend testing for *MYORG* mutations in PFBC/Fahr's syndrome patients without an autosomal-dominant inheritance or with a negative family history.

P 415

## Charakterisierung sexueller Dysfunktion und autonomer Zeichen bei Patienten mit Parkin-assoziiertes Parkinson-Erkrankung

Theresa Brückmann<sup>1</sup>, Alexander Balck<sup>1,2</sup>, Max Borsche<sup>1,2</sup>, Norbert Brüggemann<sup>1,2</sup>, Christine Klein<sup>1</sup>, Meike Kasten<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, UK-SH Campus Lübeck, Institut der Neurogenetik, Lübeck, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, UK-SH Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, UK-SH Campus Lübeck, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (iPD) leiden häufig unter sexueller Dysfunktion (Bhat-tacharyya, 2017). Eine geringere Prävalenz autonomer Symptome u. a. von übermäßigem Harndrang wurde für Patienten mit biallelischen *Parkin*-Mutationen beschrieben, es fehlen jedoch Daten zu sexueller Dysfunktion beispielsweise in der MDSGene-Datenbank (www.mdsgene.org), die für alle in der englischsprachigen Literatur beschriebenen *Parkin*-Mutationsträger verfügbare Informationen bezüglich Phänotyp und Genotyp zusammenfasst (Kasten et al., 2018).

**Ziele:** Die Charakterisierung autonomer Symptome, insbesondere sexueller Dysfunktion biallelischer *Parkin*-Mutationsträger, iPD-Patienten und gesunden Kontrollen.

**Fragestellung:** Weisen biallelische *Parkin*-Mutationsträger im Vergleich zu Parkinsonpatienten mit frühem Erkrankungsbeginn ohne Mutationen (<45 Jahre, „young onset Parkinson disease“ YOPD) eine geringere autonome Mitbeteiligung einschließlich sexueller Dysfunktion auf?

**Methoden:** Autonome Symptome wurden mittels „Scales For Outcomes In Parkinson's Disease“ (SCOPA-AUT) untersucht. Zur näheren Charakterisierung sexueller Funktionen wurden Subscores aus zwei geschlechtsspezifischen Fragen zur Erregungs- und Orgasmusphase errechnet und mit 0-6 Punkten bewertet (Visser, 2004).

Schlafprobleme wurden mit der „Parkinson's Disease Sleep Scale, Version 2“ (PDSS-2) und der „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) erhoben, der Geruchssinn mittels „Brief smell identification test“ (BSIT).

**Ergebnisse:** Im Subscore „sexual dysfunction“ des SCOPA-AUT erreichte ein männlicher *Parkin*-Mutationsträger den Punktwert 4,0; die weiblichen (n=6) im Mittel 3,2. Der Punktmittelwert der männlichen YOPD Patienten (n=11) ist 3,0, der der weiblichen YOPD-Patienten (n=4) 2,5.

Im Vergleich der Gruppen *Parkin* vs. YOPD waren sowohl bei Männern (p=0,5), als auch bei Frauen (p=0,76) die Werte zur sexuellen Dysfunktion vergleichbar. Die Geruchsidentifikation war bei *Parkin*-Patienten im Vergleich zu YOPD-Patienten besser (p=0,02). Der ESS (p=0,93) und der PDSS-2 (p=0,54) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

**Schlussfolgerungen:** Es zeigten sich ähnlich schwere sexuelle Dysfunktionen bei *Parkin*-Mutationsträgern und YOPD-Patienten. Die Fallzahl war begrenzt und es waren nur zwei Fragen zur sexuellen Dysfunktion verfügbar. Bezüglich der Geruchsidentifikation bestätigten sich vorangegangene Untersuchungen. Für Folgestudien empfiehlt ein genauerer

Fragebogen, wie der "Sexualmedizinische Fragebogen bei chronischen Erkrankungen" (SFCE), der bereits zur Charakterisierung der sexuellen Dysfunktion bei iPD Patienten verwendet wurde. (Buhmann et al., 2017)

	<b>Parkin (biallelisch)</b>	<b>YOPD</b>	<b>LOPD</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>	<b>Parkin vs. YOPD</b>
	<b>N=8</b>	<b>N=16</b>	<b>N=52</b>	<b>N=32</b>	
<b>Geschlecht (m/f)</b>	2/6	12/4	31/21	13/19	
<b>Alter</b>	50,8 +/- 14,7	48,7 +/- 8,7	67,0 +/- 9,0	67,2 +/- 8,3	P=0,32
<b>Alter bei Erkrankungsbeginn</b>	30,3 +/- 15,7	36,5 +/- 5,4	58,9 +/- 10,4	-	P=0,24
<b>Erkrankungsdauer</b>	20,5 +/- 16,6	12,2 +/- 8,6	8,1 +/- 5,4	-	P=0,29
<b>Positiv L-Dopa responsiv</b>	100 %	75 %	76,9 %	-	
<b>Familienmitglied mit Parkinson</b>	50 %	31,3 %	30,8 %	18,8 %	
<b>ESS</b>	9,5 +/- 6,3	9,1 +/- 4,7	7,7 +/- 4,8	5,1 +/- 3,3	P=0,93
<b>PDSS-2</b>	13,6 +/- 11,9	15,9 +/- 9,3	16,6 +/- 7,6	8,6 +/- 6,6	P=0,54
<b>BSIT</b>	9,5 +/- 3,4	5,14 +/- 3,0	5,8 +/- 3,4	8,8 +/- 2,6	P=0,02
<b>SCOPA-AUT</b>					
<b>Subscore sexual dysfunction men</b>	4,0 +/- 0,0 (N=1)	3,0 +/- 1,5 (N=11)	3,9 +/- 1,6 (N=21)	2,6 +/- 1,3 (N=13)	P=0,5
<b>Subscore sexual dysfunction women</b>	3,2 +/- 1,0 (N=6)	2,5 +/- 2,4 (N=4)	1,6 +/- 1,3 (N=19)	2 +/- 1,5 (N=19)	P=0,76
<b>Subscore Urinary</b>	4,8 +/- 2,4	4,7 +/- 3,4	5,7 +/- 3,4	3,1 +/- 2	P=0,98
<b>Subscore gastrointestinal</b>	2,0 +/- 2,5	4,4 +/- 3,5	3,9 +/- 3,0	1,1 +/- 1,2	0,1

P 418

## ACR/EULAR Myositis Klassifikation 2017: "real world data" der Göttingen-Kohorte

Kanan Hasanov<sup>1</sup>, Sabrina Zechel<sup>2</sup>, Rachel Zeng<sup>1</sup>, Stefanie Glaubitz<sup>1</sup>, Peter Korsten<sup>3</sup>, Cornelia S. Seitz<sup>4</sup>, Jens Schmidt<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Uniklinikum Göttingen - Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Göttingen, Deutschland

**Einführung:** Inflammatorische Myopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal der immunologisch vermittelte Muskelschaden sind. Leitsymptome sind eine Muskelschwäche und Muskelschmerzen. Die Abgrenzung zu anderen Formen der Myopathie kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Vor kurzem wurde eine neue Klassifikation für Myositis von den Fachgesellschaften ACR und EULAR akkreditiert. Diese Kriterien basieren auf einer Kohorte von ca. 1000 Patienten aus dem Euromyositis-Register, in dem die Diagnosen von Patienten nicht überprüft werden.

**Ziel:** Ziel der aktuellen Arbeit ist, die Patientendaten der UMG zur Myositis aus den Jahren 2004 bis 2018 hinsichtlich der verschiedenen Klassifikationen retrospektiv zu analysieren und zu beurteilen, ob die aktuelle ACR/EULAR Klassifikation zur Diagnosestellung einer Myositis geeignet ist.

**Methoden:** Es wurden 190 Patienten mit den Diagnosen Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), nekrotisierende Myopathie (NM), Antisynthetase-Syndrom (ASS) oder Einschlusskörpermyositis (IBM) eingeschlossen, wenn die Behandlung an der Universitätsmedizin Göttingen zwischen 2004 und 2018 erfolgte. Anhand der Kriterien verglichen wir die Diagnose nach der ACR/EULAR Klassifikation mit den zuvor etablierten Myositis-Klassifikationen für die PM und DM (Bohan & Peter, Targoff, Dalakas und Hoogendijk) und die IBM (Dalakas, Griggs, Rose).

**Ergebnisse:** Der Punktwert und die jeweilige Diagnose entsprechend der ACR/EULAR Klassifikation wurde mit allen anderen relevanten Myositis-Klassifikationen verglichen (siehe Tabelle). Hierbei wurden die Kriterien für PM und DM (Bohan & Peter, Tanimoto, Targoff, Dalakas und Hoogendijk) ebenso wie für die IBM (Dalakas, Griggs, Rose) verwendet. Es zeigte sich, dass die ACR/EULAR Kriterien im Vergleich zu anderen etablierten Kriterien Lücken aufweisen, indem z. B. eine nekrotisierende Myopathie nicht diagnostiziert werden kann.

IBM: n=120; IBM: n= 51	ACR&EULAR 2017	Hoogendijk (ENMC)	Dalakas&Hohlfeld 2003	Targoff (1997)	Tanimoto (1995)	Bohan & Peter (1975)	Rose (ENMS 2013)	Dalakas (1991)	Griggs (1995)
Polymyositis (48.3%)	n=60 (50%)	Definite PM (21); Probable PM (16); n=37 (30.8%)	Definite PM (38); Probable PM (23); n=61 (50.8%)	Definite (54); Probable (20); Possible (19); n=93 (7.5%)	n=69 (57.5%)	Definite PM (39); Possible PM (37); Probable PM (10); n=86 (71.6%)	n.d.	n.d.	n.d.
Dermatomyositis (15%)	n=11 (9.2%)	Definite DM (8); Probable DM (7); n=13 (10.8%)	n=11 (9.2%)	Definite DM (8); Probable (4); Possible (3); n=15 (12.5%)	n=8 (6.6%)	Definite DM (8); Possible DM (7); n=15 (12.5%)	n.d.	n.d.	n.d.
Amypathic Dermatomyositis (1.6%)	n=5 (4.2%)	n=1 (0.8%)	n=3 (2.5%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Non-specific myositis (5%)	n.d.	n=11 (9.2%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Immune-mediated necrotizing myopathy (15%)	n.d.	n=10 (8%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Criteria not met (15%)	n=54 (45%)	n=48 (51.2%)	n=45 (36.5%)	n=9 (7.5%)	n=43 (35.9%)	n=19 (15.9%)	n=7 (14%)	n=17 (33.4%)	n=9 (17.9%)
Inclusion body myositis	n=38 (74.5%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Clinico-pathologically defined IBM (15); Clinically defined IBM (21); Probable IBM (8); n=44 (86%)	n=34 (66.6%)	Definite IBM (13); Possible IBM (29); n=42 (82.1%)

n.d.= not defined

**Diskussion:** Der Vergleich der Myositis-Klassifikationen zeigt, dass die ACR/EULAR-Klassifikation prinzipiell geeignet sind, um Patienten mit einer Myositis zu identifizieren. Diagnostische Lücken wie die nekrotisierende Myositis sollten mit der nächsten Novellierung der Kriterien geschlossen werden. Eine weitergehende Überprüfung der ACR/EULAR Kriterien einschließlich einer dezierten Beurteilung der Spezifität und Sensitivität sollte anhand einer größeren, gut charakterisierten Kohorte erfolgen wie z. B. über das MYOSITIS NETZ.

## Neurogenetik & Muskelerkrankungen

P 447

### Pathology of inclusion body myositis: inflammatory modulation of $\alpha$ -Synuclein expression in skeletal muscle cells

Daniela Drücke<sup>1</sup>, Jana Zschüntzsch<sup>2</sup>, Tiago Outeiro<sup>3</sup>, Jens Schmidt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Göttingen, Muscle Immunobiology Group, Department of Neurology, Department of Experimental Neurodegeneration, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>University Medical Center Göttingen, Muscle Immunobiology Group, Department of Neurology, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>University Medical Center Göttingen, Department of Experimental Neurodegeneration, Göttingen, Deutschland

**Background:** Inclusion body myositis (IBM) is an inflammatory myopathy that occurs in patients above 50 years of age and leads to severe disability. IBM pathology includes inflammatory as well as myodegenerative mechanisms. Proinflammatory cytokines and invasion of cytotoxic T cells play a major role and contribute to muscle fibre damage. The degenerative part is characterized by intracellular protein aggregates, which are normally cleared by autophagy. In IBM, autophagy as well as the 26S proteasome function are impaired. This causes aggregates to accumulate, resulting in vacuole formation. The aggregated proteins consist especially of  $\beta$ -amyloid and phosphorylated tau, but also  $\alpha$ -synuclein was found to accumulate in IBM muscle.  $\alpha$ -synuclein is a presynaptic protein primarily expressed in the brain where it is a key molecule in the pathogenesis of Parkinson's disease. The function of  $\alpha$ -synuclein in muscle has been elusive so far.

**Aims:** Characterization of the expression, degradation and distribution of  $\alpha$ -synuclein in human muscle cells in relation to inflammation.

**Methods:** Human myoblasts (CCL136) were exposed to the proinflammatory cytokines interferon gamma (IFN $\gamma$ ), Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) in different combinations.  $\alpha$ -synuclein was analysed by qRT-PCR, westernblot and immunocytochemistry. To investigate protein degradation, the proteasome was blocked by MG132. Furthermore, autophagy was inhibited by 3-Methyladenine (3MA) and induced using rapamycin (RAPA) and chloroquine (CQ).

**Results:** The mRNA expression of  $\alpha$ -synuclein remained unaltered after exposure to cytokines. On protein level, western blots demonstrated a decrease of  $\alpha$ -synuclein after exposure to cytokines compared to medium control. Upon cytokine exposure,  $\alpha$ -synuclein congregated in the nucleus as evidenced by immunocytochemistry. The cytoplasmatic distribution of the protein (homogenous, granular and inclusions) was not affected by cytokines. Inhibition of the proteasome pathway did not influence the intracellular  $\alpha$ -synuclein level whereas induced autophagy led to a decrease of total  $\alpha$ -synuclein signal.

**Conclusions:** In skeletal muscle cells, proinflammatory cytokines reduce the total amount of  $\alpha$ -synuclein and lead to a translocation from the cytoplasm into the nucleus. The data shed light on the cause of toxicity under proinflammatory conditions in skeletal muscle.

P 489

### Genotyp-Phänotyp-Korrelationen MYH2-assoziierter kongenitaler Myopathie

Gilbert Wunderlich<sup>1</sup>, Mona Kreutzer<sup>2</sup>, Joachim Weis<sup>3</sup>, Angela Abicht<sup>4</sup>, Matthias Vorgerd<sup>5</sup>, Gereon R. Fink<sup>1</sup>, Sebahattin Cirak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; <sup>3</sup>RWTH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland; <sup>4</sup>MGZ, Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland; <sup>5</sup>BG-/Uniklinik Bergmannsheil, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Myosin heavy chain (MyHC) ist ein wesentlicher struktureller Bestandteil des kontraktiven Apparates der quergestreiften Muskulatur. Es gibt mehrere MyHC-Isoformen, die von verschiedenen Genen kodiert werden. MyH IIa (MYH2) wird in schnellen Typ2A-Muskelfasern exprimiert.



Heterozygote, "compound"-heterozygote und homozygote MYH2-Mutationen wurden bisher als Ursache einer Ophthalmoplegie und einer mild ausgeprägten proximalen Myopathie mit Beginn im Kindesalter und nur geringer Progredienz beschrieben. Hier stellen wir drei Patienten nicht verwandter Familien mit z.T. schwergradiger MYH2-assoziiierter kongenitaler Myopathie vor.

**Fallberichte:** Ein 11-jähriger aus Serbien gebürtiger Junge stellte sich vor mit einer seit der Neonatalperiode bestehenden hochgradigen Tetraparese, respiratorischen Insuffizienz und Ophthalmoparese. Freies Sitzen war nie möglich. Die Kreatinkinase (CK) war normal, die Elektromyographie zeigte myopathische Veränderungen, die Elektroneurographie war normal. In der molekulargenetischen Diagnostik fand sich die heterozygote Variante (c.3112G>T, p.D1038Y) im MYH2-Gen in der so genannten "coiled coil"-Region, die durch Verwindung der alpha-Helices das "Rückgrat" der Myosine bildet (wahrscheinlich pathogen, ACMG 2015).

Die zweite Patientin ist ein 6-jähriges aus der Türkei gebürtiges Mädchen, das sich nach einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung mit einer axialen Muskelschwäche und einer Ophthalmoparese vorstellte. Die Gehfähigkeit war erhalten, Laufen und Treppensteigen waren jedoch erschwert, Kauen und Schlucken beeinträchtigt. Die CK war normal. In der molekulargenetischen Diagnostik fanden sich zwei „compound“-heterozygote Missense-Mutationen im MYH2-Gen, was durch Segregationsanalyse bestätigt wurde. Eine Variante c.326G>A, p.R109H liegt in der "Myosin-Motor-Kopf-Domäne", die zweite Variante (c.1416+5G>T) in einer intronischen Splice-Region. Nach ACMG-Kriterien liegt eine wahrscheinliche Pathogenität vor.

Ein 44-jähriger aus Sri Lanka gebürtiger Patient stellte sich vor mit einer externen Ophthalmoplegie, Dysphagie und Tetraparese. Nach Symptombeginn in der Kindheit war es etwa ab dem 30. Lebensjahr zu einer deutlichen Progredienz gekommen. Die CK war mit 400-600 U/l mäßig erhöht, und elektromyographisch fanden sich myopathische Veränderungen. Mehrfach erfolgten Muskelbiopsien, die außer einer chronischen, nicht floriden nekrotisierenden Myopathie mit fokalen myofibrillären Veränderungen eine erhebliche Dominanz der Typ I-Fasern und gleichzeitig deutlich reduzierter Anzahl Typ II-Fasern zeigten. In der Exom-Diagnostik fiel eine homozygote MYH2-Variante (c.4046T>C, p.L1349P) auf. Diese wahrscheinlich pathogene "Missense"-Variante führt zu einer Unterbrechung der "coiled coil"-Region und ist nach ACMG-Kriterien ebenfalls als wahrscheinlich pathogen zu klassifizieren.

**Schlussfolgerungen:** Zusammenfassend weisen die Phänotypen von Patient 1 und 3 mit erheblicher Tetraparese und dadurch bedingter Gehunfähigkeit über die bisher beschriebene klinische Symptomatik deutlich hinaus. Die Kombination aus Ophthalmoplegie und Paresen der Extremitätenmuskulatur zusammen mit einer ausgeprägten Dominanz der Typ I-Fasern passt sehr gut zu einer MYH2-assoziierten Myosin-Myopathie. Diese sollte für kongenitale Myopathien mit Ophthalmoparesen als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.

P 512

## Expressionsanalysen von Prion-Protein PrP<sup>C</sup> im Zytokin-induzierten Muskelentzündungsmodell

Christina Neuhauser<sup>1</sup>, Rachel Zeng<sup>1</sup>, Inga Zerr<sup>1</sup>, Matthias Schmitz<sup>1</sup>, Jens Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland

**Hintergrund:** Prion-Proteine sind Glykoproteine an der Oberfläche von Körperzellen, deren Umwandlung in eine pathogene Isoform (PrP<sup>Sc</sup>) zu Prionenerkrankungen wie die Creutzfeld-Jakob-Krankheit beim Menschen führen. Das physiologische Prion-Protein (PrP<sup>C</sup>) kommt vorwiegend in neuronalen Gewebe vor, daneben wird es auch in nicht-neuronalen Gewebe wie z. B. Skelettmuskelzellen exprimiert. Die Rolle des normalen zellulären Prion-Proteins ist bisher nur im Ansatz verstanden. Es gibt Hinweise auf eine Hochregulation von PrP<sup>C</sup> in entzündlichen Muskelkrankungen wie die Einschlusskörpermyositis (IBM), Polymyositis und Dermatomyositis. Dabei sind die zu Grunde liegenden Pathomechanismen größtenteils unklar.

**Ziele:** Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen proinflammatorischem Zellstress und der Expression von PrP<sup>C</sup> in Muskelzellen.

**Fragstellung:** Inwiefern ist PrP<sup>C</sup> in der Zellstressantwort von Muskelzellen beteiligt?

**Methoden:** Zellstress in Muskelzellen wurde durch Stimulation mit Zytokinen (IL-1 $\beta$  und IFN- $\gamma$ ) induziert und die Expression von PrP sowie MHC-I mittels Western Blot quantifiziert. Der Einfluss einer PrP-Überexpression auf die Stressantwort in Muskelzellen wurde durch eine PrP-Transfektion evaluiert.

**Ergebnisse:** Die Zytokin-vermittelte Zellstressinduktion führte zu einer signifikanten Herunterregulation von PrP. Dagegen blieben die Expression weiterer typischer Proteinaggregate wie tau und p-tau unverändert. Eine zusätzliche Überexpression von PrP führte zu einer reduzierten MHC-I-Expression, was auf eine verminderte Entzündungsreaktion in den Muskelzellen hindeutet.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten daraufhin, dass das physiologische Prionprotein in der Zellstressantwort von Skelettmuskelzellen eine Rolle spielt und somit möglicherweise auch in der Pathogenese entzündlicher Muskelerkrankungen involviert ist.

P 537

### SCA3 patients differ: the relevance of the genetic status and alternative splicing for the pathophysiology of Spinocerebellar Ataxia Type 3

Daniel Weishäupl<sup>1,2,3</sup>, Juliane Schneider<sup>1,2,3</sup>, Barbara P. Pinheiro<sup>1,2,3</sup>, Laura Dengler<sup>1,2</sup>, Theocharis Tsoferidis<sup>1,2</sup>, Corinna Ruess<sup>1,2,3</sup>, Sandra M. Dold<sup>1,2,3</sup>, Felix von Zweyedorf<sup>4,5</sup>, C. Johannes Gloeckner<sup>4,5</sup>, Jana Schmidt<sup>1,2,3</sup>, Olaf Riess<sup>1,2,3</sup>, Thorsten Schmidt<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>3</sup>NGS Competence Center Tübingen (NCCT), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE), Tübingen, Deutschland; <sup>5</sup>Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Tübingen, Deutschland

**Background:** Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) also known as Machado-Joseph disease (MJD) is an inherited neurodegenerative disorder and the most common form of autosomal-dominantly inherited ataxias worldwide. SCA3/MJD is caused by the expansion of a CAG repeat within the *ATXN3* gene leading to an expanded polyglutamine repeat in the encoded ataxin-3 protein. The *ATXN3* gene is alternatively spliced leading to multiple different isoforms of ataxin-3 which are further modified by genetic polymorphisms leading even to a premature stop of the protein.

**Aims and Question:** Each SCA3/MJD patient expresses multiple versions (i.e. isoforms) of the disease-causing protein ataxin-3 and -depending on their genetic status- patients differ in their respective subset of isoforms. We aimed to identify the relevance of these individual isoforms and polymorphic variations of ataxin-3 as this may be of high relevance for a personalized medicine approach to treat SCA3/MJD.

**Methods:** Here we examined the significance of these different ataxin-3 isoforms, alternative splicing and polymorphic amino acid changes on major aspects of the physiological function of ataxin-3 as well as their impact on main disease mechanisms. We further determined the genetic status of *ATXN3* in a cohort of European SCA3 patients and studied their impact on the disease progression.

**Results:** At the physiological level, we show that alternative splicing and the premature stop codon alter ataxin-3 stability and that ataxin-3 isoforms differ in their enzymatic activity, subcellular distribution, and interaction with other proteins. At the pathological level, we found that the expansion of the polyglutamine repeat leads to a stabilization of ataxin-3 and that ataxin-3 isoforms differ in their aggregation properties. A polymorphic premature stop codon even aggravates pathology. Interestingly, we observed functional interactions between normal and polyglutamine-expanded *ATXN3* variants which modify the physiological and pathophysiological properties of ataxin-3. We further observed the impact of the genetic status on the onset of the disease in SCA3 patients, further supporting our *in vitro* data. Our findings indicate that the haplotype, alternative splicing, and interactions between different ataxin-3 isoforms affect not only major aspects of ataxin-3 function but also SCA3 pathogenesis.

**Conclusion:** As the polymorphisms within ataxin-3 impact major pathophysiological mechanisms of SCA3, the haplotype status of SCA3 patients (both of the normal and the expanded allele) should be considered as disease modifier in future clinical trials involving SCA3 patients. Ataxin-3 isoform are further a highly interesting target for personalized treatment strategies.

## Neuroinfektiologie (einschl. Neuro-AIDS) I

P 32

### Fallvorstellung: ein ungewöhnlicher Fall von Neuro-Tuberkulose

Nora Möhn<sup>1</sup>, Philipp Schwenkenbecher<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>, Martin Stangel<sup>1</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule, Neurologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Tuberkulose (Tbc) ist weltweit die am häufigsten zum Tode führende bakterielle Infektionskrankheit. In Deutschland tritt die Erkrankung deutlich seltener auf, wobei ihre Inzidenz in den letzten Jahren wieder angestiegen ist und 2016 bei 7,2 pro 100.000 Einwohner lag. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems im Sinne einer Neuro-Tbc ist bei ca. 5-10 % der extrapulmonalen Tbc-Fälle zu verzeichnen. Da der kulturelle Nachweis des Erregers oft mehrere Wochen in Anspruch nimmt und die Symptome sowie die diagnostischen Befunde unspezifisch sein können, vergeht oft viel Zeit, bis die richtige Diagnose gestellt und eine wirksame Therapie eingeleitet werden kann.

**Ziele:** Es soll im Folgenden der Fall eines Patienten aus unserer neurologischen Klinik mit diagnostizierter Neuro-Tbc ohne pulmonale Beteiligung dargestellt werden. Aufgrund des ungewöhnlichen klinischen Verlaufs und einiger diagnostischer Besonderheiten erfolgte die Diagnosestellung in diesem Fall erheblich verzögert. Anhand des Fallbeispiels soll der Blick für seltene Differenzialdiagnosen in der neurologischen Klinik geschärft werden und es soll daran erinnert werden, bei bestimmten klinischen Konstellationen insbesondere bei nachgewiesenem leptomeningealen Enhancement an das Vorliegen einer Neuro-Tbc zu denken.

**Fragestellung:** Mit welchen Symptomen präsentierte sich der Patient, wie war der klinische Verlauf der Erkrankung und welche Diagnostik wurde eingesetzt bis schließlich die richtige Diagnose gestellt werden konnte? Grundsätzlich: welche Hürden gibt es bei der Diagnose einer Neuro-Tbc und was ist die adäquate Therapie?

**Methoden:** Dargestellt ist eine Fallbeschreibung mit Präsentation des klinischen Verlaufs über insgesamt 6 Jahre. Im Rahmen des Aufenthaltes in unserer Klinik wurden bei dem Patienten verschiedene diagnostische Mittel eingesetzt (u. a. mehrere cMRT-Aufnahmen, mehrere Liquoranalysen inkl. ausführlicher virologischer und mikrobiologischer Aufarbeitung, EEG, PET-CT, kardiale Diagnostik etc.).

**Ergebnisse:** Ein 62-jähriger, türkischstämmiger Patient wurde im Februar 2012 in unserer Klinik aufgrund von fokalen Krampfanfällen behandelt. In der Bildgebung (cMRT) imponierte ein bandförmiges KM-Enhancement hochparietal links mit verstrichenen Sulci. Eine Ursache der Veränderungen ließ sich bei unauffälliger Liquoranalyse und unspezifischem PET-CT-Befund nicht eruieren. Im November 2017 stellte sich der Patient aufgrund von kognitiven Defiziten und einer Gangstörung erneut vor. Die cMRT zeigte eine weitgehende Befundkonstanz im Vergleich zur Voruntersuchung von 2012, die Liquoranalyse ergab eine Pleozytose (264 Zellen/ml) mit leichter Schrankenstörung (Qalb 9.6) und intrathekaler IgM- und IgG-Synthese. Nach empirischer antibiotischer und antiviraler Therapie sowie Steroidgabe (Dexamethason 40mg über 7 Tage) kam es zwischenzeitlich zu einer bildmorphologischen, liquorlaborchemischen (Rückgang der Pleozytose auf 172 Zellen/µl, Q-Albumin 5.0) und klinischen Verbesserung. Im Verlauf von 10 Tagen verschlechterte sich der Patient jedoch klinisch zusehends, in der cMRT waren Diffusionsstörungen und schließlich eine basale Meningitis nachweisbar. Im Januar 2018 konnte in einer 3,5 Wochen zuvor gewonnenen Liquorprobe kulturell *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden. Der Quantiferon-Test, welcher initial (2012) positiv gewesen war, hatte im November 2017 ein negatives Ergebnis gezeigt. Eine leitliniengerechte antibiotische Vierfach-Therapie wurde eingeleitet.

**Schlussfolgerungen:** Trotz einiger Hinweise, die an eine Neuro-Tbc hätten denken lassen können (leptomeningeales Enhancement, lymphozytäre Pleozytose, Ischämien im Verlauf), handelt es sich um einen ungewöhnlichen Verlauf. Insbesondere die jahrelange klinische und bildmorphologische Stabilität der Erkrankung erscheint untypisch. Die Neuro-Tbc ist aktuell eine seltene neurologische Differenzialdiagnose, könnte jedoch in Zukunft aufgrund verstärkter Migrationsbewegungen wieder mehr in den Fokus rücken.

P 64

## Liquormetabolite als potenzielle Biomarker für die Enterovirusmeningitis

Dominica Ratuszny<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1,2</sup>, Natalia Novoselova<sup>3,4</sup>, Maïke Kuhn<sup>3,5</sup>, Volkhard Kaefer<sup>6</sup>, Thomas Skripuletz<sup>1</sup>, Frank Pessler<sup>2,3,5</sup>, Martin Stangel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Centre for Individualised Infection Medicine, c/o CRC Hannover, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Twincore, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>National Academy of Sciences of Belarus, United Institute of Informatics Problems, Minsk, Belarus; <sup>5</sup>Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Forschungsgruppe Biomarker für Infektionserkrankungen, Braunschweig, Deutschland; <sup>6</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrale Forschungseinrichtung Metabolomics, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Enteroviren gelten als häufiger Erreger der viralen Meningitis. Klinisch bietet sich häufig die typische Trias aus Fieber, Meningismus und Kopfschmerzen. Neben der Bestimmung der Infektparameter ist die Lumbalpunktion essentiell zur Diagnostik einer Infektion des Zentralen Nervensystems. In 15 % der Fälle einer Enterovirusmeningitis findet sich im Liquor jedoch eine normale Zellzahl (<5 Zellen/ $\mu$ l), sodass die akute Diagnosestellung eine Herausforderung darstellen kann. Bislang erfolgt der Nachweis des Virus mittels PCR.

**Ziele:** Ziel unserer Untersuchung war es, das Nervenwasser auf spezifische Biomarker zu untersuchen, um insbesondere die Patienten mit Enterovirusmeningitis und normaler Zellzahl identifizieren zu können.

**Fragestellung:** Im Fokus unseres Interesses stand sowohl die Frage nach einem spezifischen Biomarker für die Enterovirusmeningitis allgemein, als auch speziell für Patienten, deren Liquor trotz Enterovirusnachweis eine normale Zellzahl aufweist.

**Methoden:** Mit Hilfe von flüssigchromatografischen und massenspektrometrischen Untersuchungen ermittelten wir Metabolitprofile im Liquor von Patienten mit nachgewiesener Enterovirusmeningitis (n = 10) und teilten die Gruppe in Patienten mit erhöhter (n = 5) sowie normaler (n = 5) Zellzahl auf. Die Kontrollgruppe (n = 19) ohne Entzündungszeichen im Liquor wurde aus Patienten mit idiopathischer Fazialisparese (n = 9) sowie Patienten mit Normaldruckhydrozephalus (n = 10) gebildet.

**Ergebnisse:** Durch die Vergleiche von insgesamt 91 Metaboliten konnten wir Unterschiede zwischen Liquor mit Enterovirusnachweis im Vergleich zum Liquor der Kontrollgruppe feststellen. In der gesamten Gruppe der Meningitispatienten ließen sich das Phosphatidylcholin PC.ae.C36.3 zusammen mit den Aminosäuren Asparagin und Glycin als gute kombinierte Biomarker (AUC 0,92) identifizieren. Bei Patienten mit erhöhter Zellzahl im Nervenwasser zeigte sich Kynurenin als sehr valider Marker (AUC 1,0). Das Phosphatidylcholin PC.ae.C36.3 war eigenständig ein guter Biomarker für eine Enterovirusmeningitis bei unauffälliger Liquorzellzahl, in Kombination mit weiteren Phosphatidylcholinen (PC.ae.C36.3, PC.ae.C36.5, und PC.ae.C38.5) konnte die Validität weiter gesteigert werden (AUC 0,99).

**Schlussfolgerungen:** Zusammenfassend sehen wir in der Metabolitanalyse des Liquors einen hohen Stellenwert. Wir konnten zeigen, dass die Untersuchung der Metabolite im Liquor eine potentielle ergänzende diagnostische Maßnahme zum Nachweis einer Enterovirusmeningitis darstellen kann. Dies könnte nach Vereinfachung der Untersuchungsmethode in der Akutsituation bei Verdacht auf eine Meningitis ein wertvolles additives Untersuchungsmittel sein.

P 122

## Atypische Präsentation einer häufigen Erkrankung: pharyngolaryngealer Herpes zoster

Steffi Kitte<sup>1</sup>, Helen Hanso<sup>1</sup>, Antje Rodewald<sup>2</sup>, Martin Wolz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Elblandklinikum Meißen, Klinik für Neurologie und Geriatrie, Meißen, Deutschland; <sup>2</sup>Elblandklinikum Meißen, Radiologie, Meißen, Deutschland

**Hintergrund:** Nach einer meist in der Kindheit erfolgten exogenen Primärinfektion mit dem Varicella-zoster-Virus (VZV) persistiert dieses lebenslang in den Spinal- und Hirnnervenganglien. Die endogene Reaktivierung des Virus führt zu segmentalen, unilateralen Hautrötungen, vesikulären Eruptionen und teils starken Schmerzen - dem Herpes zoster. Die Dermatome T3-L3 sowie die Hirnnerven V und VII sind am häufigsten betroffen. Eine Reaktivierung im Bereich der cau-

dalen Hirnnerven ist sehr selten und in der Literatur als einzelne Fallberichte zu finden. Dabei kann eine Affektion der Hirnnerven IX und X aufgrund der regelhaft auftretenden Paresen im Bereich der Pharynx- und Larynxmuskulatur weitreichende gesundheitliche und psychosoziale Folgen für Betroffene haben. Die schnelle Einleitung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen kann hierbei nicht zuletzt durch Vermeidung von Sekundärkomplikationen (Aspiration) prognoseverbessernd sei.

**Ziele:** Sensibilisierung für die atypische Präsentation des Herpes zoster durch Affektion pharyngolaryngealen Hirnnerven anhand eines Fallberichtes.

**Fallbericht:** Wir übernahmen die 82-jährige Patientin aus der Klinik für HNO, wo sie sich initial wegen starker Halsschmerzen, Odynophagie und Heiserkeit vorgestellt hatte. Klinisch objektivierten sich eine Recurrens-, Hypoglossus- und Glossopharyngeusparesis links sowie ein ausgeprägter inspiratorischer Stridor. Laborchemisch zeigten sich unauffällige Befunde. Bildgebend fanden sich in der Schädel-MRT diskrete unspezifische Veränderungen am pontomedullären Übergang links ohne Kontrastmittelenhancement als Hinweis auf eine entzündliche Reaktion [Abb. 1]. Im Liquor fand sich eine isolierte Pleozytose. Die Erregerdiagnostik objektivierte eine VZV-Infektion mittels positiver PCR.

**Verlauf:** Es erfolgte eine antivirale intravenöse Therapie mit Aciclovir. Rasch kam es zu einem Rückgang der Schmerzen, die unter alleiniger Behandlung mit Analgetika nie komplett kompensiert waren. Auch die Dysphonie besserte sich leicht. Erst nach Therapiebeginn fielen nun - zwei Wochen nach Symptombeginn - zudem herpetiforme Effloreszenzen im hinteren Zungendrittel links auf [Abb. 2]. Bei persistierenden linksseitigen pharyngolaryngealen Paresen mit resultierender Dysphagie kombinierten wir Aciclovir im Verlauf mit Prednisolon. Bei ausbleibender Besserung war vier Wochen nach Symptombeginn schließlich die Anlage einer PEG-Sonde nötig. Im weiteren (poststationären) Verlauf zeigte sich unter regelmäßiger logopädischer Behandlung eine langsame, kontinuierliche Regredienz der Dysphagie. Fünf Monate nach Symptombeginn nahm die Patientin wieder feste Mahlzeiten und angedickte Flüssigkeiten oral zu sich. Die initial leicht gebesserte Dysphonie blieb unverändert bestehen.

**Schlussfolgerungen:** Die Initialsymptome des seltenen pharyngolaryngealen Herpes zoster - Halsschmerzen, Odynophagie und Heiserkeit - ähneln denen einer typischen Erkältungskrankheit und erschweren die rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Richtungsweisend könnten herpetiforme Effloreszenzen sein. Diese sind jedoch ohne endoskopische Diagnostik teilweise nicht einsehbar oder treten - wie in unserem Fall - deutlich verzögert oder in bis zu 33 % d.F. gar nicht auf. Bildgebende Verfahren zeigen zumeist unauffällige Befunde (MRT-Befunde zu 69 % unauffällig). Wegweisend ist die Erregerdiagnostik im Liquor. Da zudem regelhaft Paresen bestehen, sollte frühzeitig eine Schluckuntersuchung zur Detektion einer (subklinischen) Dysphagie erfolgen. Trotz frühzeitiger Behandlung sind die in einem Review von Nisa et al. angegebenen Heilungsraten mit 26 % gering. Zu den langfristigen Folgen zählen die Dysphagie und Dysphonie. [1]

**Quelle:** [1] Nisa, Lluís et al, Pharyngolaryngeal Involvement by Varicella-Zoster Virus, Journal of Voice, Vol. 27, No. 5, 2013



Abb. 1: MRT (coronar, FLAIR): unspezifische Veränderungen am pontomedullären Übergang links

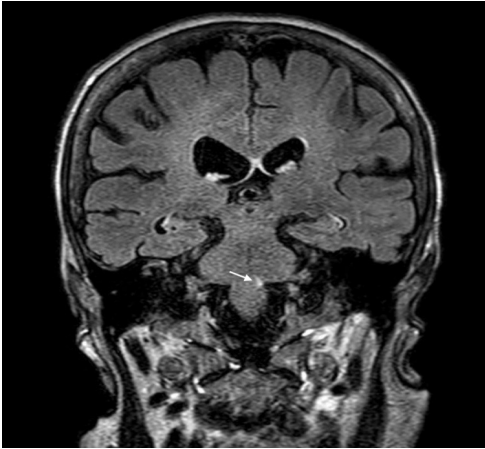


Abb. 2: herpetiforme Effloreszenzen hinteres Zungendrittel links

P 310

## Hypoglykorrhachie als mögliche Ursache für Diffusionsstörungen mit metabolischem Verteilungsmuster bei Patienten mit bakterieller Meningitis

Gerrit M. Große<sup>1</sup>, Nora Möhn<sup>1</sup>, Friedrich Götz<sup>2</sup>, Karin Weissenborn<sup>1</sup>, Kurt-Wolfram Sühs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Im Rahmen schwerer bakterieller Meningitiden finden sich in der kraniellen Magnetresonanztomografie (cMRT) nicht selten fokale Diffusionsstörungen. Diese werden häufig als cerebrale Ischämien im Rahmen einer begleitenden Vaskulitis gewertet. Jedoch gleicht das Verteilungsmuster der Signalsteigerungen in den diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) bei einigen Meningitis-Patienten denen, die im Rahmen metabolischer Störungen, wie z. B. der Hypoglykämie, auftreten. Zudem wiesen autoptische Studien von Patienten, die an Pneumokokkenmeningitiden verstorben sind, histologische Unterschiede zwischen corticalen, vaskulitischen Infarkten und hippocampalen Defektzonen nach, was einen distinkten Pathomechanismus impliziert.

**Ziele:** In dieser retrospektiven Untersuchung von Patienten mit Meningitiden durch Pneumokokken und andere bakterielle Erreger sollte geprüft werden, ob Liquorparameter und insbesondere die erniedrigte Liquorglucose mit dem Auftreten von Diffusionsstörungen mit metabolischem Muster vergesellschaftet sind.

**Methoden:** Insgesamt wurden 51 Patienten mit bakterieller Meningitis (Pneumokokken: N=29; andere bakterielle Erreger: N= 22) betrachtet, die an der Medizinischen Hochschule Hannover in den Jahren 2004 bis 2019 behandelt wurden. Für 36 Patienten standen cMRT-Aufnahmen zur Analyse zur Verfügung. Es wurde eine zu den klinischen Daten verblindete Einteilung des DWI-Signalmusters (Hippocampus, Basalganglien, Cortex, hintere Schädelgrube) vorgenommen. DWI-Hyperintensitäten im Bereich des Hippocampus und/oder der Basalganglien wurden als „metabolisch“ definiert. Die Liquorparameter Zellzahl, Protein, Laktat, Q-Albumin sowie die Liquorglucose wurden analysiert. Die Hypoglykorrhachie wurde als Liquorglucose <1,6mmol/l definiert.

**Ergebnisse:** Eine Hypoglykorrhachie lag in 14 Fällen vor. Patienten mit Pneumokokkenmeningitiden wiesen signifikant häufiger eine Hypoglykorrhachie auf als Patienten mit anderen Meningitiserregern ( $p=0,001$ ). Die Liquorglucose korrelierte invers mit dem Liquor-Protein ( $r=-0,678$ ;  $p<0,001$ ), -Laktat ( $r=-0,696$ ;  $p<0,001$ ) und Q-Albumin ( $r=-0,726$ ;  $p<0,001$ ), nicht jedoch mit der Liquorzellzahl. DWI-Signalsteigerungen waren in 10 Fällen zu finden, bei 7 hiervon war ein me-

tabolisches Verteilungsmuster festzustellen. Diffusionsstörungen insgesamt waren nicht mit dem Vorliegen einer Hypoglykorrhachie assoziiert. Jedoch zeigte sich, dass Patienten mit metabolischem DWI-Muster tendenziell häufiger eine Hypoglykorrhachie aufwiesen als Patienten ohne Diffusionsstörung oder nicht-metabolischem DWI-Muster ( $p=0,074$ ). Dieser Trend fand sich ebenfalls im direkten Vergleich zwischen metabolischen und nicht-metabolischen DWI-Mustern ( $p=0,073$ ): Sofern bei Patienten mit Hypoglykorrhachie Diffusionsstörungen darstellbar waren, so wiesen diese in allen Fällen ein metabolisches Verteilungsmuster auf. Bei Patienten mit metabolischen DWI-Verteilungsmustern fanden sich ferner signifikant höhere Werte für das Liquorprotein ( $p=0,048$ ) und das Q-Albumin ( $p=0,014$ ) im Vergleich zu Patienten mit nicht-metabolischen bzw. keinen Diffusionsstörungen.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse weisen auf eine mögliche metabolische Ursache bestimmter Diffusionsstörungen bei Patienten mit bakterieller Meningitis hin. Diese Diffusionsstörungen mit metabolischem Verteilungsmuster sind zudem mit weiteren Liquorparametern, wie zum Beispiel einem erhöhten Q-Albumin, assoziiert. Größere Fallzahlen, beispielsweise im Rahmen eines Registers, sind nötig, um diese Befunde statistisch valide zu belegen.

P 353

## Der nicht ganz alltägliche Fall eines Tetanus mit rezidivierenden symmetrischen Myoklonien in der Frühphase der Erkrankung

Björn Christian Brenner<sup>1</sup>, Alexander Albert<sup>2</sup>, Georg von Boyen<sup>2</sup>, Oliver Neuhaus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SRH Krankenhaus Sigmaringen, Klinik für Neurologie, Sigmaringen, Deutschland; <sup>2</sup>SRH Krankenhaus Sigmaringen, Medizinische Klinik, Sigmaringen, Deutschland

**Hintergrund:** Obgleich aufgrund der empfohlenen Impfungen der STIKO die Zahl der Tetanusinfektionen in den letzten Jahren stetig zurück ging und in den letzten Jahren Deutschlandweit weniger als 15 Fälle gemeldet wurden, treten immer wieder einige Fälle mit auch Todesfolge in Erscheinung.

Dabei verläuft ein Tetanus typischerweise über ein Prodrom mit Schwitzen, Kopfschmerz sowie Übelkeit und Erbrechen bis hin zum Vollbild mit Trismus, Opisthotonus und einer generalisierten Erhöhung des Muskeltonus, dabei auch dem häufigen Rissus sardonicus. Dabei sind diese Phänomene durch taktile und akustische Reize provozierbar.

**Ziele:** Fallvorstellung einer 80-jährigen Patientin mit einem nachgewiesenen Tetanus und hierfür nicht ganz lehrbuchhaftem Verlauf mit bereits in der Initialphase bestehenden Myoklonien, prolongiertem und letztlich jedoch relativ günstigem Verlauf.

**Fragestellung:** Beim aktuellen Fall kam es zwei Tage nach einem Sturz im Hühnerstall zu Nackenschmerzen, Übelkeit und allgemeinem Unwohlsein, welche zu einer ambulanten Vorstellung führten. Nach kurzzeitiger Besserung mit symptomatischer Therapie erfolgte dann am Folgetag die notfallmäßige Aufnahme bei Schluckstörung, Kieferstarre und Meningismus sowie zunehmender Vigilanzminderung. Im weiteren Verlauf dann auch ein generalisierter epileptischer Anfall. Im weiteren Verlauf kam es immer wieder durch taktile Reize zu Myoklonien und Anfalläquivalenten. Trotz des bereits bestehenden Verdachts eines Tetanus erfolgte die kalkulierte-antibiotische Therapie einer Meningitis und bei weiterer Verschlechterung mit Beatmungspflichtigkeit die Verlegung in ein übergeordnetes Zentrum.

Dort konnten Rabies, eine Strychninvergiftung und auch eine infektiöse Meningitis mit typischen Erregern ausgeschlossen werden. Letztlich gelang der Beweis des Tetanus im klassischen Mausversuch. Therapeutisch wurden zwischenzeitlich IVIG und Steroide verabreicht. Die progredienten Myoklonien konnten mit Clonazepam und Levitiracetam kuptiert werden. Der weitere Verlauf war geprägt von längerfristiger Beatmungspflicht, Dysphagie und Tetraparese mit zögerlicher Besserung. Letztlich gelang eine Stabilisierung durch eine neurologische Frührehabilitation.

**Methoden:** Retrospektive Betrachtung eines klinisch interessanten Falls mit kritischer Diskussion.

**Ergebnisse:** Der beschriebene, schnelle Verlauf mit jedoch ungewöhnlich früh einsetzenden Myoklonien macht diesen Fall bei insgesamt überschaubarer Anzahl der Neuerkrankungen spannend. Dabei stellte die Kombination der auch meningitischen/enzephalitischen Aspekte die Behandler vor differenzialdiagnostische und therapeutische Fallstricke.

**Schlussfolgerungen:** Bei unserem Fall handelte es sich um einen relativ günstigen Verlauf. Aufgrund der jedoch auch in der Literatur beschriebenen letalen Verläufe ist ungeachtet dessen eine Impfung unerlässlich. Der vorliegende Fall zeigt zudem, dass eine Tetanusinfektion per se selten in der vorgestellten Semiologie jedoch durchaus eine Rarität darstellt und im Rahmen des Aufenthalts mehrere langjährig erfahrene Kliniker vor eine Herausforderung stellte.

P 381

## Longitudinale extensive transverse myelitis und positive AQP4-AK im Rahmen einer pulmonalen Tuberkulose: ein Fallbericht

Anne Damm<sup>1</sup>, Anna Jelinek<sup>1</sup>, Reinhard Helscher<sup>1</sup>, Rudolf Lauw<sup>1</sup>, Peter Lackner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto Wagner-Spital, Neurologisches Zentrum, Wien, Austria

**Hintergrund:** Im Rahmen einer NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorders) sind typischerweise die Sehnerven, das Rückenmark, die Area postrema, das Stammhirn, Zwischenhirn oder meist in geringerem Ausmaß das Großhirn betroffen.

Radiologisch zeigt sich oft eine LETM (longitudinally extensive transverse myelitis), welche durch eine entzündliche Veränderung über mindestens 3 Segmente definiert ist, die zentrale graue Substanz betrifft und spezifisch für eine NMOSD ist. Tritt eine LETM auf, sollten differenzialdiagnostisch dennoch ein paraneoplastisches Geschehen, eine andere demyelinisierende Erkrankung, vor allem Multiple Sklerose, infektiologische Ursachen, sowie andere systemische Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjörgen Syndrom) ausgeschlossen werden.

Der Nachweis von AQP4-IgG hat eine hohe Spezifität für das Vorliegen einer NMOSD. Bei Vorliegen von AQP4-IgG muss für die Diagnosestellung einer NMOSD nicht zwingend eine Sehnervbeteiligung vorliegen.

In der Literatur sind bislang nur einzelne Fälle beschrieben, in denen es im Rahmen einer Tuberkulose zum Auftreten einer NMOSD und LETM mit positiven AQP4-AK kam. Eine Studie hat sich mit dem Auftreten von NMOSD und Tuberkulose beschäftigt, konnte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang feststellen.

**Fallbericht:** Wir berichten über einen 40-jährigen Patient, der aufgrund eines Horner-Syndroms und einer geringen brachiofazial-betonten Hemiparese links, sowie Fieber die Notaufnahme aufsuchte. Im CT-Thorax zeigte sich eine kavernöse Läsion, sodass der dringende Verdacht auf eine Lungentuberkulose bestand. In Folge kam es zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, im Sinne einer progredienten spastischen Tetraparese, zusätzlich entwickelte sich ein Harnverhalt. Im MRT des Myelons fand sich eine langstreckige T2 hyperintense Läsion von C5 bis Th8 reichend, cerebral nur einzelne Gliosespots. Initial zeigte sich im Liquorbefund eine milde Pleozytose mit nur geringer Proteinerhöhung und normaler Glukoseratio, die Tuberkulose-PCR im Liquor war negativ. In Folge wurde mit einer Hochdosis Steroidtherapie begonnen, sowie, nach bronchskopischer Sicherung der offenen Lungentuberkulose (Mycobakterium tuberculosis PCR positiv), mit einer entsprechenden tuberkulostatischen Therapie. Eine wiederholte Bildgebung der HWS und BWS zeigte eine Befundregredienz, die mit der langsamen klinisch-neurologischen Symptombesserung unter Cortisontherapie korrelierte. In Folge erreichte uns ein positiver Befund für AQP4-AK im Liquor. In einer wiederholten Liquorpunktion, 4 Wochen nach Beginn der Therapie, zeigten sich normale Routineparameter, aber weiterhin positive AQP4-AK. Eine augenärztliche Begutachtung inkl. VEP und OCT war unauffällig, ebenso wie die MOG-AK, oligoklonalen Banden und die autoimmunologischen Parameter im Serum. Ein Hinweis auf ein neoplastisches Geschehen bestand nicht. Eine Symptomatik, entsprechend einer Neuritis nervi optici, wurde zu keinem Zeitpunkt beschrieben. Aktuell ist der Patient abgesehen von einer geringen neurologischen Residualsymptomatik beschwerdefrei und es kam bisher zu keiner Rekrudeszenz.

**Schlussfolgerungen:** Der hier berichtete Patient litt unter einer LETM, die in klarer Assoziation mit einer Lungentuberkulose aufgetreten ist. Laborchemisch konnte eine ZNS Tuberkulose ausgeschlossen werden. Es fanden sich jedoch zweimalig positive AQP4-AK passend zu einer NMOSD. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Tuberkulose und NMOSD ist in der Literatur kontrovers diskutiert. Differenzialdiagnostisch muss an eine bereits vorbestehende NMOSD, oder aber eine parainfektiose transverse Myelitis gedacht werden. Der beschriebene Fall macht deutlich, dass bei Vorliegen einer LETM und Tuberkulose, auch ohne Augenbeteiligung, an eine NMOSD gedacht werden sollte.



P 486

## Diagnostische Optionen für die Neurotoxizität antiretroviraler Kombinationstherapien (cART) bei HIV+-Patienten

Miriam Piek<sup>1</sup>, Eser Orhan<sup>1</sup>, Gabriele Arendt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Neurologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** In der Ära der modernen antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) haben HIV-positive Patienten eine gegenüber HIV-negativen Vergleichspopulationen nahezu normale Lebenserwartung. Dies bedeutet aber, daß sie ihre Medikamente über mehrere Jahrzehnte einnehmen müssen. Das wiederum hat die Diskussion über Therapieebenenwirkungen, speziell eine potentielle Neurotoxizität, belebt. Im klinischen Alltag erfolgen bisher keine diesbezüglichen Kontrollen.

**Methoden:** Wir haben daher retrospektiv aus einer Datenbank von mehr als 4000 Patienten diejenigen mit pathologischen neuropsychologischen Testprofilen vor Therapiebeginn (T0), Profilbesserung oder –normalisierung (T1) in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn und erneuter Verschlechterung in den der Besserung folgenden Jahren (T2) trotz effektiver Suppression der Viruslast im Blut und gutem Immunstatus unter einer stabilen Kombination herausgesucht. Dabei haben wir uns auf Kombinationen der Nukleosid-Analoga ABC/3TC bzw. TDF/TAF/FTC und nicht-nukleosid-analogen Hemmern der reversen Transkriptase (NNRTIs) bzw. Proteasehemmern (PIs) beschränkt.

Patienten mit gleichen Kombinationen, verschlechterten neuropsychologischen Testprofilen und virologischem Versagen dienten als Kontrollgruppe.

**Ergebnisse:** Nach diesen Kriterien fanden sich 929 Patienten mit einer ABC/3TC- und 325 mit einer TDF/TAF/FTC-haltigen Kombination. 27 % der Patienten mit einer ABC/3TC- und 22,5 % mit einer TDF/TAF/FTC-haltigen Kombination verschlechterten sich nach initialer Besserung und trotz virologischer Effizienz ihrer Kombination im Blut neuropsychologisch innerhalb einer Dekade nach Therapiebeginn. 5 % aus dieser Gruppe mit ABC/3TC- und 3,9 % mit einer TDFr/TAF/FTC-haltigen Kombination hatten eine im Liquor nachweisbare HI-Viruslast, wohingegen 20 % der Patienten mit ABC/3TC-haltiger und 16,8 % mit TDF/TAF/FTC-haltiger Medikation bei effektiv supprimierter Viruslast im Liquor erhöhte Lactatwerte (> 2,5 mmol/l) aufwiesen. Wir klassifizierten Letztere als Patienten mit neurotoxischen cART-Nebenwirkungen.

**Schlussfolgerungen:** Es scheint möglich, klinisch Patienten mit dem Verdacht auf neurotoxische cART-Nebenwirkungen zu identifizieren. Man könnte diese Verdachtsdiagnose mit MR-Spektroskopien absichern. Diese Daten müssen selbstverständlich in prospektiven Studien verifiziert werden.

P 488

## Die Wertigkeit des Prädiktors „Alter“ für die Entwicklung HIV-assoziierter neurokognitiver Defizite

Jan Rathjen<sup>1</sup>, Eser Orhan<sup>1</sup>, Gabriele Arendt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Neurologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Die HIV-Infektion ist in der Ära der modernen antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) zu einer chronischen Erkrankung geworden. In der Folge erreichen die Patienten ein höheres Lebensalter, so daß der physiologische Alterungsprozeß Einfluß auf Krankheitsmanifestationen, z. B. auf die Manifestation neurokognitiver Störungen, nimmt.

Außer dem Lebensalter gelten AIDS-Manifestationen zum Zeitpunkt des ersten positiven HIV-Tests, Dauer der Infektion und niedrige CD4+-Zellzahlen bei Therapiebeginn als Prädiktoren für HIV-assozierte Gehirnerkrankungen. Um Risikostratifizierungen durchführen zu können, ist eine Gewichtung der Prädiktorstärke der einzelnen Faktoren wesentlich.

**Methoden:** Um die Stärke des Prädiktors „Alter“ zu prüfen, wurden aus einer Datenbank mit 5003 HIV-positiven Patienten diejenigen herausgesucht, die bei der Erstdiagnose > oder < 50 Jahre und über mindestens eine Dekade regelmäßig neuropsychologisch untersucht worden waren. Der Prädiktor „Alter“ wurde zu den Prädiktoren „Dauer der HIV-Infektion“ und „CD4+-Zellnadir“ sowie zu den Ergebnissen neuropsychologischer Tests in Bezug gesetzt.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Testergebnisse vom „Alter“, aber auch von der Dauer einer unbehandelten HIV-Infektion vor Einsatz einer cART, wobei die Dauer einer unbehandelten Infektion im Vergleich zum Alter und Immunstatus der stärkere Prädiktor war. Der Altersgrenzwert von 50 Jahren spielte bei der Infektionsdauer und dem Beginn der Therapie eine maßgebende Rolle. ( $p < 0.05$  in mind. drei von vier Testbereichen).

**Schlussfolgerungen:** Alter bei Therapiebeginn und die Dauer einer unbehandelten HIV-Infektion sind im Vergleich zum Lebensalter allein die stärkeren Prädiktoren für cerebrale Manifestationen der HIV-Infektion.

P 490

### **Die Bedeutung wiederkehrender Muster pathologischer neuropsychologischer Tests für die Entwicklung manifester zerebraler Defizite bei HIV-Infizierten**

Lucia Anna Schlütke<sup>1</sup>, Eser Orhan<sup>1</sup>, Gabriele Arendt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Neurologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Das HI-Virus ist neurotrop und kann auch im Zeitalter hocheffektiver antiretroviraler Kombinationen (cART) cerebrale Krankheitsmanifestationen provozieren, die nach den sog. „Frascati-Kriterien in drei Schweregrade unterteilt werden: das asymptomatische, HIV-assoziierte neuropsychologische Defizit (ANPD), das milde neurokognitive Defizit (MNCD) und die HIV-assoziierte Demenz. Nachdem bekannt ist, daß es anamnestische (Alter, Dauer einer unbehandelten HIV-Infektion) und systemische (CD4+-Zellnadir, viral set-point) Prädiktoren für neurokognitive Defizite gibt, stellt sich die Frage, ob auch die neuropsychologischen Tests selbst Voraussagen für die Leistungsfähigkeit des Patienten ermöglichen.

**Methoden:** Es wurden retrospektiv aus einer Datenbank 4431 Patienten mit unabhängig von einer antiretroviralen Therapie über eine Dekade pathologischen neuropsychologischen Testergebnissen herausgesucht. Getestet wurden Feinmotorik, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Auge-Hand-Koordination, Exekutivfunktionen und Wortflüssigkeit. Die Frage war, ob bestimmte Kombinationen pathologischer Tests Voraussagen zulassen.

**Ergebnisse:** Es fanden sich konstant folgende Gruppierungen pathologischer Tests: 3 motorische Parameter, Digit-Symbol- und Grooved-Pegboard-Test (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Auge-Hand-Koordination), Trail-Making-Test Form A+B (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen) sowie Wortflüssigkeits- und Konzentrationstests. Motorik und die Kombination „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit/Auge-Hand-Koordination erwiesen sich als Prädiktoren. Manifeste Korrelationen zwischen den einzelnen Gruppierungen treten nach mindestens 12 Monaten auf. In den motorischen Tests liegt dieser bei durchschnittlich 0,6, wobei im Gegensatz dazu die Neuropsychologie etwas geriner signifikant korreliert (0,4-0,5) ( $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse können als Grundlage für – allseits angestrebte – Kurztestbatterien dienen, d. h. man kann die als prädiktiv ausgewiesenen Tests für zeitsparende Kurzuntersuchungen nutzen.

## Neuroinfektiologie (einschl. Neuro-AIDS) II

P 108

### CSF-Progranulin als Marker für erregerbedingte Meningitiden

Joachim Lux<sup>1</sup>, Wenzel Glanz<sup>2</sup>, Peter Körtvelyessy<sup>2</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1</sup>, Daniel Bittner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

**Hintergrund:** Progranulin (PGRN) spielt als Wachstumsfaktor bei einer Vielzahl von Prozessen eine Rolle, so bei der Tumorgenese, der Wundheilung und der Gehirnentwicklung. PGRN spielt aber auch bei Entzündungsreaktionen eine Rolle und zeigt dabei antiinflammatorische Eigenschaften. Entsprechend den unterschiedlichen Eigenschaften finden sich bei bestimmten genetischen Formen der Frontotemporalen Demenz mit PGRN-Mutation erniedrigte und bei erregerbedingtem Enzephalitiden erhöhte CSF-Werte. Eine Neuroborreliose ist aufgrund ihrer vielfältigen möglichen Beschwerden und der Häufigkeit positiver serologischer Antikörpertiter schwierig von reinen Verdachtsfällen abzugrenzen. **Ziele:** Es soll überprüft werden, ob Progranulin bei erregerbedingtem Meningoenzephalitiden in CSF und Serum erhöht ist mit besonderem Augenmerk auf die Neuroborreliose und ob sich verschiedene Formen aufgrund des PGRN unterscheiden lassen bzw. zur Ausschlussdiagnostik verwendet werden kann.

**Fragestellung:** Kann PGRN in CSF und/oder Serum genutzt werden um eine Neuroborreliose (NB) von Verdachtsfällen und viralen und bakteriellen Meningitiden zu unterscheiden.

**Methoden:** Es wurden 47 Patienten mit einer Meningoenzephalitis und 36 Patienten untersucht, die unter dem Verdacht einer Neuroborreliose vorgestellt wurden. In allen wurde eine ausführliche Liquoranalyse durchgeführt, bei 78 konnte CSF PGRN und bei 52 das Serum PGRN bestimmt werden. Eine weiterführende Erregerdiagnostik erfolgte in Abhängigkeit der Basisdiagnostik.

**Ergebnisse:** Patienten mit einer viralen Meningitis waren jünger als die Patienten zum Ausschluss einer NB. Sonst fanden sich keine Altersunterschiede. Hinsichtlich der Basisdiagnostik waren Zellzahl, Protein, Laktat und Albumin-Quotient signifikant unterschiedlich ( $p < .001$ ). Hierbei waren jeweils die Werte für die bakterielle Meningitis signifikant am höchsten. Das Serum-PGRN zeigte keine Unterschiede, während das CSF PGRN bei allen Meningoenzephalitiden ( $p < .001$ ) und bei der bakteriellen Meningoenzephalitis gegenüber allen anderen Erkrankungen erhöht war. Über alle zeigte sich eine signifikante positive Korrelation des CSF PGRN mit der Zellzahl, dem Protein, dem Albumin-Quotienten und dem Laktat (jeweils  $p < .001$ ). Bei Betrachtung der einzelnen Krankheitsbilder ergab sich keine Korrelation des CSF PGRN mit einem Basisparameter für den Ausschluss NB, eine positive Korrelation bei den NB mit der Schrankenstörung ( $p < .001$ ) und dem Laktat ( $p = .009$ ), bei den viralen Meningitiden mit der Zellzahl ( $p = .026$ ) und bei der bakteriellen Meningitis mit dem Laktat ( $p = .023$ ). Eine Korrelation von Serum und CSF PGRN zeigte sich bis auf die NB, bei der sie allerdings negativ war nicht.

**Schlussfolgerungen:** Das Serum PGRN kann nicht als Prädiktor einer Meningitis herangezogen werden, allerdings zeigt sich das CSF PGRN bei den erregerbedingtem Meningoenzephalitiden erhöht. Interessanterweise ist bei den NB eher ein Zusammenhang mit der Schrankenstörung, bei den viral bedingten mit der Entzündungsreaktion und bei den bakteriellen Meningitiden eher mit dem Ausmaß der lokalen Hypoxie zu beobachten.

P 298

**Tödlich verlaufene Meningoenzephalitis bei einer jungen gesunden Frau**Mario Errath<sup>1</sup>, Georg Rieder<sup>1</sup><sup>1</sup>Kliniken Südostbayern AG – Klinikum Traunstein, Abteilung für Neurologie, Traunstein, Deutschland

**Hintergrund:** Ein 17-jähriges Mädchen wurde im Oktober 2017 mit zunächst unspezifischen, Grippe-ähnlichen Symptomen, gefolgt von progredienten neurologischen Defiziten intensivmedizinisch behandelt. Mehrfache serologische sowie liquordiagnostische Untersuchungen waren hinsichtlich einer infektiösen sowie autoimmunen Ursache der Meningoenzephalitis negativ. MR-tomographisch zeigten sich zunehmende entzündliche und nekrotische Läsionen, im Verlauf entwickelte sich eine ausgeprägte Hirndrucksymptomatik, sodass eine beidseitige Entlastungskraniotomie erfolgte. Trotz intensiver Maßnahmen verstarb die junge Frau an Tag 33.

**Ziele:** Trotz ausgedehnter laborchemischer/serologischer und liquordiagnostischer Untersuchungen konnte zunächst kein Erreger gefunden werden. Letztlich ergab sich als einzig verbliebene Diagnosemöglichkeit eine Obduktion des Gehirns (einer Ganzkörper-Obduktion stimmte der Vater nicht zu).

**Fragstellung:** Unter Mithilfe der Pathologie sowie des Friedrich-Löffler-Instituts in Greifswald und des Bernhard-Nocht-Instituts in Hamburg erhofften wir uns den Nachweis eines ursächlichen Erregers der tödlich verlaufenen Meningoenzephalitis.

**Methoden:** Im Rahmen der isolierten Gehirn-Obduktion wurden die Proben sowohl in Traunstein, als auch in der Neuropathologie der LMU München und referenzpathologisch in Köln untersucht. Zudem wurden mehrere native Hirngewebeproben entnommen und an das Friedrich-Löffler-Institut gesandt. Nachdem dort der humane Genom-Anteil vom Gesamt-Genom subtrahiert wurde, konnte beim verbliebenen Material eine komplette Genom-Sequenzierung durchgeführt werden. Eine weiterführende serologische Diagnostik erfolgte im Bernhard-Nocht-Institut.

**Ergebnisse:** Mikroskopisch zeigte sich eine lymphoplasmazelluläre, nekrotisierende Entzündung des Gehirns. In den in die Neuropathologie der LMU München und Köln eingesandten Biopsate wurden als Differenzialdiagnosen eine subakute sklerosierende Panenzephalitis (Ausschluss bei vorhandenem Impfstatus sowie dem perakuten Verlauf) sowie eine HSV-1- bzw. -2-Infektion (klinisch Lippenbläschen, Ausschluss histomorphologisch, immunhistochemisch und liquordiagnostisch) diskutiert. Laborchemisch ergab sich differenzialdiagnostisch eine Creutzfeld-Jacob-Erkrankung (erhöhtes Tau-/Phospho-Tau-Protein und Protein 14-3-3 im Liquor), aufgrund der fehlenden klinischen Symptome und elektroenzephalographischen sowie histologischen Befunde war diese Diagnose ebenfalls unwahrscheinlich. Schließlich konnte mithilfe eines spezifischen RT-PCR-Verfahrens sowie einer Hochdurchsatzsequenzierung das gesamte Genom von BoDV-1 nachgewiesen werden. Desweiteren wurden reaktive Antikörper gegen BoDV-1-infizierte Zellen nachgewiesen.

**Schlussfolgerungen:** Im vorliegenden Fall wurde eine nekrotisierende Meningoenzephalitis bei einer immunkompetenten jungen Frau durch ein bislang als Zoonose (limbische Enzephalitis bei Pferden) bekanntes Virus nachgewiesen. Die Existenz in Bayern ist schon lange bekannt, die Transmission ist bislang nicht geklärt. Als Risikofaktor gilt jedenfalls Tierkontakt. Zwar gab es in der jüngeren Vergangenheit mehrere Fälle einer Bornavirus-Infektion bei Patienten nach Organtransplantation, jedoch nicht bei Immunkompetenten. Nahezu zeitgleich trat ein sehr ähnlicher Fall bei einem ebenfalls jungen, immunkompetenten Patienten in Erlangen auf. Auch hier konnte letztlich nur über eine Obduktion BoDV-1 nachgewiesen werden, sodass aus unserer Sicht bei jeder unklaren infektiösen ZNS-Erkrankung eine Obduktion angestrebt werden sollte, wobei zu beachten ist, dass der vorliegende Fall weder histomorphologisch noch immunhistochemisch, sondern erst unter Mithilfe spezialisierter Zentren mit einer weiterführenden serologischen bzw. molekulargenetischen Untersuchung gelöst werden konnte.

## Masern-Enzephalitis unter Immunsuppression nach Nierentransplantation

Hanna Braaß<sup>1</sup>, Simon Schuster<sup>1</sup>, Lars Eichler<sup>2</sup>, Günther Thayssen<sup>1</sup>, Sigrid Harendza<sup>3</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Das Masernvirus verursacht eine weltweit verbreitete Infektionserkrankung. In Deutschland ist die Häufigkeit der Masern-Infektionen durch Masern-Impfungen zurückgegangen. Allerdings kam es 2019 erneut vermehrt zu Masern-Infektionen bei nicht-geimpften Kindern, wodurch erneut intensive Diskussionen über die Notwendigkeit der Masern-Impfung in den Medien entstanden sind.

Bei immunsupprimierten Patienten kann die Masern-Infektion atypisch verlaufen. Das typische Masernexanthem kann fehlen und es kann zu schweren Organkomplikationen wie Pneumonien und Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitiden kommen, die mit einer Letalität von etwa 30 % einhergehen kann. Eine spezifische Therapie einer akuten Infektion existiert nicht. Wir beschreiben hier den Fall eines 45-jährigen Patienten mit komplex-fokalem Status epilepticus im Rahmen einer Masern-Enzephalitis unter Immunsuppression nach Nierentransplantation.

**Ergebnisse:** Ein 45-jähriger Patient wurde in unserer Klinik mit einem linkshemisphäriell generierten komplex-fokalen Status epilepticus behandelt. Die initial durchgeführte CT-Diagnostik sowie wiederholte cMRTs ergaben zunächst keinen wegweisenden Befund. Wiederholte Liquoruntersuchungen waren zunächst ebenfalls unauffällig und nicht richtungsweisend. In der erweiterten Abklärung ergab sich schließlich ein positiver Nachweis von Masern-Viren mittels PCR im Liquor und in der BAL, so dass als Ursache für den anhaltenden Status epilepticus eine Masern-Enzephalitis diagnostiziert wurde.

Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung ließ sich der Status epilepticus durch Gaben von Benzodiazepinen, Valproat und Phenytoin nicht durchbrechen, so dass der Patient schließlich intubiert wurde. Auch durch eine Behandlung mit Propofol, Midazolam und Barbituraten konnte der Status epilepticus zunächst nicht durchbrochen werden. Therapeutisch erfolgte eine Therapie mit Vitamin A, Immunglobulinen und Ribavirin.

Im weiteren Verlauf kam es dann unter einer Therapie mit Phenytoin, Lacosamid und Levetiracetam zu einem Sistieren der epileptischen Anfälle, der klinische Zustand des Patienten besserte sich langsam. Im cMRT einen Monat nach dem erstmaligen epileptischen Anfall konnten hyperintense FLAIR-Veränderungen in den Basalganglien und im frontalen Kortex links nachgewiesen werden, passend zur persistierenden Klinik mit Hemiparese rechts und Aphasie. Im Kontroll-cMRT nach einem Jahr zeigten sich schließlich residuelle Substanzdefekte frontoparietal und in den Stammganglien links.

Zum Zeitpunkt der Erkrankung wurde der Patient nach 2011 erfolgter Nierentransplantation bei membranproliferativer Glomerulonephritis Typ II immunsuppressiv mit Prednisolon, Mycophenolat, Ciclosporin und Eculizumab behandelt. Im Vorfeld war u. a. eine Therapie mit Rituximab erfolgt. Anamnestisch war der Patient als Kind an Masern erkrankt und retrospektiv konnten in Rückstellproben vor der ersten Rituximab-Gabe schwach positive Masern-Titer nachgewiesen werden. Es ist davon auszugehen, dass der Patient im Rahmen der notwendigen immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation mutmaßlich seine Immunkompetenz bezüglich einer erneuten Masern-Infektion eingebüßt hatte.

**Schlussfolgerungen:** In der Literatur gibt es verschiedene Berichte über Masern-Infektion und insbesondere Masern-Enzephalitis bei immunsupprimierten Patienten nach Nieren-Transplantation bei Kindern oder bei Leukämie-Patienten. Wie bei unserem Patienten, der in der Kindheit an Masern erkrankt war und retrospektiv einen nachweisbaren Masern-Titer hatte, wird berichtet, dass es bei anderen immunsupprimierten Patienten trotz Impfung in der Kindheit zu einer späteren Masern-Infektion unter Immunsuppression kam.

Aus diesem Grunde sollte bei immunsupprimierten Patienten bei unklaren schweren Infektionen und Enzephalitiden unklarer Genese auch bei unauffälligen Liquorbefunden und stattgehabter Masern-Impfung eine Masern-Infektion in Betracht gezogen werden.

Der Zustand unseres Patienten besserte sich nach einem individuellen Therapieversuch mit Immunglobulinen, Vitamin A und Ribavirin. Diese Behandlung sollte bei einer nachgewiesenen schweren Masern-Infektion in Betracht gezogen werden.

P 420

## Meningitis gone viral: Beschreibung der Deutschen Echo Welle 2013

Jonas Graf<sup>1</sup>, Christian Hartmann<sup>2</sup>, Helmar Lehmann<sup>3</sup>, Carolin Otto<sup>4</sup>, Ortwin Adams<sup>1,5</sup>, Michael Karenfort<sup>6</sup>, Christian Schneider<sup>3</sup>, Klemens Ruprecht<sup>4</sup>, Hans Martin Bosse<sup>6</sup>, Sabine Diedrich<sup>7</sup>, Sindy Böttcher<sup>7</sup>, Alfons Schnitzler<sup>2</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Orhan Aktas<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>4</sup>Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Virologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>7</sup>Robert Koch Institut, FG 15 Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Epidemien von aseptischen Meningitiden können diverse Herausforderungen im Gesundheitssystem darstellen.

**Ziele:** Beschreibung der Enterovirus Meningitis Epidemien in den Universitätskliniken Düsseldorf, Köln und Berlin zwischen dem 1. Januar und 31. Dezember 2013.

**Fragestellung:** Gibt es Unterschiede zwischen Patienten mit Enterovirus-positiver und Enterovirus-negativer Meningitis?

**Methoden:** Retrospektive Studie sowohl in den Kliniken für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Köln und der Charité – Universitätsmedizin Berlin als auch in der Klinik für Pädiatrie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Diese Studie wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität geprüft, es bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken (Studiennummer 4423).

**Ergebnisse:** Es konnten 72 Fälle mit Enterovirus-positiver (EV-positiv) Meningitis in unserer multizentrischen Kohorte identifiziert werden. Dies entspricht 2,1 % aller dem Robert Koch-Institut freiwillig gemeldeten EV-positiver Fälle in diesem Zeitraum. Von diesen 72 Patienten waren 38 (52,8 %) Echovirus-positiv (18 Kinder und 20 Erwachsene, medianes Alter 18,5 Jahre). Im gleichen Zeitraum wurde bei 45 aseptische Meningitis Fällen keine Enterovirus-Infektion nachgewiesen (EV-negativ). Drei EV-negative Patienten wurden positiv auf Varizella zoster Virus (VZV) und ein Patient auf Herpes simplex Virus 2 getestet. Die Krankenhausverweildauer war signifikant länger bei EV-negativen Patienten. Liquoranalysen zeigten keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Enterovirus-Meningitiden führten zu einer signifikanten Ausfallzeit durch Krankheit nach Entlassung.

**Schlussfolgerungen:** EV-positive Epidemien sind weltweit ähnlich. Bei der EV-positiven Meningitis handelt es sich um eine eher gutartige Meningitisverlaufsform. Trotzdem stellen diese Epidemien eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Freiwillige, krankheitsspezifische Überwachung, wie vom Robert Koch-Institut angeboten, kann ein wertvolles Instrument für epidemiologische Wissenschaft sein.

P 464

## Listerien-Meningoenzephalitis in Trier: Epidemiologie, Klinik und Verlauf

Matthias Maschke<sup>1</sup>, Kerstin Schröder<sup>1</sup>, Christos Peveretos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Brüderkrankenhaus Trier, Abteilung für Neurologie und Neuropsychologie, Trier, Deutschland

**Hintergrund:** Die Listerien Meningoenzephalitis gehört zu den schwersten Infektionen des ZNS mit einer substantiellen Mortalität bis zu 50 % je nach Studie. Dabei sind vornehmlich immunsupprimierte oder ältere Patienten betroffen. Am häufigsten ist die Manifestation als Rhombenzephalitis. Wichtig ist die frühe Diagnose und rechtzeitigen Beginn mit einer Antibiotika-Therapie.

**Ziele:** Beschreibung der Listerien-Meningoenzephalitis in einer Grenzregion wie Trier

**Fragestellung:** Wie häufig ist die Listerienmeningitis in einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung? Unterscheidet sich die Häufigkeit durch die nahe Lage zu Frankreich und Luxemburg von anderen Regionen Deutschlands? Wie sind die Manifestationsart und der Verlauf?

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Analyse aller Meningitisfälle mit nachgewiesener Listeriose in den Jahren 2011-2019 vorgenommen. Daten zum Verlauf sowie Bildgebung wurde analysiert und mit den Daten aus der Trierer Meningitisstudie verglichen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 6 Patienten mit einer nachgewiesenen Infektion des ZNS durch Listerien identifiziert. Die Patienten (3 weiblich, 3 männlich) waren zwischen 65 und 83 Jahren alt (Mittel 60,83 Jahre). In 66 % der Fälle zeigten sich bildgebend rein supratentorielle Herde, 2 Patienten hatten eine Mitbeteiligung des Mesenzephalons. Bei einer Patientin fand sich eine ungewöhnliche fokale durale Anreicherung hochfrontal bis in die Sulci reichend, so dass zunächst der Verdacht auf eine granulomatöse Erkrankung gestellt wurde. Bei 2 Patienten manifestierte sich die Erkrankung durch epileptische Anfälle bzw. einem Status epilepticus. Die übrigen Patienten zeigten eine variable neurologische Fokalsymptomatik. Alle Patienten wurden mit Ampicillin 3x5 g iv. und nach Eintreffen der positiven Listerien PCR zusätzlich mit Gentamicin behandelt. Trotz frühzeitiger Initiierung der antibiotischen Therapie verstarben 2 von 6 Patienten. Die übrigen 4 Patienten konnten in eine weiterführende Rehabilitation entlassen werden. Verglichen mit den Daten der Trierer Meningitisstudie waren die Patienten älter, die Mortalität war mit 33 % höher und es fanden sich häufiger intraaxiale Veränderungen in der Bildgebung.

**Schlussfolgerungen:** Insbesondere bei älteren Patienten >60 Jahre bleibt die Listerienmeningoenzephalitis eine wichtige Differenzialdiagnose bei Infektionen des ZNS. In unserer Serie hatten lediglich 2 Patienten eine typische Rhombenzephalitis. Trotz zunehmender Verunreinigung von Nahrungsmitteln durch Listerien laut Bericht der EFSA zeigt sich zumindest in Trier keine Zunahme der Infektion über die letzten 8 Jahre.

P 498

## Unterschiedliche SerpinA1-Isoform-Muster im Liquor bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und der Frontotemporalen Lobärdegeneration

Steffen Halbgebauer<sup>1</sup>, Samir Abu-Rumeileh<sup>2</sup>, Petra Steinacker<sup>1</sup>, Sabina Capellari<sup>2</sup>, Piero Parchi<sup>3</sup>, Markus Otto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Experimentelle Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>University of Bologna, Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences (DIBINEM), Bologna, Italy; <sup>3</sup>University of Bologna, Department of Experimental Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), Bologna, Italy

**Hintergrund:** SerpinA1 ist ein Akute-Phase-Protein der Familie der Serpine, welches als Serin-Protease-Hemmer wirkt. Die Expression von SerpinA1 ist streng reguliert und mit Ausnahme von Leber und Blut im Körper herunter reguliert. Es gibt Hinweise, dass SerpinA1 eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt. Das Protein oder seine RNA wurde in Gehirnen von Alzheimer-Patienten (AD) und Patienten mit frontotemporaler Lobärdegeneration (FTLD) überexprimiert gefunden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass im Liquor von Patienten mit Parkinson (PD), Parkinson mit Demenz (PDD), Lewy-Body-Demenz und AD höhere Konzentrationen von SerpinA1, sowie spezielle SerpinA1 Isoformen auftreten.

Bis jetzt gibt es aber keine großen Studien, die SerpinA1 im Liquor von Creutzfeldt-Jakob (CJD) und FTLD-Patienten untersucht haben. Beide Erkrankungen teilen eine große klinische, genetische und neuropathologische Heterogenität. CJD beinhaltet sechs klinisch-pathologische Subtypen, die hauptsächlich durch den Methionin (M)/Valin (V) Polymorphismus an Codon 129 des *PRNP* Gens und dem Typ (1 oder 2) des krankheits-assoziierten Prion-Proteins (PrPSc), welches im Gehirn aggregiert, bestimmt werden. Das FTLD Spektrum wiederum beinhaltet die zwei Hauptproteinopathien FTLD-TDP43 und FTLD-TAU.

**Ziele:** Die Untersuchung von SerpinA1 in CJD und FTLD Proben mittels kapillar-isoelektrischer Fokussierung (CIEF) mit anschließender immunologischer Detektion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

### Fragestellung:

- 1.) Unterscheiden sich die Liquor SerpinA1 Level von CJD-, FTLD- und Kontrollpatienten.
- 2.) Wie sieht das SerpinA1 Isoformen-Muster bei den Erkrankungen aus und gibt es Unterschiede bei den Subtypen.
- 3.) Bestehen Korrelationen zu klinischen Daten und anderen Liquor Biomarkern.

**Methoden:** Zur Bestimmung von SerpinA1 im Liquor wurde eine CIEF mit anschließender immunologischer Detektion durchgeführt. Zur Analyse der Neurofilament leichten Kette (NfL) und des gesamt-Tau im Liquor wurden ELISAs benutzt. PrPSc seeding Aktivität wurde mittels RT-QuIC untersucht.

**Ergebnisse:** Mittels CIEF wurden in allen untersuchten Fällen mindestens sechs Peaks im pH-Bereich von 4,3-4,7 detektiert. Zusätzlich wurde in einigen CJD und FTLD Fällen ein zusätzlicher Peak im sauren Bereich detektiert. Das gesamt-SerpinA1 Signal war signifikant erhöht in den FTLD Patienten gegenüber Kontrollen ( $p=0,004$ ), speziell in der FTLD-TDP43 Gruppe ( $p=0,005$ ). Interessanterweise war nur für die MM(V)1 CJD Untergruppe ein signifikanter Unterschied ( $p=0,026$ ) zu den Kontrollen zu sehen, nicht aber für VV2 und MV2K. Zusätzlich wiesen die drei diagnostischen Gruppen auch signifikante Unterschiede in ihren SerpinA1 Isoform-Mustern auf. Diese Unterschiede bestanden nicht nur zwischen den neurodegenerativen Gruppen und den Kontrollen, sondern auch zwischen CJD und FTLD Fällen.

Es wurden keine Assoziationen der SerpinA1 Level mit dem Alter, der Zeit vom Ausbruch der Erkrankung bis zur Punktion oder dem gesamt-Tau und Liquor NfL festgestellt.

**Schlussfolgerungen:** Die beschriebene Studie zeigt zum ersten Mal, dass SerpinA1 im Liquor von Patienten mit sporadischer CJD MM(V)1 und FTLD erhöht ist. Zusätzlich wurde dargelegt, dass spezifische CJD und FTLD Untergruppen spezifische SerpinA1 Isoform-Muster zeigen, was auch schon für AD, PD und PDD gezeigt wurde.

Diese Ergebnisse, sowie vorangegangene Untersuchungen, lassen uns spekulieren, dass die erhöhte Konzentration und die post-translationalen Modifikation von SerpinA1 ein allgemeines Merkmal von neurodegenerativen Erkrankungen sein könnte.

P 533

## Meningitis und Meningoenzephalitis als seltene Komplikation einer Infektion mit dem West-Nil-Virus

Andriana Mavriki<sup>1</sup>, Myrto Palkopoulou<sup>1</sup>, Marina Foliadi<sup>1</sup>, Christina Lykou<sup>1</sup>, Eumorfia Seremeta<sup>1</sup>, Vasilios Kintos<sup>1</sup>, Eleni Bakola<sup>1</sup>, Maria Koutsokera<sup>1</sup>, Georgios Katsoulas<sup>1</sup>, Teresa Acquaviva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Allgemeines Krankenhaus "Thriassio" der Stadt Elefsina, Griechenland, Neurologische Klinik, Elefsina, Greece

**Hintergrund:** Der Nachweis des West-Nil-Virus gelang erstmals im Jahre 1937 bei einer Frau mit unklarem Fieber in der Provinz West-Nile von Uganda, wonach die Krankheit benannt wurde. In Afrika häufen sich die Fälle besonders in Uganda und Mosambik. Aber auch in Ägypten, Indien, Südost-Asien, Israel und dem Mittleren Osten ist das West-Nil-Fieber weit verbreitet. Kein anderes durch Mücken übertragenes Virus ist geografisch weiter verbreitet als das West-Nil-Virus, das auf allen fünf Kontinenten nachgewiesen werden konnte. Hauptwirt des Erregers sind mit dem Virus infizierte Vögel. Das Virus, welches durch einen Mückenstich übertragen wird, kann für Menschen gefährlich werden. Bei ca. 80 Prozent der Infizierten treten keine Symptome auf. Rund 20 Prozent bekommen eine fieberhafte, grippeähnliche Erkrankung mit Kopf- und Gliederschmerzen, Bindehautentzündung, Lymphknotenschwellung, Durchfall, Erbrechen und Appetitlosigkeit. In Europa breitet sich das Virus zunehmend aus. Im Jahr 2017 gab es innerhalb Europas 204 bestätigte Fälle von West-Nil-Virus Übertragungen auf den Menschen, die meisten davon in Rumänien, gefolgt von Italien und Griechenland. In Deutschland wurde kein Fall berichtet. Bis Ende Oktober 2018 ist die Inzidenzrate auf das 6-fache angestiegen mit über 1460 gemeldeten Infektionen europaweit und 170 Todesfällen, die meisten im Süden des Kontinents. Besonders viele Todesfälle gab es 2018 in Europa, in Italien (44), Griechenland (42), Rumänien (42) und Serbien (35). Dabei sind Todesfälle bei Infektion mit dem West-Nil-Virus eher selten.

**Fallbericht:** Wir berichten über unsere 14 Patienten mit West-Nil Meningitis und Meningoenzephalitis, gesichert durch Virusnachweis mittels PCR im Blut oder Liquor, die wir akut im Krankenhaus, aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem Auftreten von Komplikationen, versorgten. Alle Patienten wurden in die Notfallambulanz unseres Krankenhauses, durch den Rettungsdienst, aufgrund prolongierter grippeähnlicher Krankheitssymptome mit Auftreten von Vigilanzstörungen und/oder epileptischen Anfällen, transportiert. Die Patienten im Alter von 23 bis 82 Jahren berichteten bzw. deren Angehörigen, zunächst über eine Linderung der Symptomatik mit kurzanhaltendem Fieberabfall, aber danach über eine Exazerbation des Krankheitszustandes mit erneutem Fieberanstieg und Auftreten von neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Photophobie, Nackenschmerzen mit Nackensteifigkeit sowie Verwirrtheit. Bei einem der Patienten beobachteten wir ein Exanthem. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt, aber bis zum Vorliegen der Laborergebnisse wurden die Patienten, die alle eine Liquorpleozytose laborchemisch aufwiesen, mit Aciclovir und Ceftriaxon vorbehandelt. Komplikationen in Form von Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen wurden mit gezielter Antibiotikatherapie bekämpft. Knapp ein Drittel der Patienten wurde intensiv- bzw. intubationspflichtig. Ein Patient verstarb. Erwäh-



nenswert ist das Auftreten einer Paralyse halsabwärts bei einer Patientin. Elektroneuromyographisch handelte es sich hierbei um eine akute Vorderhornkrankung im Rahmen der Infektion mit dem West-Nil-Virus. 13 Patienten wurden in gutem Allgemeinzustand aus der stationären Behandlung entlassen. Die Minderheit der Patienten zeigte bei Entlassung geringgradige neuropsychologische Symptome wie Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen oder mittelgradige Funktionsbeeinträchtigung im Sinne einer Hemiparese oder Paraparese auf.

**Schlussfolgerungen:** Eine Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis im Rahmen einer Infektion mit dem West-Nil Virus ist sehr selten (circa einer von 150 Patienten) und potentiell lebensgefährlich. Die Sterblichkeit nach Enzephalitis liegt bibliographisch bei fünf bis zehn Prozent. In der Regel sind ältere Patienten, Kinder und Abwehrgeschwächte wie Krebs- oder HIV-Patienten betroffen. In unserem Fallbericht wiesen wir immunkompetente Erkrankte in gutem Ernährungszustand ein. Auch jüngere Patienten sind betroffen. Je älter der Patient desto schwieriger der Krankheitsverlauf. In Deutschland tritt das West-Nil-Fieber nur sehr selten auf, wobei es sich bisher immer um aus dem Ausland eingeschleppte Fälle handelt. Bei entsprechenden klimatischen Veränderungen ist jedoch das Auftreten des West-Nil-Virus auch in Deutschland denkbar.

P 620

## Ungewöhnliche Ursache eines Zentralarterienverschlusses

Ahmed Abdelhak<sup>1</sup>, Alexander Wick<sup>2</sup>, Fabian Münch<sup>1</sup>, Tobias Krüger<sup>2</sup>, Christian Schlensak<sup>2</sup>, Theodoros Xenitidis<sup>3</sup>, Leticia Quintanilla-Fend<sup>4</sup>, Stefanie Doebele<sup>5</sup>, Christoph Berg<sup>5</sup>, Ulf Ziemann<sup>1</sup>, Markus Kowarik<sup>1</sup>, Markus Krumbholz<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Tübingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II / Rheumatologie, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Tübingen, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik I / Infektiologie, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Embolische Verschlüsse sind die häufigste Ursache eines Zentralarterienverschlusses. Allerdings muss immer auf Hinweise für andere, ggf. auch ungewöhnliche Ursachen geachtet werden.

**Ziele:** Beschreibung einer ungewöhnlichen Ursache eines Zentralarterienverschlusses

**Fragestellung:** Kann ein Zentralarterienverschlusses durch eine Perineuritis des Nervus opticus verursacht werden?

**Methoden:** Fallbericht.

**Ergebnisse:** Ein 56-jähriger Patient entwickelte eine hochgradige Visusminderung mit letztendlich kompletter Amaurose auf dem rechten Auge. Augenärztlich wurde ein Zentralarterienverschluss diagnostiziert. Die Ätiologie wurde initial als kardioembolisch bei neu diagnostiziertem PFO eingeordnet und bereits extern eine Antikoagulation mit Rivaroxaban begonnen.

MR-morphologisch stellte sich uns der N. opticus T2-hyperintens und mit randständig betonter KM-Aufnahme dar im Sinne einer Perineuritis. Darüber hinaus zeigte in räumlicher Nähe die Wand der supraorbitalen A. carotis interna eine Kontrastmittelaufnahme. Im Liquor fanden sich 9 Zellen/ $\mu$ l, bei sonst unauffälligen Routine-Liquorparametern und zunächst negativer Erregerdiagnostik. Bei Vordiagnose einer bioptisch gesicherten Sarkoidose 3 Jahre zuvor mit Gelenkbeteiligung wurde u. a. eine ZNS-Manifestation einer Sarkoidose mit Befall des N. opticus diskutiert. Es bestanden jedoch auch erhöhte systemische Entzündungszeichen und Fieber. Da auf Anhieb kein Infektfokus erkennbar war, erfolgte zur weiteren Fokussuche eine transoesophageale Echokardiographie, die Vegetationen der Aortenklappe i.S. einer Endokarditis zeigte. Wir begannen eine entsprechende Antibiose, und THG-chirurgisch wurde die Indikation zur operativen Sanierung gestellt.

In der Erregerdiagnostik ließ sich aus der Aortenklappe unerwartet DNA von *T. whipplei* sequenzieren. Dieser Erreger fand sich bei erneuter spezifischer Untersuchung hierauf nun auch im Liquor. Negativ für *T. whipplei* hingegen blieben eine PCR aus Stuhl sowie eine Darmbiopsie. Mit der Frage, ob bereits initial zum Zeitpunkt des Beginns der Arthralgien und bei bioptischer Diagnose der Sarkoidose ein *M. Whipplei* vorlag, erfolgte eine Untersuchung des initial biopsierten Lymphknotens, jedoch ohne Nachweis von *T. whipplei*-DNA oder PAS-positive Makrophagen.

Unter einer leitliniengerechten Antibiose des *M. whipplei* mit Ceftriaxon und Cotrimoxazol besserten sich die Infektparameter. Zudem berichtete der Patient eine komplette Rückbildung der seit 3 Jahren bestehenden asymmetrischen

Schmerzen am Sprung-, Knie- und Handgelenk. Ebenso waren die entzündlichen Veränderungen am N. opticus deutlich rückläufig, das rechte Auge blieb aber leider blind. Nach ausführlicher interdisziplinärer Fallbesprechung sahen wir derzeit keine aktive Sarkoidose mehr und eine immunsuppressive Therapie (Tocilizumab) wurde nicht fortgeführt.

**Schlussfolgerungen:** Eine Infektion mit *T. whipplei* kann zu ungewöhnlichen Befallsmustern führen, wie hier schwerwiegenden Perineuritis des N. opticus, Zentralarterienverschluss und Endokarditis. Als Mechanismus der Amaurose ist eine vaskuläre Affektion durch *T. whipplei* denkbar. Die hier unter anderem die A. centralis retinae und auch Blutgefäße am Rand des N. opticus betreffen könnte, oder alternativ eine Embolie bei Endokarditis. Insbesondere unter Immunsuppression muss bei klinisch und MR-morphologischen Hinweisen für eine entzündliche Genese eine genaue Erregerdiagnostik erfolgen.

## Neurointensivmedizin

P 53

### Achtung, Grippewelle! – Kleinhirnsymptomatik nach fieberhaftem Infekt bei Influenza-A-assoziiertes Zerebellitis

Florian Schwendinger<sup>1</sup>, Benjamin Matosevic<sup>1</sup>, Joachim Blocher<sup>1</sup>, Andrea Mayr<sup>1</sup>, Philipp Werner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Institut für Akutneurologie und Schlaganfall, Feldkirch, Austria

**Hintergrund:** Eine akute Zerebellitis ist vor allem im Erwachsenenalter eine äußerst seltene Erkrankung. Infektassoziierte Zerebellitiden können primär infektiös mit direkter Erregerinvasion ins ZNS oder postinfektiös immunmediert auftreten. Im Zusammenhang mit immunmedierten Zerebellitiden konnten bereits verschiedene Autoantikörper charakterisiert werden, dazu zählen zum Beispiel mGluR1-, GAD-, CNTNAP2- oder HOMER 3-Antikörper. Es wurden in der Literatur bisher erst drei Erwachsene Patienten und acht Kinder mit einer Influenza-assoziierten Zerebellitis beschrieben. Eine Testung bezüglich Autoantikörper wurde in den bisherigen Fallberichten nicht durchgeführt.

**Ziele:** Beschreibung eines erwachsenen Patienten mit Influenza-assoziiertes Zerebellitis.

**Fragestellung:** Bei Fallbericht nicht zutreffend.

**Methoden:** Wir berichten von einem 39-jährigen männlichen Patienten mit einer Influenza A-assoziierten Zerebellitis und komplikativem Verlauf. Dies ist, soweit uns aus der Literatur bekannt, der vierte berichtete erwachsene Patient mit einer Influenza-assoziierten Zerebellitis, der zweite Fall mit dem Subtyp H1pdm09. Erstmals wurde bei einem Patienten mit einer Influenza-assoziierten Zerebellitis die Antikörpertestung für Antikörper-medierte Autoimmunerkrankungen des ZNS durchgeführt.

**Ergebnisse:** Der Patient wurde aufgrund zunehmender Dysarthrie und Extremitäten- und Standataxie sowie von der Familie berichteter Verwirrtheit vorgestellt. Fünf Tage vor Beginn dieser Klinik war es zu einem hochfiebrhaften Infekt über drei Tage gekommen. Im initialen CCT zeigte sich ein unauffälliger Befund, in der Liquordiagnostik eine Pleozytose mit 67 Zellen/µl und eine Schrankenstörung, sodass von einer Enzephalitis mit zumindest Kleinhirnbeteiligung ausgegangen und eine entsprechende antibiotische und virustatische Therapie eingeleitet wurde. Ein Erregernachweis konnte auch in der wiederholten ausführlichen Liquordiagnostik, mit unter anderem PCR für neurotrope Viren inklusive Influenza A-Stämmen und Liquorkultur nicht erbracht werden. Im cMRT wurde die Diagnose einer ausgeprägten Zerebellitis mit Ödematisierung und beginnender Liquorzirkulationsstörung bestätigt. Unter antibiotischer Abschirmung erhielt der Patient bei möglicher autoimmunologischer Genese außerdem eine Cortisonstoß-Therapie, welche im Verlauf ausgeschlichen wurde.

Im Nasen-/Rachenabstrich wurde schließlich Humanes Influenza A-Virus vom Subtyp H1pdm09 festgestellt. Marker für Antikörper-medierte Autoimmunerkrankungen des ZNS konnten weder im Liquor noch im Serum festgestellt werden, auch das Screening mittels gewebebasiertem Assay zum möglichen Nachweis noch nicht mittels zellbasiertem Assay nachweisbarer oder noch nicht beschriebener Antikörper zeigte einen unauffälligen Befund.

Nach einem Sturzgeschehen wurde im Kontroll-CCT ein Hydrocephalus occlusus festgestellt, klinisch bestand zu diesem Zeitpunkt ein sich verschlechterndes ausgeprägtes Kleinhirnsyndrom. Es erfolgte die Anlage einer extraventrikulären Drainage, die nach 13 Tagen entfernt werden konnte, klinisch kam es lediglich zu einer geringgradigen Besserung der Symptomatik. Die MRT-Veränderungen und Liquor-Pleozytose waren im Verlauf vollständig reversibel. Eine Entlassung war aktuell auch nach drei Monaten bei zusätzlich aufgetretener, im Verlauf stark ausgeprägter psychomotorischer Unruhe im Sinne eines organischen Psychosyndroms mit häufigem Sedierungsbedarf nicht möglich. Auch die Kleinhirnsymptomatik besteht in leicht gebesselter Ausprägung weiterhin, sodass mittlerweile aufgrund einer Dysphagie eine PEG-Sonde angelegt werden musste.

**Schlussfolgerungen:** Speziell in den Wintermonaten sollte bei fieberhaftem Infekt und Kleinhirnsymptomatik an die Möglichkeit einer Influenza-assoziierten Zerebellitis gedacht werden. Sichere Hinweise für einen direkten invasiven Pathomechanismus durch Virusnachweis im Liquor oder Hinweise für einen sekundär infektgetriggerten autoimmunologischen Pathomechanismus durch Nachweis entsprechender Autoantikörper konnten nicht in unserem Fall nicht nachgewiesen werden und sollten in Zukunft auch bezüglich der möglichen Therapieregime weiter erforscht werden.

P 169

## Kleinhirnininfarkte: Symptome, diagnostische und therapeutische Evaluierung sowie frühe Prognose

Tamara Beyrich<sup>1</sup>, Toralf Brüning<sup>1</sup>, Mohamed Al-Khaled<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Kleinhirnininfarkte sind mit 2-3 % aller Schlaganfälle selten. Sie weisen eine im Vergleich zu Infarkten des vorderen Stromgebietes höhere Morbidität und Mortalität auf.

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Studie ist es, das klinische Erscheinungsbild, die therapeutischen Maßnahmen und das funktionelle Outcome bei Kleinhirnininfarkten zu evaluieren.

**Methoden:** Zwischen 2012 und 2014 wurden 43 Patienten mit Kleinhirnininfarkt (Alter: 68 ±14 Jahre, Frauen 42 %, medianer NIHSS score: 5) eingeschlossen und analysiert.

**Ergebnisse:** Die Dauer zwischen Symptombeginn und Vorstellung im Krankenhaus betrug durchschnittlich 2,9 Stunden. Von den 43 Patienten, wurden 41 (96 %) mit CCT und 23 (54 %) mit cmRT untersucht.

Die häufigsten Symptome der Kleinhirnininfarkte waren: Artikulationsstörung (67 %), Ataxie (61 %), Parese (54 %), Schwindel (49 %), Stand-/Gangataxie (42 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Nystagmus (37 %), Dysphagie (30 %), Sensibilitätsstörung (28 %), Kopfschmerzen (26 %), Hemiataxie (19 %) und Pupillendifferenz (12 %). Nur 4 Patienten (9 %) erhielten eine systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA.

Innerhalb von 3 Monaten nach dem Ereignis verstarben 5 Patienten (12 %), davon drei noch während des stationären Aufenthaltes; das funktionelle Outcome (ermittelt anhand der modified Rankin Score) betrug bei 15 (40 %) Patienten mRS > 2.

**Schlussfolgerungen:** Das klinische Erscheinungsbild des Kleinhirnininfarkts kann stark variieren und subtil verlaufen mit ungünstiger Prognose bei mehr als der Hälfte der Patienten. Dies liegt unter anderem an der initial häufig subtilen klinischen Erscheinung und an der möglichen und gefährlichen Komplikation der reaktiven Hirnschwellung.

P 172

## Arbeitszufriedenheit und Patientensicherheit in der Schlaganfall-Notaufnahme – Ergebnisse der Befragung im Rahmen der STREAM-Studie

Joachim Günther<sup>1,2</sup>, Natalia Kurka<sup>1</sup>, Richard du Mesnil de Rochemont<sup>3</sup>, Katharina Gruber<sup>1</sup>, Peter Rostek<sup>1</sup>, Heike Rai<sup>1</sup>, Tanja Manser<sup>4</sup>, Waltraud Pfeilschifter<sup>1</sup>, Ferdinand Bohmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt/Main, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum Hanau, Klinik für Neurologie, Hanau, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinik Frankfurt, Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Frankfurt/Main, Deutschland; <sup>4</sup>Fachhochschule Nordwestschweiz, Hochschule für angewandte Psychologie, Olten, Switzerland

**Hintergrund:** Die akute Schlaganfallversorgung findet in einem multiprofessionellen Team aus Neurologen, Neurointerventionalisten, Anästhesisten sowie Pflegepersonal statt und ist in höchstem Maße zeitkritisch. Hieraus resultieren hohe Anforderungen an das interdisziplinäre Team. Patientensicherheit und Arbeitsklima sind in diesem Zusammenhang von höchster Bedeutung. Im Rahmen der STREAM Studie (Simulation-based Training of Rapid Evaluation and Management for Acute Stroke) wurde eine prospektive multizentrische Befragung der beteiligten Mitglieder der Schlaganfallteams durchgeführt.

Die Befragung basierte auf dem international validierten Safety Attitudes Questionnaire (SAQ), der unter anderem Aspekte zur Kommunikation und Teamwork-Klima, Patientensicherheit, Arbeitszufriedenheit, Stresswahrnehmung sowie zu Arbeitsbedingungen in Notaufnahmen bzw. Intensivstationen umfasste.

**Ziele:** Erhebung der subjektiven Arbeitszufriedenheit und Patientensicherheit im Rahmen der Schlaganfallakutversorgung.

**Methoden:** Die Befragung wurde an sieben neurologischen Universitätskliniken von Oktober 2017 bis Oktober 2018 in den Notaufnahmen bzw. in der Neuroradiologie durchgeführt (n=164). Der anonyme Fragebogen umfasste 67 Items (5-Punkt Likert-Skala, Antwortbereich von 1: Zustimmung bzw. positive Einschätzung bis 5: Ablehnung bzw. negative

Einschätzung). Die subjektive Stressbelastung wurde mittels Selbsteinschätzung erfasst (0 kein Stress – 100 maximaler Stress). Die Auswertung erfolgte mittels multifaktorieller Analysen unter Berücksichtigung der Fachdisziplinen und Berufsgruppen in Abhängigkeit der Berufserfahrung.

**Ergebnisse:** Von den Befragten sind 67,7 % (n=111) aus der Neurologie, 21,3 % (n= 35) aus der Neuroradiologie, 1,9 % (n=3) aus der Inneren Medizin und 7,9 % (n=13) aus anderen Fachabteilungen. Bei der beruflichen Qualifikation stellte das ärztliche Personal mit 67,7 % (n=111) vor dem Pflegepersonal mit 25 % (n=41) die größte Gruppe der Befragten dar. Es zeigte sich eine global hohe Arbeitszufriedenheit ( $2,05 \pm 0,67$ , n=162), die sich nicht signifikant unter den Berufsgruppen unterschied (Ärzte:  $2,03 \pm 0,61$ , n=110, Pflege:  $2,12 \pm 0,79$ , n=41,  $p=0,442$ ). Die subjektive Patensicherheit wurde mit  $2,59 \pm 0,46$  (Ärzte) bzw.  $2,74 \pm 0,67$  (Pflege) eingeschätzt ( $p=0,137$ ). Bezüglich der Stressbelastung ergab sich eine signifikant höhere Stressbelastung der Ärzte ( $54,79 \pm 20,17$ , n=108) im Vergleich zum Pflegepersonal ( $41,95 \pm 25,69$ , n=41,  $p=0,002$ ). Zwischen Tag- und Nachtdienst bestand berufsgruppenübergreifend kein signifikanter Unterschied. In der Subgruppenanalyse der neurologischen Ärzte hinsichtlich der Berufserfahrung (<5 Jahre vs.  $\geq 5$  Jahre) zeigte sich ein Trend zu einer höheren Stressbelastung in der Gruppe der erfahrenen Ärzte ( $52,68 \pm 21,13$  (n=42) vs.  $60,50 \pm 15,47$  (n=38),  $p=0,06$ ).

**Schlussfolgerungen:** Das Arbeitsklima in den multiprofessionellen Teams der Schlaganfallakutversorgung wird grundsätzlich positiv gesehen. Im Vergleich hierzu wird die Patientensicherheit als weniger positiv wahrgenommen. Zudem zeigt sich insgesamt eine überdurchschnittliche Stressbelastung, insbesondere des ärztlichen Personals, die mit steigender Berufserfahrung weiter zunahm. Strukturbildende Trainingsmaßnahmen, zum Beispiel im Rahmen von Crew Ressource Management (CRM), erscheinen daher sinnvoll zur Entlastung des Personals und Steigerung der Patientensicherheit.

P 329

## Komorbides Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms und der Erstmanifestation einer generalisierten Myasthenie

Marcel Gebhardt<sup>1</sup>, Sebastian Brock<sup>1</sup>, Frank Hoffmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland

**Hintergrund:** Die Diagnostik neurologischer Erkrankungen ist bei Intensivpatienten im klinischen Alltag aufgrund der eingeschränkten Untersuchungsbedingungen mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Dies kann noch größere Probleme bereiten, wenn zwei Erkrankungen vorliegen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können.

**Fallbericht:** Wir berichten den Fall eines 79-jährigen Patienten mit einer seit wenigen Tagen zunehmenden, hochgradigen Tetraparese und begleitender Dysarthrie und Dysphagie infolge eines Infekts der oberen Atemwege. Durch den elektroneurographischen Nachweis einer demyelinisierenden, in der kurzfristigen Verlaufskontrolle stark progredienten Polyneuropathie mit Leitungsblöcken und einer zytalbuminären Dissoziation im Liquorbefund konnte die Diagnose eines Guillain-Barré-Syndroms mit Hirnnervenbeteiligung gestellt werden. Der Patient wurde daraufhin über 5 Tage intravenös mit Immunglobulinen behandelt. Aufgrund einer ausbleibenden Besserung entschlossen wir uns ergänzend zur Durchführung von Immunadsorptionen, jedoch stellte sich auch im weiteren Verlauf nur eine minimale Besserung ein. Da begleitend eine beidseitige Ptosis auffiel und der Patient über Doppelbilder berichtete, erfolgte die Bestimmung der Acetylcholinrezeptor-AK, die sich pathologisch erhöht zeigten. Im daraufhin veranlassten CT des Thorax konnte eine Vergrößerung der Thymusdrüse nachgewiesen werden, die sich nach erfolgter Operation im histopathologischen Befund als ein Thymom erwies. Nach medikamentöser Therapie mit Pyridostigmin sowie Prednisolon und Thymektomie zeigte sich schließlich im weiteren Verlauf eine deutliche Besserung der Symptomatik, sodass der Patient extubiert und später in stabilem Zustand in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden konnte.

**Fazit für die Praxis:** Trotz einer sicher gestellten Diagnose muss bei ausbleibendem Therapieerfolg immer auch die Möglichkeit eines Vorliegens komorbider Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom bereiten diesbezüglich häufig noch größere diagnostische Probleme, da der klinische Verlauf sehr langwierig sein und ein Therapieerfolg nicht unmittelbar beurteilt werden kann.

P 388

## Dienstzeiten bei der Krankenhausaufnahme – Auswirkungen auf Behandlung und Prognose bei der intrazerebralen Blutung

Anne Mrochen<sup>1</sup>, Maximilian I. Sprügel<sup>1</sup>, Stefan T. Gerner<sup>1</sup>, Dominik Madžar<sup>1</sup>, Joji B. Kuramatsu<sup>1</sup>, Philip Hoelzer<sup>2</sup>, Hannes Lücking<sup>2</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Hagen B. Huttner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Inwieweit der Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme - während der regulären Dienstzeiten oder am Wochenende bzw. in der Nacht - das klinische Outcome bei der intrazerebralen Blutung beeinflusst, ist bislang weitestgehend ungeklärt. Bei der intrazerebralen Blutung (ICB) mit wenigen generell etablierten und damit individuell unterschiedlichen Behandlungsregimen sind bisher unzureichende Daten vorhanden, die sich hauptsächlich auf die Sterblichkeit und nicht auf das funktionelle Outcome fokussieren.

**Ziel und Fragestellung:** Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine Krankenhausaufnahme während regulärer Dienstzeiten mit einem besseren funktionellen Outcome bei ICB-Patienten assoziiert ist und wie sich die Behandlung im Vergleich zu Patienten außerhalb der regulären Dienstzeiten unterscheidet.

**Methoden:** Anhand eines prospektiven monozentrischen Patientenregisters (UKER-ICH; Neurologische Klinik, Erlangen) über einen Zeitraum von 10 Jahren (2006-2015) wurden ICB-Patienten nach dem Aufnahmezeitpunkt innerhalb und außerhalb der regulären Dienstzeiten (werktags von 8.30 Uhr bis 16:30 Uhr) eingeteilt. Als primärer Endpunkt wurde das funktionelle Outcome anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach drei Monaten untersucht. Für Unterschiede in den Basischarakteristika wurde mittels multivariablen Regressionsanalysen adjustiert und entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 34.5 % (n=438 von 1269) der Patienten während der regulären Dienstzeiten aufgenommen. Die Sterblichkeitsraten nach 3 Monaten waren für Patienten, die während und außerhalb regulärer Dienstzeiten aufgenommen wurden, nicht unterschiedlich.

Für diejenigen Patienten, die während regulärer Dienstzeiten aufgenommen wurden, zeigte sich ein signifikant besseres funktionelles Outcome (regulär: mRS=0-3 nach 3 Monaten: 176/416 (42.3 %) versus außerhalb: 265/784 (33.8 %); p=0.004) verglichen mit Patienten, die außerhalb der regulären Dienstzeiten aufgenommen wurden.

Nach Adjustierung für Unterschiede in den Basischarakteristika, bestand eine signifikante Assoziation mit günstigem funktionellen Outcome (OR[95 %CI]: 1.490 [1.072-2.073], p=0.018), insbesondere bei Patienten ohne Anlage einer externen Ventrikeldrainage (n=349, OR[95 %CI]: 1.67[1.13-2.48]; p<0.05) und ohne operative Hämatomevakuierung (n=423, OR[95 %CI]: 1.51[1.07-2.14], p<0.05).

**Schlussfolgerung:** Die stationäre Krankenhausaufnahme während der regulären Dienstzeiten scheint bei Patienten mit intrazerebraler Blutung mit einem besseren funktionellen Outcome assoziiert zu sein, insbesondere wenn keine interventionellen Maßnahmen nötig sind. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Nutzen von standardisierten Behandlungsprotokollen mit dem Ziel das funktionelle Outcome von ICB-Patienten signifikant zu verbessern.

## Neurologische Krankheitsbilder in der Notfallmedizin

Marc Schehadat<sup>1,2</sup>, Manfred Kaps<sup>1</sup>, Martin Jünemann<sup>1</sup>, Florian Roessler<sup>1</sup>, Ingo Schirotzek<sup>1</sup>, Maxime Viard<sup>1</sup>, Mesut Yenigün<sup>1</sup>, Guido Scherer<sup>3</sup>, David Groneberg<sup>2</sup>, Michael Bendels<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Abteilung für computerbasierte Medizin, Frankfurt/Main, Deutschland; <sup>3</sup>Kreisverwaltung Mainz-Bingen, Abteilung 51/Sicherheit und Ordnung, Fachbereich Katastrophenschutz/Ordnungsverwaltung, Ingelheim am Rhein, Deutschland

**Hintergrund:** Aufgrund der demographischen Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung weisen insbesondere neurologische Krankheitsbilder steigende Wachstumszahlen auf; nahezu eine Verdopplung neurologischer Patientenfälle im stationären Akutversorgungsbereich konnte von 2000 bis 2017 verzeichnet werden [1]. Die praktische Erfahrung lehrt, dass dies auch im präklinischen, notfallmedizinischen Bereich, sowohl bei den erfolgten Transporten (ON-Fahrten) als auch bei den Hilfeleistungen an der Einsatzstelle (OFF-Fahrten), beobachtet wird.

**Ziele:** Quantitative Analyse der ambulanten Patientenkontakte und Notfalltransporte mit primär neurologischen Einsatzindikationen.

**Fragestellung:** In der Studie wurde Häufigkeit und Anteil neurologischer Krankheitsbilder an der Gesamteinsatzzahl im Rettungsdienst über einen definierten Zeitraum untersucht.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektiv-deskriptive Analyse der OFF- ( $N_{\text{OFF}}=49.940$ ) und ON-Fahrten ( $N_{\text{ON}}=168.083$ ) von  $N=218.023$  im Einsatzgebiet der Integrierten Leitstelle (ILS) Bad Kreuznach für den Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016; ausschließlich Einsätze mit einer medizinischen Arbeitsdiagnose und Anforderung einer Rettungsfahrt wurden als *Einsatzcode1* (EC1) eingeschlossen.

Die Notrufbearbeitung erfolgte durch Dispatcher mithilfe des Einsatzleitsystems Cobra 3 der Firma ISE GmbH. Die Erhebung des Datensatzes wurde mittels SQL-Suche („Structured Query Language“) durchgeführt.

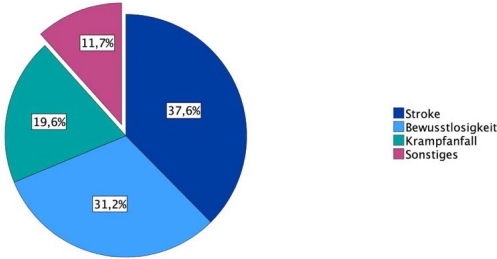
**Ergebnisse:** Im Betrachtungszeitraum zeigt sich, dass neurologische Krankheitsbilder nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen den zweithäufigsten Anteil sowohl bei den ON- ( $14,9\% \pm 0,8\%$ ) als auch bei den OFF-Einsätzen ( $18,5\% \pm 1,3\%$ ) darstellen (Abb.1).



Abbildung 1: ON- (A) und OFF-Einsätze (B) mit Anforderung eines Rettungsmittels nach primärer EC-Kategorisierung im Einsatzgebiet der ILS Bad Kreuznach, gepooled von 2012-2016.

Abb.2 dokumentiert, dass innerhalb der ZNS-Gruppe der *Schlaganfall* der häufigste Einweisungsgrund ist ( $37,6\% \pm 1,4\%$ ), während die *Bewusstlosigkeit unklarer Genese* der häufigste Anlass für einen OFF-Einsatz darstellt ( $61,5\% \pm 3,0\%$ ) [2]. Das ON-/OFF-Verhältnis ist beim Schlaganfall mit 7,3:1 (1879:259) am höchsten, gefolgt von den sonstigen Indikationen mit 5,2:1 (583:113).

(A)



(B)

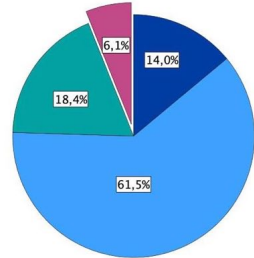
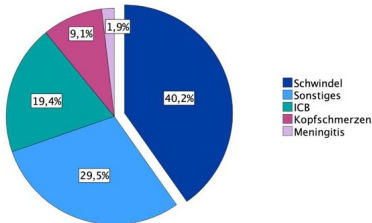


Abbildung 2: ON- (A) und OFF-Einsätze (B) mit Anforderung eines Rettungsmittels nach primärem Neuro-Einsatzcode im Einsatzgebiet der ILS Bad Kreuznach, gepooled von 2012-2016.

In Abb.3 wird ersichtlich, dass 78,7 % aller sonstigen Einsätze nicht-notfällige Indikationen (Schwindel, Kopfschmerzen, sonstiges) waren, die keiner Krankheitsentität zugeordnet werden konnten. Unter diesen Neuro-ECs führt der *Schwindel* am häufigsten mit 40,2 % zu Einsatzen. Schwindel stellt ein Symptom unterschiedlicher Organsysteme dar; lediglich zu 11,8 % liegt ihm primär eine Erkrankung des zentralen Nervensystems zugrunde.

(A)



(B)

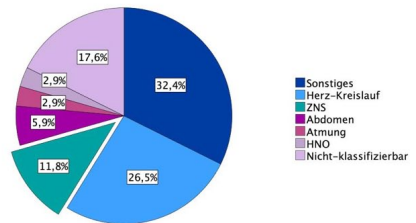


Abbildung 3: (A) Alle Einsätze mit Anforderung eines Rettungsmittels nach sonstigen Neuro-ECS und (B) alle Einsätze mit Anforderung eines Rettungsmittels und primärem Einsatzgrund "Schwindel" nach Angabe des sekundären Einsatzcodes im Einsatzgebiet der ILS Bad Kreuznach, gepooled von 2012-2016.

**Schlussfolgerungen:** Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass neurologische Erkrankungen zweithäufigster Anlass für eine rettungsdienstliche Notfallkonsultation darstellen.

Hinsichtlich erfolgter Notfalltransporte ist der Schlaganfall häufigster, neurologischer Einweisungsgrund für den Rettungsdienst. Hilfeleistungen werden am häufigsten bei der Meldung einer Bewusstlosigkeit registriert. Schwindel scheint selten nach Beurteilung der Primärmeldung neurologischer Ätiologie zu sein.

Es lässt somit zeigen, dass es Verbesserungspotential seitens der Notrufbearbeitung neurologisch anmutender Symptome besteht.

[1] Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

[2] Schehadat, M.S., Scherer, G., Dietz, A., Groneberg, D.A., Bendels, M.H.K. Neurowoche 2018. Leitsymptom Bewusstlosigkeit in Integrierten Leitstellen.



P 429

## Eine Übersicht über neurologisch-psychiatrische und unfallchirurgische Verletzungsmuster bei Kriegsverletzten – Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Felix Dootz<sup>1</sup>, Eva Lamadé<sup>1</sup>, Otto-Magnus von Stackelberg<sup>2</sup>, Eva-Maria Craemer<sup>2</sup>, Christoph Mohs<sup>2</sup>, Christian Jacobi<sup>2</sup>, Uta Meyding-Lamadé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LMU, München, Deutschland; <sup>2</sup>Krankenhaus Nordwest, Neurologische Klinik, Frankfurt/Main, Deutschland

**Hintergrund:** Glücklicherweise haben neurologische Abteilungen in Deutschland wenig Erfahrungen mit Kriegsverletzungen, obgleich mit zunehmender Gefahr von Anschlägen und einer Globalisierung unserer Welt das Wissen und die Expertise von Kriegsverletzungen jederzeit von Nöten sein kann. Im Rahmen eines Projektes wurden 78 Kriegsverletzte aus Krisengebieten im Krankenhaus Nordwest in Frankfurt behandelt.

**Ziele:** Die Verletzungsmuster wurden analysiert.

**Fragestellung:** Das Spektrum, die Pathogenese, die Diagnostik und Therapie von 78 Kriegsverletzten werden vorgestellt.

**Methoden:** Analysiert wurden Kriegsverletzte, die im Zeitraum von Juli 2016 bis November 2017 im Krankenhaus Nordwest behandelt wurden. Hier wurde ein breites Spektrum unterschiedlicher neurologischer wie chirurgischer Kriegsverletzungen gefunden, die in dieser retrospektiven Analyse vorgestellt werden. Neben klinischen Befunden werden diagnostische und therapeutische Maßnahmen vorgestellt.

**Ergebnisse:** Viele der im Ausland durchgeführten Voruntersuchungen waren unvollständig. Patienten waren zwischen 10 und 50 Jahre alt. Sowohl zerebrale wie spinale Verletzungen kamen vor, aber auch periphere Nervenverletzungen. Hier handelt es sich sowohl um Schuss- wie Explosionsverletzungen. 75 % mussten operiert werden, 66 % der Patienten waren Schwerverletzte, mit *Injury Severity Score* über 16. Das Spektrum an multiresistenten Keimen war hoch, darüber hinaus hatten viele Patienten Posttraumatische Belastungsstörungen.

**Schlussfolgerungen:** Auch in Deutschland kann es jederzeit im Katastrophenfall zu Verletzungen mit neurologischen Folgen kommen, wie sie bei Kriegsverletzten zu finden sind. Die vorliegende retrospektive Analyse stellt hier ein breites Spektrum von Verletzungen einschließlich deren Diagnostik und Therapie vor.

P 443

## Einfluss der prähospitalen Verdachtsdiagnose auf das Outcome bei Status epilepticus

Dominik Madzar<sup>1</sup>, Shane Michael Kelly<sup>1</sup>, Caroline Reindl<sup>1</sup>, Stephanie Gollwitzer<sup>1</sup>, Anne Mrochen<sup>1</sup>, Sebastian Röder<sup>1</sup>, Kosmas Macha<sup>1</sup>, Hajo M. Hamer<sup>1</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Der Status epilepticus (SE) stellt einen der häufigsten neurologischen Notfälle dar. Eine korrekte Diagnose kann aufgrund der Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes mitunter extrem schwierig sein, insb. wenn keine weiterführenden diagnostischen Hilfsmittel zur Verfügung stehen, wie z. B. in der Prähospitalphase der Fall. Das Outcome bei SE hängt maßgeblich vom frühzeitigen Beginn einer zielgerichteten medikamentösen Therapie zur Durchbrechung der Anfallsaktivität ab, was die Bedeutung der initialen Einschätzung durch den Notarzt unterstreicht.

**Ziele:** Es sollten einerseits Prädiktoren für eine korrekte prähospital SE-Diagnose identifiziert und andererseits der Einfluss der Richtigkeit der notärztlichen Verdachtsdiagnose auf das Outcome bei SE untersucht werden.

**Fragestellung:** Welche Faktoren bestimmen die Korrektheit der prähospitalen Verdachtsdiagnose bei SE? Welchen Einfluss hat die Güte der notärztlichen Verdachtsdiagnose auf das Outcome bei SE?

**Methoden:** Retrospektive Untersuchung von SE-Episoden, die zwischen 2012 und 2015 durch den Notarzt in unsere Klinik eingeliefert wurden. Erstellung multivariabler Modelle zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für eine korrekte prähospitalen Verdachtsdiagnose sowie für die Gabe von Benzodiazepinen durch den Notarzt.

Multivariable Analyse des Einflusses einer korrekten prähospitalen SE-Verdachtsdiagnose auf das funktionelle Outcome zum Entlasszeitpunkt (bei Überlebenden; gutes Outcome = komplette Erholung oder mRS < 3) sowie auf die Krankenhausmortalität unter Berücksichtigung des Status epilepticus Schweregrad-Scores (STEES) und potentiell letaler SE-Ätiologien.

**Ergebnisse:** Von 257 SE-Episoden im Studienzeitraum erfüllten 167 Fälle die Einschlusskriterien für die Studie. Die multivariable Analyse erbrachte epileptische Anfälle in der Vorgeschichte (OR 4,59;  $p < 0,001$ ) sowie eine tonisch-klonische Anfallssemiologie (OR 3,52;  $p = 0,003$ ) als unabhängige Prädiktoren für eine korrekte prähospital Verdachtsdiagnose. Diese beiden Faktoren waren ebenfalls unabhängig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Benzodiazepingabe durch den Notarzt assoziiert (OR 2,46;  $p = 0,027$ , bzw. OR 3,28;  $p = 0,002$ ), während höheres Alter hierfür einen negativen Prädiktor darstellte (OR<sub>pro Jahr</sub> 0,97;  $p = 0,013$ ). Eine korrekte prähospital Verdachtsdiagnose war signifikant mit gutem funktionellem Outcome zum Entlasszeitpunkt assoziiert (OR 2,94;  $p = 0,010$ ), nicht aber mit Versterben während des Krankenhausaufenthaltes (OR 0,62;  $p = 0,431$ ).

**Schlussfolgerungen:** Das Fehlen von Anfällen in der Vorgeschichte oder einer klar als epileptisch einzuordnenden Symptomatik erschwert die Diagnose eines SE in der Prähospitalphase. Eine korrekte Einordnung der Symptomatik ist mit günstigerem funktionellem Outcome assoziiert, wahrscheinlich bedingt durch den früheren Beginn einer suffizienten medikamentösen Therapie.

P 473

### Neumutation im ALDH4A1-Gen bei sehr spätmanifestierender Hyperprolinämie Typ II und schwerem neurointensivmedizinischem Verlauf

Jeremias Motte<sup>1</sup>, Anna Lena Fisse<sup>1</sup>, Thomas Grüter<sup>1</sup>, Ruth Schneider<sup>1</sup>, Thomas Breuer<sup>2</sup>, Carsten Saft<sup>1,3</sup>, Thomas Lücke<sup>3,4</sup>, Andrea Bier<sup>5</sup>, Huu Phuc Nguyen<sup>6</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Ilya Ayzenberg<sup>1</sup>, Gisa Ellrichmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Innere Medizin I, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>Ruhr-Universität Bochum, Centrum für seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER), Bochum, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Deutschland; <sup>5</sup>Gemeinschaftspraxis für Humangenetik, Dresden, Deutschland; <sup>6</sup>Ruhr-Universität Bochum, Institut für Humangenetik, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Die Hyperprolinämie Typ II (HPII) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Prolinmetabolismus, bei dem ein Mangel des Enzyms Prolin-5-Carboxylase(P5C)-Dehydrogenase vorliegt. In der Folge akkumuliert P5C im Organismus. Beim Menschen ist das Enzym auf dem ALDH4A1 Gen codiert und es sind nur wenige Mutationen bekannt. Pyridoxalphosphat (PLP) (aktiver Vitamin B6-Metabolit in Coenzymen) wird durch akkumuliertes P5C gehemmt und PLP-abhängige enzymatische Reaktionen im Aminosäure- sowie Neurotransmittermetabolismus werden gestört. In der Konsequenz, steigt der Vitamin B6 (PLP) Verbrauch. Weder die Prävalenz, noch die Inzidenz von HPII sind genau bekannt. Eine Auswertung von Urinproben aus Neugeborenen-Screenings über 18 Jahre (20991 Urinproben eines Referenzzentrums der Niederlande) erbrachte eine geschätzte kumulative Inzidenz der HPII von 1/700.000 Geburten. Bei bisherigen Fallberichten und Fallserien wurde eine Manifestation im Säuglingsalter oder der frühen Kindheit berichtet. Diese Kinder leiden an generalisierten epileptischen Anfällen und zeigen kognitive Defizite bis zur mentalen Retardierung.

**Ziele:** Bericht über eine Patientin mit einer sehr spät manifestierten, klinisch krisenhaft verlaufenden Hyperprolinämie Typ II und einer neuen trans-heterozygoten Mutation des ALDH4A1 Gens.

**Fragestellung:** Wie behandelt man Patienten mit einer sehr schwer verlaufenden lebensbedrohlichen Erkrankung mit unklarer Diagnose auf einer neurologischen Intensivstation? Wie könnte eine systematische diagnostische Aufarbeitung in einem Fall mit unklarer Diagnose und schwerem Krankheitsbild verlaufen?

**Methoden:** Beschreibung des Krankheitsverlaufs mit klinischen, apparativen und laborchemischen Befunden, sowie genetischer Testung.

**Ergebnisse:** Eine 64-jährige weibliche Patientin hatte bereits im Vorfeld eine langjährige Krankheitsgeschichte mit rezidivierenden unklaren abdominellen Schmerzen sowie einer Episode einer akuten Neuritis, welche unter dem Verdacht auf ein Miller-Fisher Syndrom behandelt wurde. Zehn Jahre nach diesem Ereignis wurde die Patientin notfallmäßig auf unsere neurologisch/konservative Intensivstation aufgenommen, nachdem die Patientin bei erneuten stärksten Bauchschmerzen und multiplen generalisierten epileptischen Anfällen vorgestellt wurde. Es zeigte sich zusätzlich eine vertikale Blickparese sowie eine massive Lactatazidose im Serum und Liquor. Aufgrund einer generalisierten epileptischen Anfallsreihe musste die Patientin notfallmäßig intubiert werden. Ein Extubationsversuch scheiterte aufgrund erneuter Anfälle sowie im Verlauf sekundärer Komplikationen (Pneumonie, Lungenarterienembolie nach Wirbelkörperfrakturen unter epi-

leptischen Anfällen, hämodynamischer Instabilität bei Perikarderguss). Insgesamt war eine 20-tägige Beatmungstherapie und Entwöhnung mittels Tracheostoma notwendig.

Eine umfängliche diagnostische Abklärung erbrachte schließlich extrem erhöhte Prolinwerte im Blut, Urin und Liquor, sowie niedrige Vitamin B6 Spiegel im Blut. Dies war passend zu einer Pyridoxin-abhängigen Epilepsie auf dem Boden einer vermuteten Hyperprolinämie. Die endgültige Diagnose erfolgte mittels genetischer Testung, bei der zwei bisher unbekannte rezessive transheterozygote Mutationen bestätigt werden konnten. Unter Vitamin B6 Substitution bildeten sich die Symptome zurück, die Patientin führt heute wieder ein normales Leben.

**Schlussfolgerungen:** Wir beschreiben zwei neue ALDH41-Mutationen bei einer erwachsenen Patientin mit einer Pyridoxin-abhängigen Epilepsie auf dem Boden der sehr selten Hyperprolinämie Typ II. Die Schwere dieses fast tödlichen und nach Diagnosestellung dennoch gut behandelbaren Krankheitsverlaufs unterstreicht die Notwendigkeit der diagnostischen Vigilanz und der umfänglichen laborchemischen Abklärung mit gezielter genetischer Testung bei unklaren neurologischen Krankheitsbildern auf der Intensivstation.

P 507

### Altersabhängige Unterschiede zwischen primär spontaner und Orale-Antikoagulantien-assoziiertes intrazerebraler Blutung

Maximilian Sprügel<sup>1</sup>, Joji B. Kuramatsu<sup>1</sup>, Stefan T. Gerner<sup>1</sup>, Jochen Sembill<sup>1</sup>, Dominik Madzar<sup>1</sup>, Caroline Reindl<sup>1</sup>, Tobias Bobinger<sup>1</sup>, Tamara Müller<sup>1</sup>, Philip Hölter<sup>2</sup>, Hannes Lücking<sup>2</sup>, Tobias Engelhorn<sup>2</sup>, Hagen Huttner<sup>1</sup>, Stellvertretend für Die Retrace I und II Studiengruppe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Der demographische Wandel wird zu einer deutlichen Zunahme sowohl der primär spontanen Intrazerebralen Blutung (non-OAK-ICB) als auch der Orale Antikoagulantien assoziierten ICB (OAK-ICB) führen. Gerade bei letzterer sind die Auswirkungen des Patientenalters auf Outcome und Hämatom-Beschaffenheit jedoch unzureichend verstanden.

**Ziele:** Untersuchung von klinischem Outcome und Blutungscharakteristika zwischen primär spontaner und OAK-assoziiertes Intrazerebraler Blutung.

**Fragstellung:** Gibt es altersabhängige Unterschiede zwischen non-OAK-ICB und OAK-ICB?

**Methoden:** Anhand multizentrischer Observationsstudien und einer prospektiven Datenbank wurden die altersabhängigen Unterschiede zwischen Patienten mit non-OAK-ICB, VKA-ICB und NOAK-ICB in Regressionsanalysen und mittels PS Matching untersucht. Als primärer Endpunkt wurde das funktionelle Outcome nach 3 Monaten festgelegt. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Mortalität, Blutungscharakteristika und Häufigkeit invasiver Therapiemaßnahmen.

**Ergebnisse:** Insgesamt waren 25,7 % (n=276 von 1076) der Patienten mit non-OAK-ICB, 32,8 % (760/2314) mit VKA-ICB und 45,3 % (86/190) mit NOAK-ICB in einem fortgeschrittenen Patientenalter ( $\geq 80$  Jahre;  $p < 0,001$ ). Nach Adjustierung für Therapiemaßnahmen wiesen ältere Patienten ein schlechteres funktionelles Outcome nach drei Monaten auf (OR bei non-OAK-ICB: 3,86 [2,75-5,40];  $p < 0,001$ ; VKA-ICB: 1,56 [1,28-1,90];  $p < 0,001$ ; NOAK-ICB: 2,72 [1,37-5,42];  $p = 0,004$ ). Eine Antikoagulation war unterhalb eines Patientenalters von 70 Jahren mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert (OR: 2,00 [1,35-2,96];  $p = 0,001$ ), nicht jedoch  $\geq 70$  Jahren (OR: 1,20 [0,90-1,59];  $p = 0,218$ ). Mit zunehmendem Patientenalter nahm das OAK-assoziierte Nachblutungsvolumen sukzessive ab.

**Schlussfolgerungen:** Im Gegensatz zu älteren ICB-Patienten wiesen OAK-ICB-Patienten  $< 70$  Jahre ein schlechteres funktionelles Outcome auf als primär spontane ICBs - aufgrund größerer Blutungsvolumina und stärker ausgeprägter Nachblutungen. Therapiestrategien zum Ausgleich der Gerinnungssituation sollten diese Tatsache berücksichtigen.

P 553

## Tetraparese durch anti-GFAP-Antikörper-assoziierte ascendierende Meningomyelitis – zu behandeln und nicht zu übersehen

Saskia Bolz<sup>1</sup>, Andreas Totzeck<sup>1</sup>, Benjamin Stolte<sup>1</sup>, Christine Stadler<sup>1</sup>, Refik Pul<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Zusammen mit NMO-Spektrum-Erkrankungen werden anti-GFAP-Antikörper-assoziierte (autoimmune gli-fibrillary acidic protein) Syndrome als Astrozytopathien gehandelt. In der Literatur werden hierbei Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis zusammen mit einer IgG-Bindung an GFAP beschrieben, die in den meisten Fällen auf Kortikosteroide ansprechen. Eine gewisse Assoziation zu Neoplasien und anderen neuronalen Antikörpern ist auffällig.

**Ziele:** Wir demonstrieren den Fall einer ausgeprägten Manifestation einer langstreckigen Meningomyelitis mit Nachweis von anti-GFAP-Antikörpern, welche eine langwierige intensivmedizinische Behandlung und mehrfache immunmodulatorische Therapien bis zum Erreichen eines therapeutischen Ansprechens notwendig machte. Als therapierbare Differenzialdiagnose sollten die GFAP-assoziierten Syndrome bei inflammatorischen ZNS-Erkrankungen stets in Betracht gezogen werden.

**Fragestellung:** Ein 53-jähriger Patient stellte sich im Dezember 2018 aufgrund eines fieberhaften Infektes beim Hausarzt vor, der eine Antibiose mit einem oralen Cephalosporin empfahl. Im Verlauf entwickelte sich eine Paraparese sowie folgend ein Harnverhalt und aufsteigende, hochgradige, beinbetonte und schlaffe Tetraparese. MR-tomographisch zeigte sich eine langstreckige Myelitis HWK7-Th9 bei unauffälliger MRT des Schädels. Liquorchemisch konnten 500 Leukozyten/ $\mu$ l und ein Gesamteiweiß von 500 mg/dl nachgewiesen werden. Eine antimikrobielle Therapie wurde kalkuliert mit Ceftriaxon, Ampicillin sowie Aciclovir begonnen. Bei weiterem Progress der Tetraparese mit nunmehr zunehmender Dysphagie und Dysarthrie sowie einer Vigilanzminderung erfolgte die Verlegung auf unsere neurologische Intensivstation. Auf Grund der Kombination aus Immunsuppression bei vorbestehender Psoriasis mit zuletzt Ustekinumab und langstreckiger rasch progredienter Myelitis sowie deutlicher Eiweißhöhung im Liquor behandelten wir den Patienten zunächst zusätzlich tuberkulostatisch. Zusätzlich erhielt der Patient neben einer Steroidstoßtherapie (1g Methylprednisolon über 3 Tage und nachfolgend 100 mg/d mit wöchentlicher Reduktion) IVIg (40 g/d über 5 Tage). In einer erneuten Liquordiagnostik zeigten sich im Vergleich zum Vorbefund steigende Inflammationsparameter mit einer Zellzahl von 750/ $\mu$ l und einem Gesamteiweiß von 850 mg/dl bei weiterhin fehlendem Erregernachweis. Unter dem Verdacht einer autoimmunvermittelten bzw. paraneoplastische Genese der Meningomyelitis wurde die Entscheidung zur Plasmapherese getroffen. Zeitversetzt gelang der Nachweis von hochpositivem Anti-GFAP-Antikörper (1:100) sowohl im Liquor als auch im Serum des Patienten. Mittels Durchflusszytometrie des Liquors fand eine deutliche Erhöhung stimulierter T-Lymphozyten ohne Nachweis maligner Zellen. In einer CT des Thorax und des Abdomens ließ sich kein Anhalt für eine Tumormanifestation finden. Wir führten eine zelldepletierende Therapie mit Cyclophosphamid durch. Hierdurch ließ sich eine deutliche Reduktion der Zellzahl auf 250/ $\mu$ l im Liquor erwirken, das Gesamteiweiß sank auf 450 mg/dl. Im Verlauf nahm die Vigilanz des Patienten zu, so dass eine adäquate nonverbale Kommunikation etabliert werden konnte. Die Tetraparese zeigte sich langsam rückläufig.

**Schlussfolgerungen:** GFAP-Astrozytopathien assoziiert mit Myelitis, Meningitis oder Enzephalitis erweitern das Spektrum von Autoimmunantikörper-assoziierten inflammatorischen ZNS-Erkrankungen und sollten als seltene Differenzialdiagnose eines zunächst unklaren entzündlichen ZNS-Syndromes erwogen werden.

P 578

## Vergleichsanalyse von CT-Markern zwischen lobären und tiefen intrazerebralen Blutungen

Jan-Niklas Kuschel<sup>1</sup>, Valentina Perosa<sup>1,2</sup>, Christian Chahem<sup>1</sup>, Anne Assmann<sup>1,2</sup>, Frank Schreiber<sup>1,2</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1,2,3</sup>, Stefan Vielhaber<sup>1,2,3</sup>, Michael Luchtmann<sup>4</sup>, Michael Wolfgang Görtler<sup>1,3</sup>, Cornelia Garz<sup>1,2</sup>, Marwa Klai<sup>1</sup>, Stefanie Schreiber<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>Medizinische Fakultät Magdeburg, Universitätsklinik für Neurologie, AG Schreiber, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg, Deutschland; <sup>3</sup>Center for behavioral brain sciences (CBBS), Magdeburg, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Fakultät Magdeburg, Klinik für Neurochirurgie, Magdeburg, Deutschland

**Hintergrund:** Verschiedene CT-Marker werden als Prädiktoren für die zugrunde liegenden Ursachen und den Verlauf von intrazerebralen Blutungen diskutiert.

**Ziel:** Untersuchung der aufgeführten CT-Marker in einer klinischen Kohorte von Patienten mit akuten lobären und subkortikalen intrazerebralen Blutungen.

**Fragestellung:** Unterscheiden sich lobäre und subkortikale intrazerebrale Blutungen hinsichtlich dieser CT-Marker voneinander?

**Methoden:** Unsere Analyse umfasste insgesamt n=231 konsekutive Patienten (mittleres Alter 74 Jahre; 51,1 % Männer) mit intrazerebralen lobären und subkortikalen Blutungen. Die Lokalisationszuordnung der Blutung erfolgte gemäß Rodrigues et al. (Rodrigues et al. 2018). Untersucht wurde das erste zerebrale Nativ-CT mit CT-Angiographie (CTA), das nach Auftreten der akuten Blutung angefertigt wurde. Bestimmt wurden das Blend Sign (Li et al. 2015), Swirl Sign (Selariu et al. 2012), CTA Spot Sign (Junior et al. 2013), das Vorliegen von Finger Like Projections (Rodrigues et al. 2018), Blutungsmorphologie (Rodrigues et al. 2018), Blutungsvolumen (Zimmerman et al. 2006) sowie das Vorliegen von intraventrikulären und subarachnoidalen Blutungsanteilen. Bekannt war zudem, ob die Patienten im weiteren Verlauf eine Kraniotomie erhielten. Alle Marker wurden von zwei trainierten Untersuchern unabhängig voneinander ermittelt, die Interrater-Reliabilität war hervorragend ( $\kappa \geq 0,87$ ). Statistisch wurden logistische Regressionsanalysen und eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt.

**Ergebnis:** N=101 Patienten (43 %) hatten eine lobäre Blutungen, n=81 (35 %) eine subkortikale Blutung in den Stammganglien und n=49 (21 %) hatten eine Kleinhirnblutung. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger subkortikale Blutungen in den Stammganglien auf ( $p=0,013$ ,  $B(1)=0,5$ ). Zudem zeigten Frauen verglichen mit Männern ein signifikant höheres Alter (75 Jahre (35-91 Jahre) vs. 71 Jahre (27-88 Jahre)). Folgende Marker fanden sich signifikant häufiger bei lobären Blutungen im Vergleich zu den subkortikalen Stammganglien- und Kleinhirnblutungen: Blend Sign ( $p<0,001$ ,  $B(1)=-21,4$ ), Swirl Sign ( $p<0,001$ ,  $B(1)=-1,6$ ), CTA Spot Sign ( $p=0,007$ ,  $B(1)=-1,3$ ), Finger Like Projections ( $p<0,001$ ,  $B(1)=-21,9$ ) und eine irreguläre Blutungsform ( $p<0,001$ ,  $B(1)=-1,2$ ). Darüber hinaus war das mediane Blutungsvolumen bei kortikalen Blutungen im Vergleich zu subkortikalen und Kleinhirnblutungen signifikant größer (31 ml (Spannweite 1-157 ml) vs. 5 ml (0,2-85 ml) vs. 13 ml (0,5-48 ml);  $p<0,001$ ). Ebenso traten subarachnoidale Blutungsanteile signifikant häufiger bei lobären Blutungen auf ( $p<0,001$ ,  $B(1)=-0,7$ ), Ventrikeleinbrüche dagegen signifikant häufiger bei subkortikalen Blutungen ( $p=0,02$ ,  $B(1)=-0,1$ ). Darüber hinaus wurden im Verlauf bei subkortikalen Blutungen signifikant seltener Kraniotomien durchgeführt als bei lobären Blutungen ( $p<0,001$ ,  $B(1)=3,635$ ).

**Interpretation:** Lobäre und subkortikale intrazerebrale Blutungen unterscheiden sich signifikant bezüglich verschiedener CT-Marker. Nachfolgende geplante Analysen sollen zeigen, inwiefern diese CT-Marker auch prognostisch relevant und inwiefern sie wegweisend bezüglich der zugrunde liegenden Blutungsursache sind.

P 613

## Reversibles zerebrales Vasokonstriktions-Syndrom mit fulminantem Verlauf, getriggert durch Escitalopram

Vanessa Römer<sup>1</sup>, Susanne Müller<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) stellt eine seltene Ursache von Schlaganfällen dar. Es ist charakterisiert durch das Auftreten rezidivierender Attacken von plötzlich auftretenden Vernichtungskopfschmerzen, mit oder ohne fokal-neurologische Defizite sowie bildgebend nachweisbaren multisegmentalen fokalen intrazerebralen Vasospasmen. In ca. 10 % der Fälle kommt es zu persistierenden fokal-neurologischen Defiziten, verursacht durch assoziierte Komplikationen.

**Ziele:** Wir berichten über eine 55-jährige Patientin mit fulminantem Verlauf eines RCVS, assoziiert mit intrazerebraler Blutung, zerebralen Ischämien und PRES nach Einnahme von Escitalopram.

**Fallbeschreibung:** Die Patientin wurde vorstellig bei uns mit seit ca. 3 Wochen bestehenden, intermittierenden Kopf- und Nackenschmerzen, welche seit ca. 1 Woche undulierend exazerbierten. Eine externe Abklärung war bereits mittels cCT erfolgt, -dieses hatte einen unauffälligen Befund ergeben. Bei Aufnahme bei uns MR- tomographischer Nachweis einer akuten atypischen Lobärblutung mit perifokalem Ödem rechts frontal s. Abbildung 1. Die weitere Diagnostik (Labor, Liquor, Duplexsonographie, kardiovaskuläre Abklärung, CT-A und DSA) ergab keine wegweisenden Befunde. Im Verlauf kam es zum Auftreten einer deutlichen psychomotorischen Agitiertheit mit deliranter Symptomatik, einer passageren Beinparese rechts, visuokonstruktiver Störungen und Apraxie. Eine neue cMRT-Bildgebung zeigte folgendes Bild mit DWI Hyperintensitäten über die Gefäßterritorien hinaus rechts frontal und parietookzipital sowie links frontal und parietal (s. Abbildung 2). Duplexsonographisch manifestierten sich deutliche Flussbeschleunigungen in nahezu allen untersuchten intrakraniellen Arterien im Sinne von Vasospasmen, welche sich in einer erneuten DSA bei jetzt deutlichen Kaliberschwankungen der Gefäße bestätigten (s. Abbildungen 3 und 4) und unter i.a. Nimotopgabe reversibel erwiesen. Bei erneut unauffälligem Liquor wurde die Diagnose eines RCVS mit intrazerebraler Lobärblutung rechts frontal sowie multiplen Ischämien bei assoziiertem PRES gestellt. Als Auslöser für das RCVS konnte die wenige Wochen zuvor im ambulanten Bereich begonnene antidepressive Therapie mit Escitalopram 10 mg identifiziert werden. Unter intensivmedizinischer Therapie mit Nimotop oral, RR-Management, körperlicher Schonung mit absoluter Bettruhe sowie Meiden weiterer Triggerfaktoren ergab sich sukzessive innerhalb von 10 Tagen ein Rückgang der Vasospasmen. Zum Zeitpunkt der Entlassung in die Rehabilitation nach fast 2-monatigem stationären Aufenthalt manifestierte sich eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik insbesondere auch der neuropsychologischen Defizite - mit jedoch weiterhin vorliegendem Balintsyndrom (optische Ataxie, okulomotorische Apraxie, Simultanagnosie) und deutlicher Rechts-Links-Schwäche.

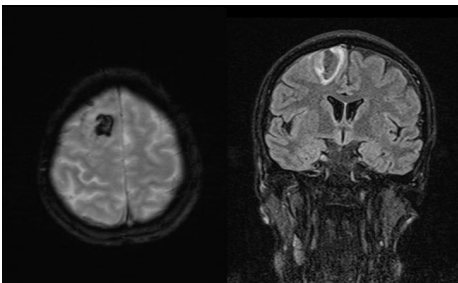


Abbildung 1

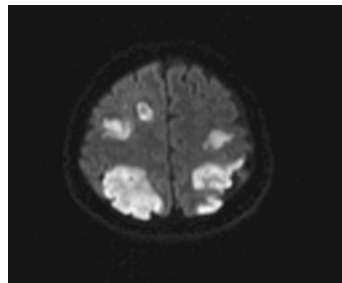


Abbildung 2

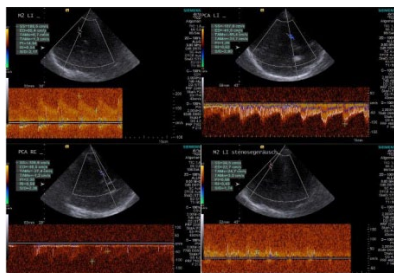


Abbildung 3

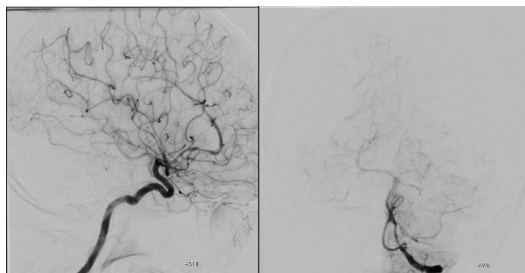


Abbildung 4

**Schlussfolgerungen:** Das RCVS ist eine vermutlich bislang eher unterdiagnostizierte Krankheitsentität mit selbst limitierendem Verlauf innerhalb von 3 Monaten. In ca. 10 % der Fälle kommt es jedoch zu fulminanten Verläufen mit schweren Komplikationen und persistierenden fokal-neurologischen Defiziten wie bei unserer Patientin aufgezeigt. Neben anderen Auslösern (Schwangerschaft, bestimmten zerebralen und nicht zerebralen Erkrankungen) stellen insbesondere vasoaktive Substanzen wie die häufig eingesetzten SSRIs einen mgl. Triggerfaktor dar.

P 623

## Schädelfrakturen im Rahmen eines akuten Schädelhirntraumas prognostizieren das Auftreten von benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel (BPLS): eine prospektive Studie

Heiko Rust<sup>1</sup>, Rebecca Smith<sup>1</sup>, Barry Seemungal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Imperial College London, London, United Kingdom

**Hintergrund:** Eine im Rahmen eines Schädelhirntraumas (SHT) erworbene Gehirnverletzung stellt die häufigste Todesursache und den häufigsten Grund für eine bleibende Behinderungen junger, erwerbstätiger Erwachsener dar. Allein in Deutschland erleiden ca. 270.000 Menschen pro Jahr ein SHT, 7.700 sterben an den Folgen.

In einer aktuellen, retrospektiven Studie bezüglich des Auftretens von benignem, paroxysmalem Lagerungsschwindel (BPLS) in der Akutphase eines SHT (Untersuchung im Rahmen der Hospitalisation des Patienten), konnten wir in einer Kohorte von 47 untersuchten SHT-Patienten einen Anteil von 38 % Patienten finden, die einen BPLS aufwiesen.

**Ziele:** Das Ziel dieser Interimsanalyse einer noch laufenden, prospektiven Studie war prognostische Faktoren für das Auftreten eines BPLS in der Akutphase nach SHT zu ermitteln.

**Fragestellung:** Sind Schädelfrakturen nach SHT prognostisch für das Auftreten eines BPLS in der Akutphase.

**Methoden:** Auf wöchentlicher Basis erfolgte durch die Autoren (BMS, RS, HMR) ein Screening von Patienten mit akutem SHT, die auf die Polytrauma-Station des St. Mary's Hospitals in London, UK aufgenommen wurden. Das Screening erfolgte nach den Einschlusskriterien einer aktuell laufenden, staatlich geförderten, 3-jährigen prospektiven Studie zur Untersuchung von Störungen des vestibulären Systems bei akutem SHT. Unsere Daten beruhen auf neuro-otologischen Untersuchungen von Patienten die entweder den Einschlusskriterien der Studie entsprachen oder von den Therapeuten der Station aufgrund von vestibulären Symptomen für eine gezielte Untersuchung den Autoren zugewiesen wurden. Alle Patienten hatten eine von einem Neuroradiologen befundete craniale Bildgebung (in den meisten Fällen CT) erhalten. Die folgenden Daten wurden erhoben (1) Demographie, (2) Anzahl der gescreenten Patienten, (3) Anzahl der untersuchten Patienten, (4) Anzahl der Patienten mit Schädelfrakturen und die (5) Anzahl der Patienten mit BPLS.

**Ergebnisse:** 843 Patienten (Medianalter, 60 Jahre) wurden bisher gescreent. Von den 110 untersuchten Patienten (Medianalter, 47 Jahre) wiesen 86 (78 %) Schädelfrakturen auf und bei 62 (56 %) konnte ein BPLS nachgewiesen werden. Eine 2 x 2 Chi Quadrat Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Schädelfraktur und dem Auftreten eines BPLS ( $\chi^2=12.2308$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.0005$ ).

**Schlussfolgerungen:** Das Vorliegen von Schädelfrakturen im Rahmen eines SHT hat einen signifikanten prädiktiven Wert für das Auftreten eines BPLS nach SHT. Als Konsequenz unserer Ergebnisse sollte bei SHT Patienten im Rahmen der Hospitalisation ein Routine-Screening hinsichtlich des Vorliegens eines BPLS erfolgen.



## Neuropsychologie, Verhaltensneurologie & Kopfschmerz

P 43

### Konkordanzwerte des Montreal Cognitive Assessment und Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment in der Parkinson-Diagnostik

Jannik Florian Scheffels<sup>1</sup>, Leon Fröhlich<sup>2</sup>, Elke Kalbe<sup>3</sup>, Josef Kessler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Rheinische Fachhochschule Köln, Fachbereich:

Wirtschaft und Recht, Köln, Deutschland; <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie: Neuropsychologie und Genderforschung & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Kognitive Dysfunktionen sind häufige, nicht-motorische Manifestationen bei Morbus Parkinson, die von leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) bis hin zur schweren dementiellen Symptomatik reichen können. Deren Erfassung findet meist aufgrund von Zeit- und Kostenfaktoren mittels Screeningverfahren statt. Häufig wird initial das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) verwendet, welches ein Maß für globale Kognition ergibt. Ein weiteres, speziell für die kognitive Symptomatik bei Parkinson entwickeltes Verfahren, ist das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA), das fokussiert exekutive Funktionen erfasst.

**Ziele:** Ziel ist es, die Äquivalenz zweier gängiger kognitiver Screeningverfahren innerhalb der Parkinson-Diagnostik – MoCA und PANDA – zu überprüfen, sodass Empfehlungen für mögliche Cutoffs bei Morbus Parkinson und Aussagen über deren Vergleichbarkeit gemacht werden können.

**Fragestellungen:** Wie hoch ist die Übereinkunft der beiden Screeningverfahren in der Klassifizierung von Patienten in „altersadäquate Kognition (AK)“, „leichte kognitive Beeinträchtigungen (MCI)“ und „wahrscheinliche dementielle Symptomatik (WDS)“? Welche Cutoff-Empfehlungen können für den MoCA vorgeschlagen werden, um ihn als kompatibel mit dem PANDA anzusehen?

**Methoden:** Von Januar bis Dezember 2018 wurden 96 idiopathische Parkinson-Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie in der Uniklinik Köln untersucht. Der Schweregrad der Parkinson-Erkrankung entsprach den Hoehn-&-Yahr-Stadien II-IV. Verwendete kognitive Testverfahren waren unter anderem PANDA, MoCA und Mini-Mental-Status-Test (MMST). Der Affektzustand der Patienten wurde, neben weiteren Verfahren, mittels Beck-Depression-Inventory-II (BDI-II) überprüft. Anschließend wurde die Konkordanz zwischen MoCA und PANDA in der Beurteilung der kognitiven Leistung mittels SPSS untersucht. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rangkoeffizienten ermittelt.

**Ergebnisse:** Demografische Daten und kognitive Leistungswerte können Tab. 1 entnommen werden. Es ergaben sich signifikante Korrelationen (jeweils  $p < .001$ ) zwischen PANDA und MoCA ( $r = .44$ ), MMST und MoCA ( $r = .60$ ) sowie MMST und PANDA ( $r = .33$ ). Korrelationen zwischen den kognitiven Screenings und dem BDI-II waren nicht signifikant ( $p > .05$ ). Den üblichen PANDA-Cutoff für eine altersadäquate Kognition ( $\geq 18$ ) erreichten 67.7 % der Patienten, während dies lediglich 45.8 % mit dem ursprünglich empfohlenen MoCA-Cutoff ( $\geq 26$ ) aufwiesen. Zudem wurde die Leistung von 38.5 % der Patienten von beiden Screenings als AK bewertet. Die höchste Konkordanz zwischen MoCA und PANDA bei der Einteilung der Patienten in AK, MCI und WDS wurde erreicht, wenn für den PANDA die Cutoffs 0-14 (WDS, 18.8 %), 15-17 (MCI, 13.5 %) und 18-30 Punkte (AK, 67.7 %) sowie für den MoCA 0-20 (WDS, 18.8 %), 21-22 (MCI, 14.6 %) und 23-30 Punkte (AK, 6.7 %) verwendet wurden. Knapp 63 % der Patienten wurden hierbei von beiden Screenings gleich klassifiziert (52.1 % AK, 3.1 % MCI und 7.3 % WDS).

**Schlussfolgerungen:** Bei Parkinson-Patienten wird für den MoCA die Einteilung in 0-20, 21-22 und 23-30 Punkte empfohlen, um das Verfahren als „kompatibel“ mit dem PANDA anzusehen. Die relativ geringe Übereinstimmung der beiden Verfahren (63 %) liegt sicherlich daran, dass im MoCA globale Kognition (Gießkannenprinzip, siehe auch hohe Korrelation mit MMST) und im PANDA spezifisch exekutive Beeinträchtigungen erfasst werden. Es wird empfohlen, beide Verfahren kombiniert anzuwenden, um eine konsistentere Einschätzung der Kognition der Patienten vollziehen zu können.

Klinische Charakteristika	N=96
Alter (in Jahren)	63.15 ± 11.36
Geschlecht, männlich	67.7 %
Bildung ≥ 12 Jahre	32.3 %
Bildung < 12 Jahre	67.7 %
Kognition	
MMST	27.59 ± 2.13
PANDA	19.86 ± 6.04
MoCA	24.12 ± 3.70
Affekt	
BDI-II	11.90 ± 8.65

Werte in Mittelwerten ± Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen und % für kategoriale Variablen

**Tab. 1** Demografische Daten und kognitive Leistungswerte

P 88

## Alterseffekte im motorischen System: Gibt es einen „early boost“ auch bei älteren Erwachsenen?

Jana Neckelmann<sup>1</sup>, Inken Rothkirch<sup>1</sup>, Anna Klingmüller<sup>1</sup>, Karsten Witt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum für Neurologie am Evangelisches Krankenhaus Oldenburg und Forschungszentrum Neurosensorik, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

**Hintergrund:** Motorisches Lernen ist erheblichen Alterseffekten unterworfen. Ältere Menschen verlieren die Performanceverbesserung motorischer Leistungen, die mit einer schlafgebundenen Konsolidierung bei jüngeren Menschen gut nachweisbar ist. Der Konsolidierungsprozess „early-boost“ ist ein Teil der Kaskade motorischen Lernens und kann bei jüngeren Menschen über einen vorübergehenden Leistungszuwachs nach einem Ruheintervall von 30 Minuten nach dem Training nachgewiesen werden.

**Ziele:** Mechanismen der Konsolidierung sind nicht fester Bestandteil der Rehabilitation z. B. nach einem Schlaganfall, weil Einzelheiten dieser Systemkonsolidierung unvollständig verstanden sind. Diese Studie soll in der Kaskade des motorischen Lernens den „early-boost“ im motorischen System bei gesunden Probanden unterschiedlichen Alters untersuchen.

**Fragestellung:** Gibt es einen „early-boost“ im höheren Erwachsenen Alter und ist dieser abhängig von der Aufgabenkomplexität?

**Methoden:** Das Probandenkollektiv setzte sich aus 63 (31 Frauen) gesunden Rechtshändern zweier unterschiedlicher Altersgruppen zwischen 18 und 30 (n = 32, mittleres Alter 25,3 Jahre SD ± 3,29) bzw. 50 und 60 (n = 31, mittleres Alter 55,9 Jahre, SD ± 2,6) Jahren zusammen. Die Probanden lernten entweder eine einfache mono-manuelle oder eine komplexe bi-manuelle sequenzielle Finger-Tapping-Aufgabe (FTA) über 15 Minuten. Die Sequenz der mono-manuellen FTA bestand aus 5 wiederkehrenden Bewegungsabfolgen, welche mit den Fingern der nicht dominanten linken Hand ausgeführt wurde. Die Sequenz der bi-manuellen FTA bestand aus 9 wiederkehrenden Bewegungsabfolgen. Nach einer 30-minütigen Pause folgte der Abruf mit der Frage nach einem „early-boost“ durch erneutes ausführen der FTA. Zielkriterium war dabei die gemittelte Anzahl korrekt getippter Sequenzen innerhalb von 30 Sekunden, welche über jeweils vier Durchgänge gemessen wurde. Mit Hilfe von t-Tests wurde ermittelt, ob eine Leistungsänderung in der 30-minütigen Pause stattgefunden hat.

**Ergebnisse:** Der „early-boost“ zeigte eine signifikante Performanzverbesserung bei der jungen Gruppe in der mono-manuellen FTA (17,92 Sequenzen (SD±4,98) auf 23,00 Sequenzen (SD±5,25),  $t(16)= 11,37$ ;  $p<0,001$ ) und in der bi-manuellen FTA (von 5,44 Sequenzen (SD±1,71) auf 6,70 (SD±2,26),  $t(16)= 6,30$ ;  $p<0,001$ ). Diese Verbesserung der Performanz zeigte sich auch bei der Gruppe Älterer, welche die bi-manuellen FTA absolvierten (4,00 Sequenzen (SD±1,30) auf 4,43 (SD±1,55),  $t(15)= 2,32$ ;  $p=0,036$ ). Im Gegensatz dazu zeigten die älteren Probanden in der mono-manuellen FTA keine signifikante Verbesserung der Performanz (von 15,03 Sequenzen (SD±4,84) auf 16,59 (SD±7,19),  $t(16)= 1,89$ ;  $p=0,078$ ).

**Schlussfolgerungen:** Auch bei älteren Probanden findet sich ein signifikanter „early-boost“, jedoch nur bei der kognitiv deutlich anspruchsvolleren bi-manuellen Aufgabe. Hieraus schließen wir das die kognitiven Elemente des Erlernens der schwereren Bewegungsabfolge stärkere Effekte im „early boost“ haben als die eher feinmotorischen Elemente der mono-manuellen Task. Ferner legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass unterschiedliche Mechanismen für den „early boost“ bei einfachen und komplexen Bewegungen verantwortlich sind.

P 142

## Enkodierungsdefizite bei der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz: Wie häufig sind sie?

Ingo Uttner<sup>1</sup>, Sarah Anderl-Straub<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>1</sup>, Jolina Lombardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neurologische Klinik, Bereich RKU, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) ist primär durch Verhaltensalterationen, aber auch exekutive Funktionsstörungen gekennzeichnet. Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses sind den aktuellen Diagnosekriterien zufolge bei diesem Subtyp erst in späteren Krankheitsstadien zu erwarten, wobei diese Defizite primär durch exekutive Funktionsstörungen angetrieben sein sollen. In den letzten Jahren gibt es allerdings vermehrt Hinweise darauf, dass auch bvFTD-Patienten schon früh und unabhängig von präfrontalen Einschränkungen Defizite in der Informationsaufnahme zeigen können, wie sie als Folge einer hippokampalen Funktionsstörung typisch für die amnestische Variante der Alzheimer-Demenz sind (z. B. Bertoux et al., J Alzheimers Dis 2016).

**Ziele und Fragestellung:** Unsere Untersuchung greift diese Beobachtungen auf und widmet sich der Frage, ob sich bereits bei Erstvorstellung von bvFTD-Patienten mit hippokampalen Gedächtnisstörungen identifizieren lassen.

**Methoden:** Analysiert wurden jeweils bei Erstkontakt in unserer Klinik im Zeitraum von 2011 bis 2018 erhobene Datensätze von n=36 Patienten (w/m: 14/22) mit einer wahrscheinlichen bvFTD (Alter: 62.1±11.3 Jahre; Krankheitsdauer: 2.92±2.79 Jahre; Kriterien nach Rascovsky et al., Brain 2011). Als Indikator für eine primär enkodierungsbezogene hippokampale Gedächtnisstörung diente die mittels der CERADplus-Parameter „Diskriminabilität“ und „Figures Savings“ beurteilte verbale/nonverbale Wiedererkennungslleistung (z-transformiert), die Demenzschwere wurde mittels der für die FTD adaptierten Version der Clinical Dementia Rating Scale (FTLD-CDR; Wertebereich 0-24 Punkte; Wertebereich 4.5-9 Punkte leicht, >9 Punkte mittel- bis schwergradig beeinträchtigt) eingeschätzt.

**Ergebnisse:** Komplett unauffällige Wiedererkennungsleistungen ( $z\geq-1$ ) fanden sich lediglich bei 11 % (n=4) der untersuchten Patienten (FTLD-CDR, Median/Interquartilsabstand: 5.5/2.25). 53 % (n=19; FTLD-CDR: 4.5/2.75) zeigten Beeinträchtigungen ( $z<-1$ ) in einer Modalität; bei 13 Patienten (36 %; FTLD-CDR: 6.5/2.0) waren sowohl figurales als auch verbales Episodengedächtnis betroffen, wobei sieben Personen dieser Gruppe (19 %; FTLD-CDR: 7.0/3.25) sogar weit unterdurchschnittliche Leistungen boten ( $z<-2$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse zeigen, dass im Widerspruch zu den aktuellen Diagnosekriterien viele bvFTD-Patienten offensichtlich schon in frühen Krankheitsstadien substantielle Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses in Form von Wiedererkennungsstörungen aufweisen. Da unter Rekognitionsbedingungen im Unterschied zum freien Informationsabruf keine aktiven, strategierelevanten Suchprozesse erforderlich sind, ist zu vermuten, dass die objektivierten Einschränkungen nicht, wie bislang angenommen, primär Folge eines exekutiven Funktionsdefizits und hiermit assoziierter Abrufstörungen sind, sondern Ausdruck einer hiervon unabhängigen Ursache im Sinne einer vorwiegend hippokampal vermittelten Lernstörung.

P 146

## TWIST: eine valide und ökonomische Stroop-Variante zur Bestimmung exekutiver Funktionen

Michaela Jeschke<sup>1</sup>, Madlaina Kaupp<sup>2</sup>, Jochen Saliger<sup>3</sup>, Elke Kalbe<sup>4</sup>, Josef Kessler<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Philipp-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Köln, Köln, Deutschland; <sup>3</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum „Godeshöhe“, Bonn, Deutschland; <sup>4</sup>Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie, Köln, Deutschland; <sup>5</sup>Uniklinik Köln, Neuropsychologie, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Kognitive Screening-Verfahren sind mittlerweile unveräußerlich in der neurologischen Diagnostik und liefern ein Maß kognitiver Intaktheit. Der Summenscore ist die Addition verschiedener Subtests, die aufgrund ihrer Kürze nur wenig reliabel sind. Alternativ kann man sich bei gleichem Zeitaufwand spezifisch auf eine Funktion begrenzen. Die vorliegende Studie fokussiert sich auf Störungen exekutiver Funktionen, die universal nach Hirnschädigungen vorkommen. **Ziele:** Es soll eine etwa 4-5minütige Variante des Stroop-Tests zur Anwendung kommen; der TWIST (Tier-Wort-Interferenz-Test). Dieser soll die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die Interferenzanfälligkeit erfassen. Es sollen Cut-Off-Werte genannt werden, die eine Gruppe von Patienten mit Verdacht auf kognitive Beeinträchtigungen von einer kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollgruppe optimal trennen.

**Fragstellung:** Ist der TWIST hinsichtlich seiner Brauchbarkeit ein geeignetes Testinstrument zur Erfassung exekutiver Funktionen und lassen sich Testwerte nennen, die kognitiv Beeinträchtigte von einer Kontrollgruppe maximal trennen?

**Methoden:** In der neurologischen Uniklinik Köln wurden 249 Patienten mit Verdacht auf kognitive Beeinträchtigungen (KB) ( $\bar{x}$  (Jahre) 62.4, SD: 16.3) mit 297 kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollprobanden (KG) ( $\bar{x}$  (Jahre) 56.9, SD: 10.1) mithilfe einer neuropsychologischen Testbatterie verglichen. Der TWIST wurde ergänzend zu dieser Testbatterie durchgeführt. Der Erhebungszeitraum war im Jahr 2018. Der TWIST besteht aus einer Kontrollbedingung (Abb.1) und einer Interferenzbedingung (Abb.2) und liegt in zwei Parallelformen A (Affe, Maus, Bär und Hund) & B (Schaf, Hase, Vogel, Fisch) vor



Abb. 1: Auszug Kontrollbedingung A (Tiere nennen)



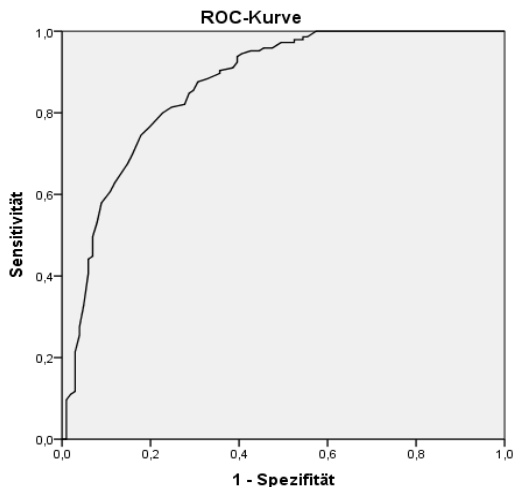
Abb. 2: Auszug Interferenzbedingung A (Tiere nennen, Worte ignorieren)

**Ergebnisse:** In Tabelle 1 sind die TWIST<sup>A</sup>-Werte und weitere Tests der Kontrollgruppe und der KB-Gruppe aufgeführt. Die KB-Gruppe benötigt in beiden Bedingungen eine signifikant längere Bearbeitungszeit, wobei die Interferenzbedingung die beiden Gruppen noch stärker separiert. TWIST<sup>A</sup> ist in der KB-Gruppe in beiden Bedingungen hoch korreliert mit den TMT A&B Werten ( $r$  .51-.57) und den DemTect Werten (-.59, -.66). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Kontrollgruppe, sowie zusätzlich eine hohe Korrelation mit dem Stroop-Test ( $r$ -.68). Ein signifikanter Mittelwertunterschied besteht in der Gesamtstichprobe des TWISTS A1 zwischen Personen mit einer Ausbildung >12 Jahre ( $\bar{x}$ =43.10 sek) und <12 Jahre ( $\bar{x}$  =53.04 sek). Es besteht zudem eine hohe Korrelation zwischen Alter und Bearbeitungszeit des TWIST<sup>A1/2</sup> (.44/.42) in der KG, in der KB liegt eine solche Korrelation nicht vor. Eine ROC-Analyse mit einem Cut-Off von 44 Sekunden bei den Kontrollbedingungen (TWIST<sup>A</sup>) weist eine ROC-Fläche von .85 auf; bei den Interferenzbedingungen bei 63 Sekunden eine ROC-Fläche von .87 (siehe Abb.3).

Testverfahren	Kontrollgruppe	Kognitiv beeinträchtigte Patienten
DemTect A	$\bar{x}$ 15.24, SD 2.65 **	$\bar{x}$ 11.84, SD 4.08
TMT A (sek)	$\bar{x}$ 34.16, SD 14.44 **	$\bar{x}$ 60.45, SD 42.42
TMT B (sek)	$\bar{x}$ 72.44, SD 37.19 **	$\bar{x}$ 135.58, SD 77.41
TWIST A1 (sek)	$\bar{x}$ 38.95, SD 6.74 **	$\bar{x}$ 59.83, SD 22.05
TWISTA2 (sek)	$\bar{x}$ 55.52, SD 11.99 **	$\bar{x}$ 99.52, SD 47.02

\*\* : signifikanter Gruppenunterschied ( $p < 0,01$ )

Tab. 1



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 3: ROC-Kurve Interferenzbedingung. Cut-Off-Wert: 63sek

**Schlussfolgerungen:** Kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Interferenzanfälligkeit werden in gängigen Screeningverfahren nicht erfasst. Der sehr kurze TMT-Abschnitt im MoCA kann sicher nicht als valide für jene Maße angesehen werden. Der TWIST als schnell erhobenes Maß für exekutive Störung kompensiert diesen Mangel und ist idealerweise kombiniert mit dem DemTect durchzuführen. Er kann aber auch als eigenständiges kognitives Maß benutzt werden.

P 214

### Schwere des Neglect-Syndroms nach Schlaganfall ist eng verbunden mit der Reduktion spontaner neuronaler Aktivität im superioren parietalen Lobulus

Björn Machner<sup>1</sup>, Janina von der Gablentz<sup>1</sup>, Martin Göttlich<sup>1</sup>, Wolfgang Heide<sup>2</sup>, Christoph Helmchen<sup>1</sup>, Andreas Sprenger<sup>1</sup>, Thomas Münte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>AKH – Allgemeines Krankenhaus Celle, Klinik für Neurologie, Celle, Deutschland

**Hintergrund:** Für das Neglect-Syndrom nach rechtshemisphärischem Schlaganfall wird angenommen, dass es auf einer strukturellen Schädigung des rechtsseitigen ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (VAN) und Störung der interhemispherischen funktionellen Konnektivität (FC) im bilateralen dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) beruht. Es ist unklar, ob die Dysfunktion einer bestimmten kortikalen Region im VAN/DAN eine besondere Rolle bei der Ausprägung des Neglect-Verhaltens spielt.

**Methoden:** Wir untersuchten strukturelle Schädigung und Hirn-Ruheaktivität von akuten Schlaganfall-Patienten mit einem linksseitigen Neglect mittels struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie. Aus den fMRT-Daten wurden die FC-Werte zwischen verschiedenen Regionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke extrahiert sowie deren lokale fALFF („fraktionale Amplitude niederfrequenter Fluktuationen“), die einen Indikator für eine lokale Dysfunktion spontaner neuronaler Aktivität des Kortex darstellt. Diese Befunde wurden mit Verhaltensparametern (Tests der räumlichen Aufmerksamkeit und Neglect-bedingten Alltagsbeeinträchtigung) korreliert.

**Ergebnisse:** Obgleich die DAN-Regionen größtenteils von der strukturellen Schädigung verschont waren, wiesen sie eine signifikante Reduktion der interhemisphärischen funktionellen Konnektivität auf. Es waren dennoch nicht die FC-Werte, die mit den Verhaltensdefiziten der Patienten korrelierten, sondern exklusiv die fALFF eines umschriebenen kortikalen Areals im superioren parietalen Lobulus. Je kleiner die fALFF im rechten SPL, desto ausgeprägter war der pathologische ipsilaterale Aufmerksamkeits-Shift des Patienten in den neuropsychologischen Tests und desto größer die Neglect-bedingte Beeinträchtigung bei Alltagsfunktionen.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse weisen auf eine wichtige Rolle des strukturell intakten aber offensichtlich dysfunktionalen rechten SPL für das Auftreten eines räumlichen Neglects nach Schlaganfall hin. Sie stärken das theoretische Konzept der "Diaschisis" nach fokalen Hirnläsionen (funktionelle Störung in einer Region ausserhalb der strukturellen Schädigung) und unterstreichen die Notwendigkeit einer normalen Ruheaktivität des Cortex für die Integrität aktiven Verhaltens.

P 255

### Pilotstudie zu Moral Distress unter Weiterbildungsassistentenärztinnen und -innen in der Neurologie in Deutschland

Hanna Luise Hildesheim<sup>1</sup>, Annette Rogge<sup>2</sup>, Christoph Borzikowsky<sup>3</sup>, Daniela Berg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Christian-Albrecht-Universität zu Kiel, Institut für experimentelle Medizin, Medizinethik, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup>Christian-Albrecht-Universität zu Kiel, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Moral Distress entsteht, wenn jemand meint, die moralisch richtige Verhaltensweise zu kennen, sich auf Grund innerer oder äußerer Faktoren aber nicht demnach verhalten kann. In den letzten 30 Jahren sind vielerlei internationale Studien zu diesem Phänomen an Mitarbeitern des Gesundheitssystem durchgeführt worden. Korrelationen zu Arbeitsplatzwechsel, Burnout und Depression wurden aufgezeigt. Mit der zunehmenden Ökonomisierung des Krankenhausbetriebes und dem vorherrschenden Ärztemangel in Deutschland steigt die Relevanz des Themas. Bis dato gibt es keine Studie zu Moral Distress in Deutschland.

**Ziele:** Ziel ist es ein Moral Distress-Messinstrument zu entwerfen und unter Weiterbildungsassistentenärztinnen in der Neurologie in Deutschland anzuwenden. Zusätzlich wird nach Ursachen von Moral Distress gefragt. Somit wird die Studie ein aktuelles Bild der momentanen Arbeitsbedingungen und Belastung unter deutschen Weiterbildungsassistentenärztinnen der Neurologie zeigen.

**Fragestellung:** Welches sind Hauptbelastungsquellen und Ursachen von Moral Distress?

**Methoden:** In qualitativen Interviews wurden fünf Weiterbildungsassistentenärztinnen der Neurologie nach Arbeitsbelastung und ethischen Konflikten im klinischen Alltag gefragt. Mit den Ergebnissen und Material aus bestehenden quantitativen Messinstrumenten wurden in der interdisziplinären Arbeitsgruppe 14 Items entworfen. Diese beschreiben ethische Prinzipien des ärztlichen Handelns im klinischen Alltag. Anhand 5-Punkt-Likertskalen geben die Probandinnen an, wie häufig sie gehindert werden, sich ihren moralischen Überzeugungen nach zu verhalten und wie groß ihre Belastung in diesem Moment ist. Die Items wurde von drei Fachärztinnen der Neurologie diskutiert und der überarbeitete Fragebogen an fünf weiteren Weiterbildungsassistentenärztinnen der Neurologie in einer Testphase evaluiert. Die Studie wird online und anonymisiert mit der Software Evasy durchgeföhrt. Die angestrebte Fallzahl sind 100 Probandinnen.

**Ergebnisse:** Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung hatten 21 Probandinnen den Fragebogen vollständig bearbeitet. Die statistische Zwischenauswertung erfolgte mit SPSS Version 21. Die 21 Teilnehmerinnen der Studie sind alle Weiterbildungsassistentenärztinnen in der Neurologie (durchschnittliche Tätigkeit im ärztlichen Beruf 3 Jahre). Die Teilnehmerinnen der Studie stammen aus Universitäts- / Akut- und Rehabilitationskliniken. Die höchste Moral Distress-Belastung (stark) erzielten die Items einen Patienten nicht nach seinem mutmaßlichen Willen behandeln zu können (Mittelwert 3,92 Standardabweichung 1,42) und nicht rechtzeitig einen palliativen Behandlungsweg einzuschlagen (Mittelwert 3,92 Standardabweichung 1,08).

Als Hauptgründe dafür wurden Angst vor juristischen Konsequenzen und Wünsche und Erwartungen von Patientenangehörigen genannt. Die höchste Prävalenz (wöchentlich) zeigten ein Patientengespräch nicht so lange gestalten zu können, wie es für gegeben erscheint (Mittelwert 3,9 Standardabweichung 0,91) und den Patienten nicht so lange wie nötig auf Station behalten zu können (Mittelwert 2,89 Standardabweichung 1,28). Als Hauptgründe dafür werden

steigende Patientenzahl, Dokumentationspflicht, Mangel an Ressourcen und das DRG-Abrechnungssystem angegeben. Insgesamt wünschen sich 61,1 % mehr Unterstützung in solchen Situationen und 47,6 % überlegen den klinisch-stationären Bereich zu verlassen.

**Schlussfolgerungen:** Über die Reliabilität und Validität des Fragebogens lassen sich auf Grund der niedrigen Fallzahl zurzeit noch keine Aussagen treffen. Inhaltlich zeichnen sich Belastungsquellen und deren subjektiv empfundenen Ursachen im klinischen Alltag ab. Zusammenhänge zwischen soziodemographischen Daten und Moral Distress-Belastung und Korrelation dieser mit der Intention den klinisch-stationären Bereich zu verlassen werden ermittelt werden.

P 314

## **Einfluss von Open-label Placebos auf Kognition und Befinden**

Julian Kleine-Borgmann<sup>1</sup>, Marieke Sophie Opitz<sup>1</sup>, Katharina Schmidt<sup>1</sup>, Ulrike Bingel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Klinische Neurowissenschaften, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Nutzung konzentrationssteigernder Substanzen (Nootropika, Koffein, Modafinil, Methylphenidat) kann mit unerwünschten Wirkungen einhergehen und stellt dennoch eine häufig genutzte Alternative zur Stressbewältigung und Leistungssteigerung in Prüfungssituationen dar. Eine modifizierte Erwartungshaltung kann im Sinne des Placebo-Effektes einen positiven Einfluss auf diese Konzentrations- und Kurzzeitgedächtnis-Prozesse haben. Eine offen kommunizierte Placebo-Intervention (Open-label Placebo, OLP) könnte somit eine ethisch vertretbare und sichere Alternative zu leistungssteigernden Substanzen darstellen.

**Ziele:** Das primäre Outcome dieser Studie ist die dokumentierte Prüfungsleistung einer standardisierten Abschlussprüfung gesunder Medizinstudierender. Sekundäre Outcomes sind Depressivität, Stress, Ängstlichkeit, Schlaf und körperliche Symptome.

**Fragestellung:** Diese Studie soll die Wirkung einer 21-tägigen offenen Placebo-Anwendung auf die Leistungsfähigkeit und das Befinden gesunder Studierender während einer standardisierten Prüfung untersuchen.

**Methoden:** In dieser randomisierten, kontrollierten, einfach-blinden Studie wurden N=178 gesunde Teilnehmer in Prüfungsvorbereitung auf eine standardisierte Abschlussprüfung eingeschlossen (67,5 % weiblich, 24,4 ± 4,3 Jahre alt). Nach Baseline-Erhebung erfolgte die Randomisierung in eine Gruppe mit 21-tägiger offener Placebo-Anwendung (OLP) und in eine Kontroll-Gruppe ohne Intervention (K). Standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Gesundheitszustand, Angst, Depression, Stress, Sport, Erwartung, Prüfungsangst, Schlaf und körperlichen Symptomen wurden zu Baseline, 5 Tage vor Prüfung und 5 Wochen nach Prüfung erhoben. Die dokumentierte Prüfungsleistung diente als primäres Outcome.

**Ergebnisse:** Da die Studie Anfang 04/2019 finalisiert und entblindet wird, werden die Ergebnisse auf dem Kongress präsentiert.

**Schlussfolgerungen:** Da die Studie Anfang 04/2019 finalisiert und entblindet wird, werden die Schlussfolgerungen auf dem Kongress präsentiert.

P 330

## **NeuroTransData-Kopfschmerz-Register: digitale Plattform für interaktives Patientenmanagement und Versorgungsforschung**

Monika Körwer<sup>1</sup>, Andreas Peikert<sup>1</sup>, Heidi Dikow<sup>1</sup>, Fabian Roßnagel<sup>1</sup>, Knut Wehrle<sup>1</sup>, Markus Bönig<sup>2</sup>, Silvio Schnabel<sup>2</sup>, Michael Hägele<sup>2</sup>, Arnfin Bergmann<sup>1</sup>, Stefan Braune<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NeuroTransData GmbH, Neuburg a. d. Donau, Deutschland; <sup>2</sup>Vitabook GmbH, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Adhärenz und Wirksamkeit von Therapien werden durch interaktives Patientenmanagement verbessert. Real-world-Daten gewinnen an Bedeutung für die Versorgungsforschung.

**Ziele:** Entwicklung und Betrieb eines interaktiven Registers zur Verbesserung der Behandlung und Versorgungsforschung bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen.

**Methoden:** Das Ärztenetzwerk NeuroTransData NTD ([www.neurotransdata.com](http://www.neurotransdata.com)) betreibt seit mehr als 10 Jahren ein Register für neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Auch die Daten der Kopfschmerz-Plattform werden seit 2017 während klinischer Visiten in den Praxen standardisiert elektronisch erfasst. Automatisierte und manuelle Überprüfungen sichern die Datenqualität. Jede NTD-Praxis ist nach netzwerkspezifischen und ISO 9001-Kriterien zertifiziert und wird jährlich re-auditiert. Die Patienten dokumentieren selbst digital via App in ihrem persönlichen Online-Gesundheitskonto von vitabook („My NTC Health Guide“) und erhalten von dort Rückmeldungen. Alle Informationen stehen aggregiert für Arzt und Patient auf der Patientenmanagement-Plattform für gemeinsame Entscheidungsprozesse zur Verfügung. Deren Nutzwert wird durch automatisierte Labordatenerfassung, Informationssystem zu Medikamenteninteraktionen u. a. erhöht. Die Daten werden pseudonymisiert im Register gespeichert. Die Kodierungen werden vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie an der Ludwigs-Maximilian-Universität München unabhängig betreut. Das Datenerfassungsprotokoll wurde von den Landesärztekammern Bayern und Nordrhein positiv bewertet (Bayerische Landesärztekammer 14. Juni 2012, Ärztekammer Nordrhein, 25. April 2017).

Die erfassten Daten beinhalten u. a. demographische und klinische Informationen wie Kopfschmerztage und deren Charakteristika, Medikamente, nichtmedikamentöse Therapien, Maßnahmen zum Schmerzmanagement, Begleiterkrankungen sowie patientenbezogene Beurteilungen zu Kopfschmerzlast, Lebensqualität, Teilhabebeeinträchtigung und psychometrische Daten zu psychischer Komorbidität.

**Ergebnisse:** Im März 2019 sind 3154 Migräne-Patienten dokumentiert.

**Demographie:** (Mittelwert, SD; Daten per 31.12.2018): Alter (Jahre) 42.9; 13.2. 85 % weiblich, 15 % männlich. Dauer der Migräne: 19.2 Jahre; 14.49. Kopfschmerztage pro Monat 5.1; 4.3. Kopfschmerztage pro Monat: <= 3: 43.2 %, 4-7: 33.5 %, 8-14: 19.5 %, >14 3.7 %. **Akutmedikation:** NSAR/PCM 18.8 %, Triptane 43.6 %, andere 28.02 %. Keine Akuttherapie 5.08 %, 1 Therapie 56.68 %, 2-3 Therapien 31.23 %, > 3 Therapien 7.01 %.

**Prophylaktische Medikation:** naiv 12.88 %, 1 Therapie 47.21 %, 2-3 Therapien 24.32 %, > 3 Therapien 15.59 %  $\beta$ -Blocker 26.64 %, Antikonvulsiva 28.27 %, Calcium-Kanal-Blocker 6.64 %, Antidepressiva 28.86 %, Erenumab 3.4 %, Botox 8.04 % andere 12.14 %.

**Schlussfolgerungen:** Die NTD Patientenmanagement-Plattform für Patienten mit chronischen Kopfschmerzen verbessert die Erfassung multidimensionaler Parameter und den bilateralen Informationsaustausch zwischen Arzt und Patient. Dies geschieht unabhängig und ohne zeitliche Limitierung z. B. durch Förderperioden, auf der Basis langjährig funktionierender IT-Strukturen. Die Datenhoheit liegt bei Patienten und Ärzten. Durch Projekte zur Versorgungsforschung können klinische und regulatorische Entscheidungsprozesse unterstützt und die Allokation von Ressourcen verbessert werden.

P 382

## Erenumab im Praxisalltag: erste Erfahrungen an zehn Patienten über drei Monate

Sven Klimpe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Praxis für Neurologie, Nierstein, Deutschland

**Hintergrund:** Migräne ist eine häufige Erkrankung, insbesondere zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Neben der Einschränkung der Lebensqualität und der oft notwendigen Medikation ist der Verlust an Arbeitsfähigkeit ein immenser gesamtgesellschaftlicher Faktor. Bei zunehmender Attackenfrequenz, behindernden Attacken und zunehmendem Medikamentenübergebrauch wird eine medikamentöse Prophylaxe erforderlich, wobei die Adhärenz sehr gering ist (unter 30 % nach 6 Monaten). Da CGRP in der Pathophysiologie der Migräne eine substanzielle Rolle aufweist, wurden therapeutische Antikörper entwickelt. Erenumab wirkt als einziger Wirkstoff als Rezeptorantagonist und ist seit Anfang November 2018 die erste zugelassene Substanz. Galcanezumap und Fremanezumap blockieren CGRP als Ligand und stehen kurz vor der Einführung in Deutschland.

**Ziele:** Analyse der Behandlungsergebnisse nach Markteinführung

**Fragestellung:** Wie ist das Ansprechen auf Erenumab im Praxisalltag außerhalb der Studien?

**Methoden:** Die ersten 10 seit November 2018 mit Erenumab behandelten Patienten (8 Frauen, 2 Männer; Alter: 26-59 Jahren; n= 6 chronische, n= 4 episodische Migräne) wurden über 3 abgeschlossene Behandlungszyklen (12 Wochen nach der 1. Injektion) analysiert.



Alle Patienten hatten mind. 4 erfolglose prophylaktische Behandlungen (Betablocker, Antikonvulsiva, Ca-Antagonisten und Antidepressiva), bei chronischer Migräne zusätzlich OnabotulinumtoxinA.

Es wurde die Zahl der Migränetag in den 4 Wochen vor der 1. Injektion und dann jeweils in den nächsten 4 Wochen über 3 Behandlungszyklen ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die mittlere Anzahl an Migränetagen vor Beginn der Behandlung lag zwischen 8 und 25 im Monat. Es zeigte sich nach 3 Monaten eine Reduktion um 30-90 % bei 7/10 Patienten. Die Effektivität nahm im Verlauf der Behandlung tendenziell zu. Bei 3 Patienten kam es zu einer Verschlimmerung der Migräne bzw. von Kopfschmerzen, sodass die Therapie nach 2 bzw. 3 Zyklen abgebrochen wurde. Weitere Nebenwirkungen waren selten (passagere Obstipation, Hämatom an der Injektionsstelle).

3 Patienten berichteten von einer nachlassenden Wirkung in der letzten Woche vor der nächsten Injektion. 3 Patientinnen berichteten, dass sie öfter das Gefühl einer beginnenden Migräne gehabt hätten, dann der Kopfschmerz aber nicht durchbrach. Ein tendenziell besseres Ansprechen zeigte sich im Verlauf der Behandlung.

**Schlussfolgerungen:** Erenumab zeigt im Praxisalltag erste vielversprechende Ergebnisse, wobei die Patienten schwerer erkrankt waren und auch mehr erfolglose Vorbehandlungen bzw. Kontraindikationen aufwiesen als die der Studienpopulationen. Dennoch war das Ansprechen in dieser kleinen Gruppe besser als bei den publizierten Daten. Die Verträglichkeit ist bislang sehr gut. Der Langzeitverlauf wird zeigen, inwieweit der Therapieerfolg anhält.

P 456

## Diskriminierung verschiedener Level kognitiver Belastung durch zufällige Zahlengenerierung im Dual-Task-Modus

Sabrina Jobi<sup>1</sup>, Marc-Andre Schulz<sup>2</sup>, Karsten Witt<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Aachen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Neurologie und Forschungszentrum für Neurosensodik, Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die zufällige Zahlengenerierung (auch random number generation task, kurz RNGT) ist bereits ein etabliertes wissenschaftliches Instrument zur Beurteilung kognitiver Funktionen, sowie der N-back-Test ein Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses. Beim RNGT haben die Probanden die Aufgabe möglichst zufällige Ziffernfolgen aus einem vorgegebenen Ziffernset in einem vorgegebenen Takt zu bilden. Diese Aufgabe benötigt Aufmerksamkeit um z. B. automatisch auftretende Zählendenzenzen und Wiederholungen bestimmter anderer Zahlenabfolgen zu unterdrücken, um Strategien zu entwickeln und diese fortlaufend zu überprüfen. Bei einem N-back-Test wird eine Sequenz gezeigt und die Testpersonen müssen sich bei jedem präsentierten Stimulus entscheiden, ob er dem n Stimuli zuvor in der Reihe präsentierten Stimulus entspricht. Die Schwierigkeit kann über Veränderung des Faktors n angepasst werden und nimmt mit steigendem n zu.

**Ziele:** In dieser Pilotstudie versuchen wir durch die Interaktion kognitiver Prozesse ein Maß für die kognitive Beanspruchung abzuleiten, das wissenschaftlich und auch klinisch eingesetzt werden könnte.

**Fragestellung:** Ist es möglich mit der Hilfe von des RNG-Vorhersage-Scores im Dual-Task-Modus verschiedene Schwierigkeitsgrade kognitiver Belastung gegeneinander abzugrenzen?

**Methoden:** Es wurden 30 junge und gesunde Probanden (mittleres Alter 25,73 Jahre, 15 Frauen) untersucht. Diese führten drei Durchläufe des RNGT à 300 Ziffern (verbale Wiedergabe) parallel zu einem visuellen (Buchstaben) N-back-Test unterschiedlicher Belastungsstufe (0- bis 2-back, hier als n0, n1, n2 bezeichnet) zu einem vorgegebenen Takt von 1 Hz und mit einem Ziffernset von 1-9 durch. Die Treihenfolge und Probandenzuordnung erfolgte randomisiert.

Die Auswertung der zufällig generierten Zahlenfolgen erfolgte nach dem Algorithmus von Schulz et al. (2012), welcher auf der individuellen Zahlenhistorie und unter Nutzung eines individuellen Repertoires von Übergangsregeln beruht. Mithilfe der Damerau-Levenshtein-Distanz lassen sich für jeden einzelnen Probanden präpotente Muster bestimmen und eine Vorhersage über die nächste Ziffer treffen. Es wurde der Rang der vorhergesagten Ziffer als RNG-Vorhersage-Score ermittelt, wobei ein Rang von 0 bis 8 möglich - mit 0 als korrekter Vorhersage - war.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich in einer ANOVA mit Messwiederholungen, dass sich die durchschnittlichen RNG-Vorhersage-Scores signifikant unterschieden ( $F(1,66, 48,13) = 13,19, p < 0,001$ , partielles  $\eta^2 = 0,31$ , Cohen's  $d = 0,67$ ) und in nachfolgenden Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den RNG-

Vorhersage-Scores der drei Belastungsstufen gab (Abb. 1). Eine ROC-Analyse zeigte für den RNG-Vorhersage-Score eine signifikante Diskriminationsfähigkeit zwischen den Belastungsstufen n0 und n2 (Abb. 2) ( $AUC = 0,699$ ,  $p < 0,01$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der RNG-Vorhersage-Score ist in der Lage zwischen den drei Belastungsstufen des N-back-Testes zu unterscheiden. Bei höherer kognitiver Belastung gelingt eine präzisere Vorhersage, da weniger Ressourcen zur Verfügung stehen, das vorherrschende, individuelle Muster abzuwandeln. In folgenden Studien wäre zu klären, inwiefern der RNG-Vorhersage-Score in der Lage ist zwischen feineren Nuancen kognitiver Belastung zu unterscheiden. In Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit wäre die Untersuchung von Patienten mit Defiziten der Aufmerksamkeit interessant.

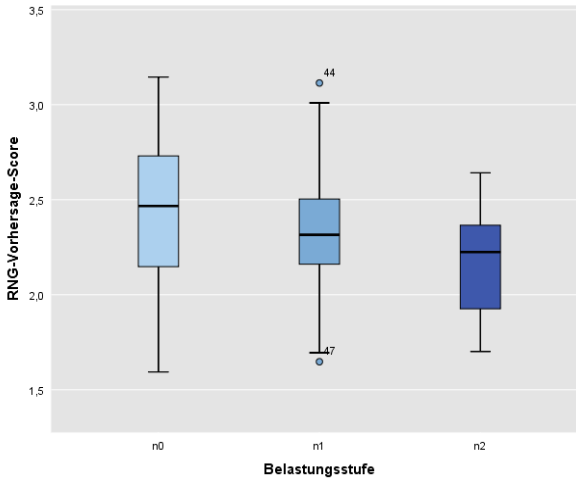


Abbildung 1: RNG-Vorhersage-Score in Abhängigkeit von der Belastungsstufe. Pro Proband ging pro Belastungsstufe der Mittelwert des RNG-Vorhersage-Scores im jeweiligen Dual-Task-Modus ein.

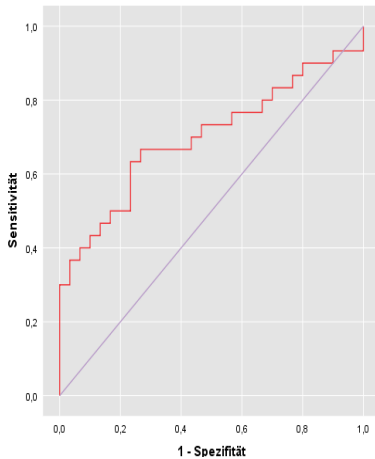


Abbildung 2: ROC-Kurve für die Diskrimination zwischen den RNG-Vorhersage-Scores der Belastungsstufen n0 und n2 (rot), relativiert an einer mittleren Bezugslinie (violett).

P 508

## Verminderte vestibuläre Wahrnehmung mit zunehmenden Alter

Sebastian Wurthmann<sup>1</sup>, Mark Obermann<sup>2</sup>, Hans-Christoph Diener<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Dagny Holle-Lee<sup>1</sup>, Steffen Nägele<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Asklepios Kliniken Schildautal, Klinik für Neurologie, Seesen, Deutschland

**Hintergrund:** Bei verschiedenen vestibulären Erkrankungen, wie dem funktionellen Schwindel, der vestibulären Migräne, aber auch der Migräne ohne vestibuläre Symptome, konnte eine vestibuläre Überempfindlichkeit im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Probanden nachgewiesen werden.

**Ziele:** Ziel der vorliegenden Untersuchung ist der Nachweis von funktionellen Unterschieden der vestibulären Erregbarkeit in einem gesunden Kollektiv.

**Fragestellung:** Bestehen unterschiedliche Schwellen für die Wahrnehmung oder Empfindlichkeit von Bewegung bei gesunden Kontrollprobanden und ist Alter hierfür ein Einflussfaktor?

**Methoden:** 57 gesunde weibliche Probanden im Alter von 20 bis 65 Jahren ohne ein peripher-vestibuläres oder auditives Defizit wurden für die Dauer von 20 Minuten einer zunehmenden Drehbewegung von maximal 72°/s (Drehstuhl, Nydiag 200, Interacoustics, Dänemark) ausgesetzt. Während und nach der Exposition wurde die individuelle Bewegungsempfindlichkeit im Sinne einer vegetativen Reaktion mittels eines Sickness Rating (Likert-Skala von 1-4, wobei 1=keine Symptome, 2=beginnende Symptome, aber noch keine Übelkeit, 3=leichte Übelkeit, 4=stärkere Übelkeit) quantifiziert.

**Ergebnisse:** In dieser Untersuchung zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen einer verminderten vestibulären Erregbarkeit und zunehmenden Alter sowie Veränderungen der vegetativen Reaktion.

**Schlussfolgerungen:** Die vorliegende Studie weist daraufhin, dass mit zunehmenden Alter die vestibuläre Wahrnehmung bei gesunden Menschen abnimmt. Unklar ist bislang, ob diesem ein peripher- oder zentral-vestibulärer Mechanismus zugrunde liegt.

Die vorliegenden Daten sind relevant für die Interpretation von Studienergebnissen, da das Alter, auch jenseits einer manifesten peripher-vestibulären Störung, ein Einflussfaktor auf die vestibuläre Wahrnehmung ist. Zum anderen kommt möglicherweise der altersabhängigen verminderten vestibulären Wahrnehmung im Zusammenspiel mit anderen Faktoren wie verminderte sensible Afferenzen und visuellen Störungen eine Ursache für Schwindel und Stürzen zu.

P 610

## Läsions-Netzwerk-Symptom-Mapping bei Anosognosie für Hemiplegie nach Hirninfarkt

Julian Klingbeil<sup>1</sup>, Max Wawrzyniak<sup>1</sup>, Anika Stockert<sup>1</sup>, Hans-Otto Karnath<sup>2</sup>, Dorothee Saur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Arbeitsgruppe Sprache und Aphasie, Leipzig, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Neurologie, Sektion für Neuropsychologie, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Anosognosie für Hemiparese (AHP) ist ein häufiges Phänomen nach rechtshemisphärischen Hirninfarkten, das wahrscheinlich durch eine variable Kombination der motorischen Defizite mit kognitiven und sensiblen Störungen entsteht. In Lösionsstudien (mittels Subtraktionsanalysen bzw. Voxel-basiertem Läsions-Symptom-Mapping (VLSM)) konnte gezeigt werden, dass Läsionen in verschiedenen Hirnregionen zu einer AHP führen. So sind Störungen des Körperzugehörigkeitsgefühls und Läsionen in der posterioren Inselrinde sowie im temporoparietalen Übergang, Störungen der räumlichen Aufmerksamkeit und Läsionen des Parietallappens, Gedächtnisstörungen und Läsionen im Hippocampus und Störungen der Feedbackmechanismen bei Bewegungsausführungen und Läsionen des prämotorischen Kortex mit AHP assoziiert. Neben dieser Vielzahl an assoziierten Läsionen spricht auch der zusätzliche Nachweis einer Assoziation mit der Schädigung subkortikaler weißer Substanz für die Auffassung, dass die AHP letztendlich durch eine Netzwerkfunktionsstörung entsteht.

**Ziele/Fragestellung:** Ziel dieser Reanalyse von Lösionsdaten aus zwei vorherigen Studien zur AHP ist es, mittels Läsions-Netzwerk-Symptom-Mapping (LNSM) Regionen zu identifizieren, die durch eine Netzwerkstörung indirekt am Auftreten der AHP beteiligt sind.

**Methoden:** Analysiert wurde Daten von 49 Patienten mit erstmaligem Hirninfarkt (28 männlich, mittleres Alter 66,9 Jahre). Die Kohorte umfasst 25 Patienten mit AHP, definiert als fehlende Wahrnehmung der Störung auch nach Konfrontation, sowie 24 Patienten ohne AHP, welche sich in Alter, Geschlecht, Paresegrad, Neglect, Läsionsgröße, Zeit seit Symptombeginn und sensiblen und visuellen Defiziten nicht signifikant unterschieden. Die Identifikation der Läsion erfolgte anhand der klinischen Bildgebung (21 MRT, 28 CT). Die VLSM erfolgte mit NiiStat mit Läsionsgröße als Regressor unter Verwendung eines Permutationstests. Beim LNSM wurde ausgehend von der individuellen Läsion der Patienten die mittlere funktionelle Resting-State-Konnektivität von 50 gesunden Probanden berechnet. Die so entstandenen Läsionsnetzwerkarten spiegeln nun funktionell verbundene Regionen wider, in denen potentiell mit Diaschisiseffekten zu rechnen ist. Analog zum VLSM erfolgte der Gruppenvergleich zwischen den Läsionsnetzwerkarten der Patienten mit und ohne Anosognosie mit der Statistical nonParametric Mapping Toolbox für SPM. Das Signifikanzniveau war für beide Analysen  $p(\text{FWE}) < 0,05$ .

**Ergebnisse:** Im VLSM zeigte sich eine signifikante Assoziation der AHP mit Läsionen im rechten posterioren Inselkortex. Im LNSM zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede im rechten Hippocampus. Hier war eine größere Läsionsnetzwerkonnektivität mit dem Auftreten einer AHP assoziiert.

**Schlussfolgerungen:** Die VLSM bestätigt die Ergebnisse der Subtraktionsanalysen in den beiden zugrundeliegenden Vorstudien durch Nachweis einer Assoziation von AHP mit Läsionen des posterioren Inselkortex. Die gezeigte höhere Läsionsnetzwerkonnektivität zum Hippocampus in Patienten mit AHP lässt sich so interpretieren, dass eine Dysfunktion des Hippocampus führen könnte. Die Gedächtnisstörung wiederum verhindert die stabile Encodierung des defizitären Funktionszustands und trägt dadurch zur Ausprägung einer AHP bei.

P 612

## Der Effekt von Epigallocatechingallat auf die Alzheimer-Erkrankung vom frühen bis mittleren Stadium: eine Pilotstudie

Vanessa Römer<sup>1</sup>, Hans Peter Müller<sup>1</sup>, Patrick Fissler<sup>1</sup>, Dörte Polivka<sup>1</sup>, Christina M. Lill<sup>2</sup>, Hans Jürgen Huppertz<sup>3</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>, Rainer Muche<sup>4</sup>, Friedemann Paul<sup>5</sup>, Christine A. F. von Arnim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland;

<sup>3</sup>Schweizer Epilepsie Zentrum, Zürich, Switzerland; <sup>4</sup>Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland; <sup>5</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Die Alzheimer Demenz ist durch die Bildung von Amyloid-Plaques und Neurofibrillen aus hyperphosphoryliertem Tau charakterisiert. Aktuell steht keine modifizierende Medikation zur Verfügung. Epigallocatechin-Gallat (EGCG), ein Polyphenol und die biologisch aktivste Substanz aus dem grünen Tee, scheint zellexperimentell einen Einfluss auf die Pathologie der AD durch eine Induktion der  $\alpha$ -Sekretase und des Endothelin-Converting Enzyms und somit eine Verminderung der Bildung von Amyloid-beta-Oligomeren sowie durch eine Verhinderung der Hyperphosphorylierung des Taus zu haben.

**Ziele:** Das Ziel der Studie ist es, neue mögliche Behandlungsoptionen der AD zu finden.

**Fragestellung:** Es wurde die Fragestellung verfolgt, ob sich vor dem Hintergrund der zell- und tierexperimentellen Hinweise auf die Beeinflussung des Pathomechanismus der AD durch EGCG eine Auswirkung auf den klinischen Verlauf bei AD-Patienten im frühen bis mittleren Stadium unter der oralen Gabe des EGCG beobachten lässt.

**Methoden:** Die Daten stammen aus einer initial multizentrisch und mit größerem Sample geplanten doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie, welche in der ursprünglich geplanten Form nicht durchgeführt werden konnte. Letztlich wurden 2x10 Patienten mit AD im leichten bis mittleren Stadium über 18 Monate eingeschlossen. Die Verumgruppe erhielt bis zu 800mg EGCG/d. Als primären Endpunkt und Maß der kognitiven Leistung verwendeten wir die Differenz der Leistung im ADAS-Cog nach 18 Monaten im Vergleich zur Baseline. Zur weiteren Einschätzung der neuropsychologischen Leistungen wurden als sekundäre Endpunkte der MMSE, die semantische und phonematische Wortflüssigkeit, der "Münchener verbale Gedächtnistest", der Trail-Making-Test sowie zur Einschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes der WHO-Quality of Life-BREF und der CIBIC-Plus verwendet (jeweils die Differenzen nach 18 Monaten und zur Baseline). Zur Erfassung der Abnahme der Gesamthirn- und Hippocampusvolumina wurde zur Baseline und nach 18 Monaten eine cMRT-Bildgebung durchgeführt. Aufgrund der kleinen Stichprobe standen die deskriptive Auswertung und explorative Analyse im Vordergrund.

**Ergebnisse:** EGCG zeigte eine gute Verträglichkeit ohne das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Verumgruppe. Bezüglich des primären Endpunktes ergab sich in Verum- und Placebogruppe eine Abnahme der Leistungen über die Zeit ohne signifikanten Unterschied (Mittelwert(sd): Verum: 5 (6,1), Placebo: 5,3 (5,4),  $p = 0,70$ ). In der Auswertung der sekundären Endpunkte der neuropsychologischen Leistungen und der Lebensqualität konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Bei der volumetrischen Auswertung der cerebralen Bildgebung konnten wir keine signifikante Veränderung des Gesamthirnvolumens (Mittelwert(sd): Verum: -23 (17,25) ml, Placebo: -55 (60,85) ml,  $p = 0,35$ ) sowie des Hippocampusvolumens (Mittelwert(sd): Verum: -0,31 (0,18) ml, Placebo: -0,36 (0,3) ml,  $p = 0,83$ ) nachweisen.

**Schlussfolgerungen:** Diese Pilotstudie konnte eine gute Verträglichkeit und Durchführbarkeit des Studiendesigns vorweisen. Auf dieser Grundlage können größer angelegte Studien zur Untersuchung der Wirkung von EGCG auf die klinische Progression der AD mit der ergänzenden Berücksichtigung von Biomarkern durchgeführt werden.

P 625

## Der Einfluss des „early boost“ auf die easy und problem points einer motorischen Sequenzlernaufgabe unter Berücksichtigung des Alters und der Aufgabenkomplexität.

Inken Rothkirch<sup>1</sup>, Jana Neckelmann<sup>1</sup>, Anna Klingmüller<sup>1</sup>, Karsten Witt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinik für Neurologie am Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

**Hintergrund:** Der Konsolidierungsprozess early boost im motorischen System beschreibt einen vorübergehenden Leistungszuwachs nach einem Ruheintervall von 30 Minuten nach dem Training. Ein vergleichbarer Leistungszuwachs zeigt sich auch nach einem mehrstündigen Schlafintervall. In einer Bewegungssequenz gibt es schwierige Einzelbewegung, dessen Initiierung längere Zeit benötigt. Diese Bewegungen mit langen Initiierungszeiten werden auch als problem points einer Bewegungssequenz bezeichnet, im Gegensatz zu einfachen Einzelbewegungen, die eine kurze Initiierungszeit benötigen und daher als easy points bezeichnet werden. So kann zwischen dem Schwierigkeitsgrad von Einzelelementen einer Bewegungssequenz unterschieden werden.

**Ziele:** Mechanismen der Konsolidierung sind nicht fester Bestandteil der Neurorehabilitation, weil Einzelheiten dieser Systemkonsolidierung unvollständig verstanden sind. Diese Studie soll in der Kaskade des motorischen Lernens den early boost im motorischen System bei gesunden Probanden unterschiedlichen Alters untersuchen.

**Fragestellung:** Gibt es einen early boost auf für easy und problem points in Abhängigkeit des Alters und der Komplexität der Aufgabe?

**Methoden:** Wir rekrutierten 63 (31 Frauen) gesunde Studienteilnehmer zweier Altersgruppen, 18-30-Jährige und 50-60-Jährige (Gruppe1:  $n = 32$ ,  $M\text{Alter} = 25,3 \pm 3,29$  Jahre; Gruppe2:  $n = 31$ ,  $M\text{Alter} = 55,9 \pm 2,6$  Jahre). Die Probanden lernten entweder eine einfache mono-manuelle (5er Sequenz) oder eine komplexe bi-manuelle (9er Sequenz) explizite sequenzielle Finger-Tapping-Aufgabe (FTA) über 15 Minuten. Nach einer 30-minütigen Pause folgte eine erneute FTA. Dabei untersuchten wir die Leistungsänderung in den motorischen Initiierungszeiten für easy und problem points in Abhängigkeit des Alters und der Komplexität.

**Ergebnisse:** Die Untersuchung des early boost bei den jungen Probanden zeigte unabhängig von der Komplexität der Aufgabe sowohl für die easy points (mono:  $W=100$ ,  $p=0,022$ ; bi:  $W=109$ ,  $p=0,034$ ), als auch für die problem points (mono:  $W=112$ ,  $p=0,002$ ; bi:  $W=125$ ,  $p=0,002$ ) einen signifikanten Konsolidierungseffekt.

Bei den älteren Probanden hatte das 30-minütige Ruheintervall keinen Einfluss auf die Konsolidierung der Reaktionszeiten auf die easy points. Für die problem points hingegen zeigte sich eine signifikante Abnahme in den Reaktionszeiten in beiden Komplexitätsbedingungen (mono:  $W=87$ ,  $p=0,029$ ; bi:  $W=110$ ,  $p=0,003$ ). Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied in der Konsolidierung der easy points bei der mono-manuellen Aufgaben ( $W=155$ ,  $p=0,029$ ). Ein signifikanter Gruppenunterschiede bei der Konsolidierung bei den problem points zeigte sich nicht.

**Schlussfolgerung:** Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass ein 30-minütiges Ruheintervall einen Konsolidierungseffekt auf die Bewegungszeit in den easy und problem points unabhängig von der Komplexität der Aufgabe bei gesunden jungen Probanden hat. Auch auf dieser Ebene initiiert der early boost also den schlafgebundenen Konsolidierungseffekt einer Nacht. Bei den älteren Probanden konnte das Ruheintervall nur die Reaktionszeiten auf die problem points verbessern. Die Komplexität der Aufgabe scheint auf der Ebene der Transitionen für eine Konsolidierung keine Rolle zu spielen.

## Parkinson-Syndrome I

P 41

### Itemanalyse und Faktorenstruktur des FSMC – Fatigue bei idiopathischen Parkinson-Patienten

Rebecca Blase<sup>1</sup>, Linn Rothe<sup>1</sup>, Jochen Saliger<sup>2</sup>, Elke Kalbe<sup>3</sup>, Josef Kessler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Neuropsychologie, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Godeshöhe, Neurologisches Rehabilitationszentrum, Bonn, Deutschland; <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Fatigue, ob belastungsabhängig oder belastungsunabhängig, ist eine häufig mit neurologischen Erkrankungen assoziierte Symptomatik mit unterschiedlichen Phänotypen und bei Parkinsonpatienten eines der non-motorischen Symptome, das bei mehr als der Hälfte auftritt und am nachhaltigsten deren Lebensqualität beeinträchtigt. Als pathophysiologische Basis der Fatiguesymptomatik bei diesen Patienten wird eine Störung in den fronto-basalen Schaltkreisen und eine Inbalance zwischen limbischem Input und motorischen Funktionen angenommen.

**Ziele:** Beschreibung der Fatiguesymptomatik und deren Kovariaten in einer Parkinsonpopulation.

**Fragestellung:** Wie stellen sich idiopathische Parkinsonpatienten auf Itemebene und in der Faktorenstruktur auf der FSMC-Fatigueskala dar?

**Methoden:** Es wurden 65 Patienten mit idiopathischem Parkinson in die Studie aufgenommen, die Patienten waren im Mittel 63,45 Jahre alt (SD=10,84). Es waren 26 Frauen und 39 Männer an der Studie beteiligt. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Haupt- oder Realschulabschluss (52 %), 29 % Abitur und 19 % hatten keinen Schulabschluss. Die Patienten befanden sich im Hoehn-Yahr-Stadium II-IV.

Als Instrument wurde die Selbsteinschätzung zur Fatigue von Penner et al. (2009) ausgesucht, die aus einer motorischen und eine kognitiven Komponente besteht. Die depressive Symptomatik wurde mit der BDI-II/GDS-15 geratet, der kognitive Status wurde mit dem MMST, DemTect, PANDA und MoCa beschrieben. Ergänzend wurde die Apathiesymptomatik mit dem AES erfasst.

**Ergebnisse:** Als repräsentatives Maß des kognitiven Status sei hier der MMST genannt, dessen Gruppenmittelwert bei 27,17 (SD=2,41) lag. Nach der Klassifikation von Penner et al. (2009) wurde der hier untersuchten Kohorte keine (20 %), eine leichte (11 %), mittelgradige (31 %) oder schwere (38 %) Fatiguesymptomatik zugeordnet. Der FSMC-Gesamtscore lag bei 60,13 (SD=18,37), die Subscores FSMC-mot bei 31,89 (SD=9,8) und FSMC-cog bei 28,08 (SD=9,6). Es fand sich keine Beziehung zum kognitiven Status ( $r=0,087$  -  $-0,09$ ), wohl aber zur Depression ( $r=0,47$ ) und zur Apathie ( $r=0,42$ ). Die kognitiven und motorischen Fatigewerte waren hoch korreliert ( $r=0,80$ ). Geschlechtsunterschiede wurden weder in der kognitiven, noch in der motorischen Fatigueskala gefunden, ebenso zeigten sich keine Altersunterschiede. Die Items zu Erschöpfung bei langfristiger Konzentration, Entscheidungsfähigkeit, temperaturabhängiger Verlangsamung des Denkens, Motivation zu kognitiv fordernden Tätigkeiten und Vergesslichkeit (Items 1,4,13,15,20, allesamt kognitive Items) wurden von den Parkinsonpatienten als nicht relevant und nicht zu ihrer Fatiguesymptomatik dazugehörend betrachtet. Die fünf am häufigsten genannten Items waren zu stressbedingter körperlicher Erschöpfung, Durchhaltevermögen und notwendigen Ruhepausen bei langfristigen körperlichen Aufgaben und Verlangsamung und mangelnder Koordination von Bewegungen im Erschöpfungszustand (Items 2,3,5,10 und 14; allesamt motorische Items). Eine Faktorenanalyse konnte drei Faktoren identifizieren, die 68,56 % der Gesamtvarianz aufklären. Faktor 1 und Faktor 2 (jeweils 23,05 % resp. 22,83 %) sind eher kognitiv okkupiert, Faktor 3 (22,67 %) korreliert hoch mit motorischen Items.

**Schlussfolgerungen:** In der hier untersuchten und zufällig ausgesuchten Kohorte war Fatigue eine häufig vorkommende Symptomatik, bei der die motorische Domäne signifikant häufiger betroffen war als die kognitive Domäne. Die Fatiguesymptomatik der Parkinsonpatienten spiegelt sich weniger in den kognitiven Items wider. Eine Faktorenanalyse konnte die Dichotomie der FSMC-Skala annähernd bestätigen. Die Fatiguesymptomatik tritt unabhängig vom kognitiven Status auf.

Penner, I., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L. & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(12), 1509-1517.

P 124

## Metabolomic biomarkers for Parkinson's disease

Petra Weingarten<sup>1</sup>, Katalin Barkovits<sup>1</sup>, Sandra Pacharra<sup>1</sup>, Karin Schork<sup>1</sup>, Michael Turewicz<sup>1</sup>, Katrin Marcus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinisches Proteom-Center, Bochum, Deutschland

**Background:** Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder. Rigor, tremor and bradykinesia are major symptoms which are used for clinical diagnosis of the disease. However, there are also non-motor symptoms that occur even earlier in disease course. Unfortunately, these early symptoms are very unspecific and cannot be used exclusively for diagnosis.

**Objectives:** Hence, there is a need for early biomarkers to assist diagnosis of Parkinson's disease.

**Question:** The aim of this study was to investigate the metabolome profiles of Parkinson's disease patients and healthy controls.

**Methods:** In order to identify and quantify a set of metabolites, a mass spectrometry (MS)-based approach was used. To this end, the AbsoluteIDQ® p400 HR Kit from Biocrates was used for the analysis of CSF and plasma samples from the DeNoPa cohort (Paracelsus-Elena Klinik Kassel, Brit Mollenhauer).

**Results:** Overall, the AbsoluteIDQ® p400 HR Kit enables metabolite profiling in plasma but is limited for CSF analytic. In brief, we detected 37 and 207 metabolites in CSF and plasma, respectively. Several of these metabolites were significantly different between patients and controls especially in one lipid group. Selected differential metabolites are currently validated with independent, non-MS-based methods.

**Conclusion:** Several potential biomarkers were identified with the AbsoluteIDQ® p400 HR Kit but these findings have to be further validated.

## Genome-wide association study in autopsy-confirmed Multiple System Atrophy

Franziska Hopfner<sup>1,2</sup>, Owen Ross<sup>3</sup>, Gregor Kühlenbäumer<sup>2</sup>, Inge Huitinga<sup>4</sup>, Thomas Beach<sup>5</sup>, Jonathan D Glass<sup>6</sup>, Alex Pantelyat<sup>7</sup>, Laura Molina<sup>8</sup>, Teresa Ximelis<sup>8</sup>, Matthew Philip Frosch<sup>9</sup>, Jeremy Dan Schmahmann<sup>9</sup>, Ellen Bigio<sup>10</sup>, Charles White<sup>11,12</sup>, Bernardino Ghetti<sup>12,12</sup>, Kathy L. Newell<sup>13</sup>, Dennis Dickson<sup>3</sup>, Ikuku Aiba<sup>14</sup>, George Gveric<sup>15</sup>, Sashika Selvadackunco<sup>16</sup>, Claire Troakes<sup>16</sup>, Alberto Rabano<sup>17</sup>, Fairlie Hinton<sup>18</sup>, William K Scott<sup>19</sup>, Matthew Perkins<sup>20</sup>, Viktoria Ruf<sup>21</sup>, Armin Giese<sup>21</sup>, Vahram Haroutunian<sup>22</sup>, Brit Mollenhauer<sup>23</sup>, Ian McKeith<sup>24</sup>, Laura Parkkinen<sup>25</sup>, Charles Duyckaerts<sup>26</sup>, David Irwin<sup>27</sup>, Radoslav Matej<sup>28</sup>, Paula Desplats<sup>29</sup>, Lea Grinberg<sup>30</sup>, Bill Seeley<sup>30</sup>, Alex Rajput<sup>31</sup>, Dirk Keene<sup>32</sup>, Glenda Halliday<sup>33</sup>, Per Svenningsson<sup>34,35</sup>, Manuela Neumann<sup>36</sup>, Ian Mackenzie<sup>37</sup>, Gabor Kovacs<sup>38</sup>, Adriano Aguzzi<sup>39</sup>, Günter U. Höglinger<sup>40</sup>, Gerald Schellenberg<sup>41</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Univ. München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; <sup>2</sup>Christian-Albrechts-University Kiel, UKSH, Department of Neurology, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup>Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, Department of Neuroscience, Jacksonville, United States; <sup>4</sup>Netherlands Institute for Neuroscience An institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and science, Amsterdam, Netherlands; <sup>5</sup>Civin Laboratory for Neuropathology, Sun City, United States; <sup>6</sup>Emory University School of Medicine, Atlanta, United States; <sup>7</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, United States; <sup>8</sup>Parc de Salut Mar | MAR, EAIA trastorns Cognitius. Centre Dr. Emili Mira, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>S. Kubik Laboratory for Neuropathology, Massachusetts General Hospital, MassGeneral Institute for Neurodegenerative Diseases, Boston, United States; <sup>10</sup>Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, United States; <sup>11</sup>UT Southwestern, Dallas, United States; <sup>12</sup>Indiana University School of Medicine, Indiana, United States; <sup>13</sup>University of Kansas Medical Center, Kansas, United States; <sup>14</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Japan., Nagoya, Japan; <sup>15</sup>Division of Brain Sciences Imperial College London Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; <sup>16</sup>King's College London, London, United Kingdom; <sup>17</sup>Departamento de Neuropatología y Banco de Tejidos (BT-CIEN) Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Madrid, Spain; <sup>18</sup>The Florey Institute of Neuroscience & Mental Health, Parkville Victoria, Australia; <sup>19</sup>University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, United States; <sup>20</sup>University of Michigan Medical School, Michigan, United States; <sup>21</sup>Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland; <sup>22</sup>Mount Sinai NBTR, New York, United States; <sup>23</sup>Paracelsus-Elena-Klinik Kassel, Kassel, Germany. Institute for Neurology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany, Kassel, Deutschland; <sup>24</sup>Institute of Neuroscience, The Medical School, Newcastle University, Framlington Place, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom; <sup>25</sup>Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Academic Unit of Neuropathology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; <sup>26</sup>Sorbonne Université, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>27</sup>Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Pennsylvania, United States; <sup>28</sup>Department of Pathology and Molecular Medicine Prague, Prague, Czech Republic; <sup>29</sup>Department of Neurosciences, University of California San Diego, Department of Pathology, University of California San Diego, San Diego, United States; <sup>30</sup>Department of Pathology, Division of Neuropathology, San Francisco, United States; <sup>31</sup>The Division of Neurology in the Department of Medicine, The University of Saskatchewan and Saskatoon Health Region, Saskatoon, Canada; <sup>32</sup>Washington School of Medicine, Washington, United States; <sup>33</sup>University of Sydney, School of Medical Sciences, Sydney, Australia; <sup>34</sup>Section of Neurology, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden., Stockholm, Sweden; <sup>35</sup>The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States; <sup>36</sup>University of Tübingen, Neuropathology, Tübingen, Deutschland; <sup>37</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Vancouver, Canada; <sup>38</sup>Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria., Vienna, Austria; <sup>39</sup>Institute of Neuropathology, University of Zurich, Zurich, Switzerland, Zürich, Switzerland; <sup>40</sup>Department of Neurology, Technical University of Munich, Munich, Germany; German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany; and Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany., München, Deutschland; <sup>41</sup>Penn Neurodegeneration Genomics Center, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Pennsylvania, United States

**Background:** MSA is a rare neurodegenerative disease with an estimated prevalence ranging from 3.4 to 4.9 cases per 100,000 individuals, increasing to 7.8 per 100,000 among persons older than 40 years of age.<sup>1</sup> The mean survival time from the onset of symptoms is 6 to 10 years. In the absence of heredity, MSA is considered as a sporadic disease. There are limited symptomatic therapies available and no disease-modifying therapy to stop or slow down the disease progression.<sup>2,3</sup>



Genome-wide association studies (GWAS) analyze the contribution of common genetic variants to the risk for developing sporadic diseases. One past GWAS in Multiple System Atrophy (MSA) did not identify significant risk genes, most likely due to a lack of diagnostic accuracy in clinically diagnosed cases, and divergent genotyping methods.<sup>4</sup>

**Aim:** The goal of this application is therefore to collect DNA of autopsy-confirmed MSA patients, to perform a new GWAS in MSA.

**Question:** Will we succeed to collect enough DNA samples of autopsy-confirmed MSA patients to perform a new GWAS to identify significant risk genes in MSA on a hypothesis-free basis, allowing a better understanding of disease mechanisms and development of novel therapies?

**Methods:** We aim to perform a GWAS with state of the art methodology using a DNA microarray to detect disease related polymorphisms in MSA. As a recent clinic-pathological study impressively demonstrated a wrong diagnosis at autopsy in 38 % of clinically diagnosed MSA cases we plan to include autopsy-confirmed MSA cases only.<sup>5</sup>

**Results:** International collaborating brain banks have confirmed to contribute > N=800 cases for this study.

**Conclusion:** This study is expected to have sufficient power to identify significant risk genes on a hypothesis-free basis, allowing a better understanding of disease mechanisms and development of novel therapies (Figure 1).

1. Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:294-296.
2. Rohrer G, Hoglinger GU, Levin J. Symptomatic therapy of multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2017.
3. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Hoglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:61-69.
4. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology* 2016;87:1591-1598.
5. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015;85:404-412.
6. Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet* 2006;38:209-213.

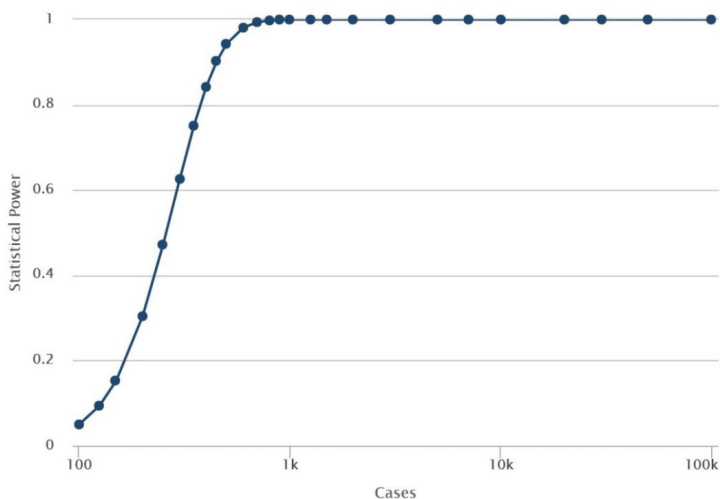


Figure 1. Power Calculation. Compute statistical power assessment for large one-stage genetic association studies. X-axis: case number, Y-axis: predicted statistical power including 3500 control cases. The underlying method is derived from the CaTS power calculator for genome-wide association studies (2006).<sup>6</sup> Given this sample size, our study will have an a priori power of 80 % to detect effects  $\geq 1.55$  ( $\alpha=0.05$ , MAFcontrols=20 %).

P 218

## Feedback-Lernen bei Parkinson-Patienten mit implantiertem Hirnschrittmacher

Henning Meyer<sup>1</sup>, Benjamin Weismüller<sup>2</sup>, Alfons Schnitzler<sup>1</sup>, Christian Bellebaum<sup>2</sup>, Markus Butz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Biologische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Die neuronalen Mechanismen des Lernens aus unmittelbarer und verzögerter Rückmeldung sind unterschiedlich. So konnte in einer Studie von Foerde und Shohamy (2011, *J Neurosci*) gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten beim Feedback-Lernen mit unmittelbarer Rückmeldung schlechter abschnitten als gesunde Kontrollprobanden. Bekamen die Patienten hingegen ein um sieben Sekunden verzögertes Feedback, war keine Beeinträchtigung zu beobachten. Dabei konnte bei gesunden Probanden während des Lernens mit unmittelbarem Feedback Aktivität im Striatum mittels fMRT nachgewiesen werden, wohingegen sich bei verzögertem Feedback Aktivität im Hippocampus zeigte.

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der motorischen Symptome bei Parkinson. Bisher gibt es aber nur wenige Studien zur Auswirkung der THS auf Feedback-Lernen. Eine vorherige Studie zum Feedback-Lernen bei Patienten mit THS zeigte, dass Patienten von einer Stimulation im *Nucleus subthalamicus* profitieren (Meissner et al., 2016, *Behav Brain Res*). Ein Vergleich zwischen Lernen mit unmittelbarem Feedback und verzögertem Feedback bei Patienten mit THS fehlt bislang.

**Ziele:** Diese Studie sollte den Einfluss von THS auf das Lernen aus unmittelbarem und verzögertem Feedback untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Lernleistungen von Parkinson-Patienten mit und ohne THS (ON vs. OFF) miteinander und mit den Leistungen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

**Fragstellung:** Unterscheiden sich die Anzahl korrekter Reaktionen und die Reaktionszeiten von Parkinson-Patienten zwischen Lernaufgaben mit unmittelbarem und verzögertem Feedback, und gibt es einen modulierenden Einfluss von THS?

**Methoden:** Es wurden 10 Parkinson-Patienten (62,8 +/- 6,6 Jahre) und 18 gesunde Kontrollprobanden (64,1 +/- 5,2 Jahre) getestet. Beide Gruppen führten eine Feedback-Lernaufgabe durch, die jeweils zwei Teile beinhaltete, einen mit unmittelbarem und einen mit verzögertem Feedback. Beide Teile bestanden aus jeweils drei Blöcken, in denen die Probanden Assoziationen zwischen Stimulus und Rückmeldung in drei Konditionen mit unterschiedlichen Belohnungswahrscheinlichkeiten (100 %, 80 %, 60 %) lernen sollten. Die Messungen wurden an zwei Tagen durchgeführt, wobei für die Parkinson-Patienten variiert wurde, ob sie zunächst mit oder ohne eingeschaltete THS untersucht wurden.

**Ergebnisse:** Ein Unterschied zwischen den Reaktionszeiten der Gruppen konnte nicht verzeichnet werden, so dass bei der Durchführung der Aufgabe nicht von einer deutlichen motorischen Beeinträchtigung der Patienten auszugehen ist. Es konnte aber ein Effekt auf den Lernerfolg gezeigt werden: Die Lernleistung der gesunden Kontrollgruppe war insgesamt besser als die der Parkinson-Patienten ( $p = .012$ ). Wie durch eine Interaktion zwischen Gruppe und Block ( $p = .003$ ) deutlich wurde, war der Zuwachs an korrekten Reaktionen über die Blöcke stärker bei den Kontrollpersonen als bei den Patienten. Zudem zeigte sich beim Vergleich der drei Belohnungswahrscheinlichkeiten, dass die 100 %-Kondition von den gesunden Probanden besser gelernt werden konnte ( $p = .01$ ), wohingegen es keinen Unterschied zu den Patienten bei den beiden anderen Konditionen (80 %, 60 %) gab. Signifikante Effekte des Feedback-Timings (unmittelbar vs. verzögert) und der THS zeigten sich nicht.

**Schlussfolgerungen:** Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich beeinträchtigtes Lernen aus Feedback. Ein Unterschied zwischen unmittelbarem und verzögertem Feedback bzw. zwischen eingeschalteter und ausgeschalteter THS konnte allerdings nicht beobachtet werden, so dass für weitere Schlussfolgerungen eine größere Gruppe an Patienten untersucht werden sollte.

## Implementation of drug pump- and DBS-based treatments for Parkinson's disease in Germany

Daniel Richter<sup>1</sup>, Dirk Bartig<sup>2</sup>, Wolfgang Jost<sup>3</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Christos Krogias<sup>1</sup>, Lars Tönges<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>DRG MARKET, Osnabrück, Deutschland; <sup>3</sup>Parkinson-Klinik Ortenau, Zentrum für Bewegungsstörungen, Wolfach, Deutschland

**Background:** Parkinson's disease (PD) is the most frequent neurodegenerative extrapyramidal movement disorder that affects an increasingly rising number of patients in Germany. When oral anti-parkinsonian drug treatments are insufficient for the optimal treatment of symptoms, a drug-pump-based Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion (CSAI) or a Levodopa-carbidopa Intestinal Gel infusion (LCIG) as well as Deep Brain Stimulation (DBS) can be implemented in eligible patients.

**Aim:** To evaluate the use and accessibility of device-based treatments for PD in Germany and provide for the first time a thorough analysis about the dynamics of implementation over the time period 2010–2017.

**Methods:** Caseload development analyses reflecting drug pump therapies and neurostimulation procedures are based upon the statistical evaluation from the Federal Statistical Office of the German Diagnosis Related Groups (G-DRG) data from 2010 to 2017. Additionally, we accessed the mandatory structured quality reports of hospitals from the year 2017 to study the specific case number for each device-based therapy providing hospital. Age and gender data of all cases with the OPS 8-87e.- (drug pump therapy) and OPS 5-029.91/2 (neurostimulation procedure) were further extracted from DRG-statistic and structured quality reports.

**Results:** We found an increasing application of all device-based treatments in Germany (figure 1).

Furthermore, demographic data revealed an increase in mean age for every of these advanced therapies. Regarding to gender aspects, the application in female patients was more common, even though CSAI and LCIG were still more frequently applied in male patients. Analyzing the features and distribution of the device-based treatments providing hospitals, we found most of DBS procedures to be conducted in university hospitals with a comparatively high caseload of at least two procedures per month. Nevertheless, there was a considerable proportion of DBS procedures performed in hospitals with a rather low caseload. Concerning drug pump therapy, we found treatment initiations scattered over the country. Most of the CSAI and LCIG therapy applying hospitals had a very low drug pump specific case number.

**Conclusion:** As PD is currently the world's fastest-growing neurological disorder, the increase of the implementation of device-based therapies underlines the current and future impact of PD to the health care system. It will be an important task to tackle this issue and satisfy patients' needs while maintaining high standards for the current treatments and procedures.

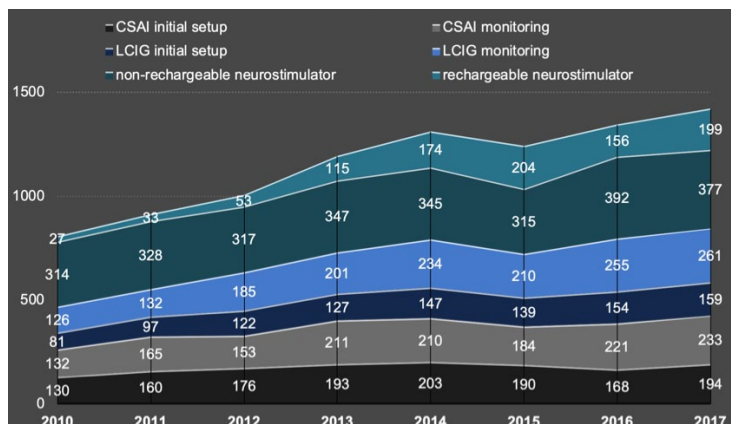


Figure 1. Caseload development of device-based treatments in Germany from 2010-2017.

P 501

## **Einfluss der multimodalen Parkinson-Komplextherapie auf Lebensqualität, Motorik und nicht motorische Symptome bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom**

Raphael Scherbaum<sup>1</sup>, Elke Hartelt<sup>1</sup>, Siegfried Muhlack<sup>1</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Lars Tönges<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** M. Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung mit zunehmender Prävalenz. Sie umfasst neben motorischen Symptomen wie Bradykinesie, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität auch nicht-motorische Symptome wie Depressivität, kognitive Dysfunktion und Apathie. Insbesondere nicht-motorische Symptome haben einen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit M. Parkinson. Die stationäre multimodale Parkinson-Komplextherapie wird in Deutschland zunehmend häufiger eingesetzt und hat die Verbesserung der Lebensqualität sowie der Krankheitssymptome zum Ziel. Dabei wird die pharmakologische Adjustierung durch aktivierende Therapien ergänzt. Multidisziplinäre Versorgungsansätze reduzieren Symptome, erhöhen die Lebensqualität und senken den gesundheitsökonomischen Aufwand, was für ambulante und stationäre Versorgungskonzepte verschiedener Art gezeigt werden konnte. Die Effektivität der Parkinson-Komplextherapie sowie Charakteristika der teilnehmenden Patienten wurden bisher nur unzureichend untersucht.

**Ziele:** Diese Pilotstudie hatte zum Ziel, die Effektivität der multimodalen Parkinson-Komplextherapie bezüglich des klinischen Gesamteindrucks, der krankheitsbezogenen Lebensqualität, sowie motorischer und nicht-motorischer Symptome zu objektivieren. Zudem wurden demografische und klinische Charakteristika der teilnehmenden Patienten erhoben.

**Fragstellung:** Ist ein kurzfristiger und / oder anhaltender Effekt der multimodalen Parkinson-Komplextherapie auf den klinischen Gesamteindruck beobachtbar? Sind Verbesserungen der Lebensqualität, motorischer sowie nicht-motorischer Endpunkte zu verzeichnen?

**Methoden:** Über einen 11-monatigen Beobachtungszeitraum schlossen wir 47 Patienten in eine einarmige, prospektive, monozentrische, offene Pilotstudie ein (DRKS-ID: DRKS00013361), um die Effektivität der Parkinson-Komplextherapie zu untersuchen. Wir erhoben die Endpunkte vor Therapiebeginn (A), am Therapieende nach zwei Wochen (B) sowie nach weiteren sechs Wochen (C). Primärer Endpunkt war die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change). Sekundäre Endpunkte umfassten mit hoher Priorität die krankheitsspezifische Lebensqualität (Parkinson's Disease Questionnaire PDQ-39) sowie mit nachfolgender Priorität motorische Symptome (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III, Timed Up and Go Test, Berg Balance Scale, Purdue Pegboard Test) und nicht-motorische Aspekte (Beck Depression Inventory II, Hamilton Depression Rating Scale 17, Apathy Evaluation Scale, EuroQol Index, EuroQol visuelle Analogskala).

**Ergebnisse:** Der klinische Gesamteindruck nach Therapieende (B) wurde von 84,4 % der Patienten als mindestens „besser“ bewertet, sowie von 71,7 % nach sechs weiteren Wochen (C). Ärzte bewerteten den klinischen Gesamteindruck bei Therapieende (B) in 95,6 % der Fälle als mind. „besser“, in 78,3 % zum Zeitpunkt C. Die krankheitsspezifische Lebensqualität (PDQ-39-Summenindex) verbesserte sich zum Therapieende um 17 % (SD±26,4 %; -4,48±7,16 Punkte). Zum Zeitpunkt C entsprach der Wert nahezu dem Ausgangswert (+1,9±40,7 %, +0,51±11,03 Punkte). Signifikante Veränderungen zum Zeitpunkt C zeigten sich bezüglich der generischen Lebensqualität auf der EuroQol visuellen Analogskala (12,6±25,9 %; +7,58±15,52 Punkte). Die Motorik der Patienten (MDS-UPDRS III) verbesserte sich initial um 12,53±20,85 % (-4,47±7,45 Punkte) und nach weiteren sechs Wochen um insgesamt 16,58±22,36 % (-5,92±7,98 Punkte). Weitere Analysen zur allgemeinen Mobilität, Depressivität sowie Apathie ergaben in diesen Domänen vorteilhafte Effekte der multimodalen Parkinson-Komplextherapie.

**Schlussfolgerungen:** Es konnte ein unmittelbarer Therapieeffekt der Parkinson-Komplextherapie auf Lebensqualität sowie motorische und nicht-motorische Symptome gezeigt werden. Zur Steigerung der Evidenz und Objektivierung nachhaltiger Effekte sind randomisierte kontrollierte Studien nötig.

P 544

## Effective deep brain stimulation co-modulate cross-frequency coupling at beta and gamma frequencies

Muthuraman Muthuraman<sup>1</sup>, Christian Dresel<sup>1</sup>, Manuel Bange<sup>1</sup>, Nabin Koirala<sup>1</sup>, Bogdan Pintea<sup>2</sup>, Martin Glaser<sup>3</sup>, Sergiu Groppa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Department of Neurology, Section of Movement Disorders and Neurostimulation, Biomedical Statistics and Multimodal Signal Processing Unit, Mainz, Germany; <sup>2</sup>University Hospital of Bonn, Department of Neurosurgery, Bonn, Germany; <sup>3</sup>University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Department of Neurosurgery, Mainz, Germany

**Background:** The disruption of pathological signals in the cortico-basal ganglia- network has been hypothesised as a mechanism of action of deep brain stimulation (DBS). The induced decrease of pathologically prolonged beta bursts within the sub-thalamic nucleus (STN) through DBS could therefore permit the preferential processing of physiological activity. Similarly, a modulation of physiological and pathological oscillations of other distinct frequencies.

**Objectives:** However, a comprehensive model for DBS modulating gamma oscillations is still missing. Besides considering gamma as physiologic and pro-kinetic, it has been suggested that finely tuned gamma oscillations between 60-90Hz reflect dynamic processing, possibly by inducing local inhibition or facilitation. Most studies investigating gamma focused on oscillations within the STN, motor cortex (M1), supplementary motor area (SMA), and the pallidum. Only a limited number of studies examined more than two regions at the same time. Furthermore, elements of the BG-thalamo-cortical network like the premotor (PMC) or prefrontal cortices (PFC) have been neglected to date.

**Questions:** We hypothesised that clinically effective high-frequency-DBS of the STN modifies beta and gamma oscillations in wide cortical-subcortical network of interconnected regions. We aimed to reveal that network during resting state EEG recordings.

**Methods:** We recorded resting state high-density 256-channels EEG of 31 PD-patients during DBS at the clinically most effective frequency (i.e 130Hz or 160Hz). We compared spectral power and cross-frequency coupling (frequency to power) of cortical and subcortical regions using a beamformer algorithm for coherent sources. Two clinically ineffective frequencies (i.e +20 and -20 Hz) have been tested as control experiments.

**Results:** We demonstrated that clinically effective STN-DBS alters oscillatory activity in a wide-spread network of cortical and subcortical regions. A reduction of beta and increase of gamma power is attested in the cortical (M1, SMA, PMC, PFC) and sub-cortical network nodes (STN). Additionally, we found increased cross-frequency coupling of narrowband gamma frequencies to the stimulation frequency in the same nodes of the cortico-subcortical network. No such dynamics were revealed within control regions (i.e. posterior parietal cortex). Furthermore, stimulating at lower or higher frequencies did not significantly alter the networks' source power spectra or cross-frequency coupling.

**Conclusion:** We were able to show a modulation of beta- and gamma-power and cross-frequency coupling during DBS with HD-EEG in a cortical-sub cortical network. DBS does not exclusively influence motor-function but also the physiological processing related to facilitation and dynamic adaptation, in line with the proposed function of gamma oscillations.

P 546

## Detektion zentraler Schmerzverarbeitungsstörungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Dilara Kersebaum<sup>1</sup>, Alexandra Christina Muntean<sup>1</sup>, Sophie-Charlotte Fabig<sup>1</sup>, Julia Forstenpointner<sup>1</sup>, Steffen Paschen<sup>1</sup>, Kirsten Zeuner<sup>1</sup>, Daniela Berg<sup>1</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>, Philipp Hüllemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UKSH Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Bereits einige Jahre vor den klassischen Symptomen wie Rigor, Tremor und Akinesie kann sich Morbus Parkinson in Form des Non- Motor- Symptoms Schmerz manifestieren. Dieses Non- Motor- Symptom wurde bereits durch James Parkinson beschrieben und hat bisher diagnostisch sowie therapeutisch wenig Beachtung erfahren, obgleich es durch Patienten regelmäßig als vordergründig belastend beschrieben wird.

**Ziele:** In vorangegangenen Studien wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass bei wiederholter schmerzhafter Stimulation eines Hautareals durch einen Laser eine Reduktion der Amplituden in der Ableitung der Laser-Evozierten-Potenziale zu messen ist, welches mit der Intensität des gefühlten Schmerzes korreliert.

Anhand des LEP- Habituations- Paradigmas soll in dieser Studie die Schmerzverarbeitung bei Patienten mit Morbus Parkinson überprüft werden, um die häufige Komorbidität mit Schmerzkrankungen zu erklären.

**Fragestellung:** Besteht bei Patienten mit Morbus Parkinson eine veränderte LEP- Habituation und somit Hinweis auf eine gestörte zentrale Schmerzverarbeitung?

**Methoden:** In der noch laufenden Studie wurden bisher 9 Patienten mit Morbus Parkinson sowie 22 gesunde Probanden als Kontrollgruppe rekrutiert. Nach Untersuchung Laser- evozierter Potenziale und deren Habituation in 4 Blocks à 25 Stimuli wurde eine Quantitativ- Sensorische Testung durchgeführt. Als Kontrolluntersuchungen dienten der Schmerzfragebogen, das Becks Depressions Inventar und die Unified Parkinson Disease Rating Scale.

**Ergebnisse:** Patienten mit Morbus Parkinson zeigten eine verminderte LEP- Habituation im Vergleich zu den altersgleichen Kontrollen, als Hinweis auf und eine gestörte Schmerzverarbeitung. So zeigte sich bei Patienten eine Reduktion der N2P2- Amplitude vom ersten zum vierten Stimulationsblock um lediglich 26 %, in der Kontrollgruppe hingegen um 47,6 %.

Wir konnten zeigen, dass sich dies auch auf den wahrgenommenen Schmerz der Parkinsonpatienten auswirkt.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Studie unterstützt die Hypothese, dass die Erkrankung Morbus Parkinson auch die zentrale Schmerzverarbeitung betrifft. Dies könnte für die 10 % der Fälle, in denen bei Parkinsonpatienten mit neuropathischem Schmerz keine Ursache gefunden werden konnte, einen Erklärungs- und somit Therapieansatz bieten.

P 590

## **Funktionelle, atlasbasierte Morphometrie zeigt kortikale Atrophie bei der Parkinson-Krankheit in Verbindung mit Sprache und sozialer Kognition**

Claudia Eickhoff<sup>2</sup>, Alfons Schnitzler<sup>3</sup>, Thomas Yeo<sup>4</sup>, Kathrin Reetz<sup>5,6</sup>, Julia Heller<sup>5</sup>, Julian Caspers<sup>7</sup>, Christian Mathys<sup>7,8</sup>, Felix Hoffstaedter<sup>9</sup>, Katrin Amunts<sup>2,10</sup>, Simon B. Eickhoff<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>2</sup>Research Centre Jülich, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Jülich, Germany; <sup>3</sup>Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>4</sup>Department of Electrical and Computer Engineering, University of Singapore, Singapore, Singapore; <sup>5</sup>Department of Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; <sup>6</sup>Research Centre Jülich, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Jülich, Germany; <sup>7</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>8</sup>Institute of Radiology and Neuroradiology, Evangelisches Krankenhaus, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany; <sup>9</sup>Research Centre Jülich, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-7), Jülich, Deutschland; <sup>10</sup>C. and O. Vogt Institute for Brain Research, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>11</sup>Institute for Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

**Hintergrund:** Eine der fundamentalen Herausforderungen der quantitativen Analyse von Neurobildgebungsdaten ist die hohe nominelle Anzahl von Merkmalen, d. h. Voxel. Diese bringt die Notwendigkeit mit sich, für eine große Anzahl paralleler Tests zu korrigieren. Die Werte benachbarter Voxel sind jedoch stark miteinander korreliert, so dass die effektive Informationsmenge wesentlich kleiner ist. Dies spiegelt das grundlegende Konzept eines kortikalen Areals als Grundbaustein der Gehirnorganisation mit homogener Struktur, Funktion und Konnektivität wieder. In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass eine biologisch informierte Merkmalskompression mittels funktioneller in-vivo Atlanten erfolgreich zur Untersuchung von Daten der voxelbasierten Morphometrie eingesetzt werden kann. Angesichts der zunehmenden Menge und Größe klinischer Bildgebungsdaten würde eine solche Kompression deutliche Effizienzvorteile mit sich bringen.

**Ziele:** Die hier durchgeführte Analyse morphometrischer Veränderungen bei Parkinson-Patienten (PD) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (HC), dient als Nachweis der Nutzbarkeit einer atlasbasierten Kompression.

**Fragestellung:** Können über einen funktionellen Atlas morphometrische Korrelate des Morbus Parkinson robust identifiziert werden?

**Methoden:** T1-MRT-Daten von 68 PD-Patienten (44 % weiblich, Durchschnittsalter 59,3 Jahre) und 90 gematchten HC (Alters- und Geschlechtervergleich  $p > .5$ ) wurden analysiert. Die Daten wurden mit CAT12 (Standardeinstellungen; Modulation nur für nichtlineare Deformationen) vorverarbeitet, was zu einer voxelweisen Karte der individuellen Volumina der grauen Substanz im MNI152-Raum führte. Als Atlas wurde die Einteilung von Schäfer et al. (2017) mit 19 verschiedenen Auflösungen (100 bis 1000 Areale in 50er Schritten) verwendet. Das individuelle Arealvolumen wurde als Mittelwerte aller diesem Areal zugeordneten Voxel berechnet. Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden dann in diesen niedrig-dimensionalen Datensatz unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht berechnet. Die Signifikanz wurde durch permutationsbasierte Statistik ermittelt und für Mehrfachvergleiche über Areale korrigiert (FDR  $p < 0.05$ ). Die funktionelle Charakterisierung der daraus resultierenden Ergebnisse wurde mit Hilfe der BrainMap-Datenbank durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Topographie der signifikanten Atrophie der grauen Substanz zeigte sich über die verschiedenen Auflösungsstufen hinweg stabil, auch wenn z. B. eine präfrontale Atrophie nur in den niedrigen Auflösungen (weniger Areale) zu finden war. Bei der Überlagerung der signifikanten Regionen aus den verschiedenen Analysen fand sich eine robuste Atrophie der grauen Substanz bei PD Patienten im rechten primären sensorischen und lateralen occipitalen Cortex sowie im linken temporoparietalen Übergang, dorso-medialen frontalen Cortex, lateralen orbitofrontalen Cortex / anteriorer Insel, oberen temporalen Sulcus und im intraparietalen Sulcus.

Die funktionelle Charakterisierung der Areale, welche eine konsistente Atrophie aufwiesen, über die BrainMap-Datenbank zeigte eine Beteiligung dieser Regionen vor allem an Prozessen aus den Bereichen Sprache, soziale Kognition und Handlungsbeobachtung.

**Schlussfolgerungen:** Die Regionen in welchen sich bei PD Patienten eine Reduktion der grauen Substanz nachweisen lässt, weisen durchweg funktionelle Bezüge zur Sprache und sozialen Kognition auf. Dies kann darauf hindeuten, dass, im Gegensatz zu den motorischen Leitsymptomen, die auf striatale Aberrationen zurückzuführen sind, kortikale Atrophie stärker mit nicht-motorischen Symptomen in Verbindung steht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass funktionelle Atlanten für eine effiziente und valide Kompression von strukturellen Bildgebungsdaten genutzt werden kann. Hierbei ist anzumerken, dass die Ergebnisse über die verschiedenen Auflösungsstufen sehr robust waren. Atlasbasierte Analysen sollten von daher eine vielversprechende Möglichkeit für die effiziente Handhabung und den Austausch von Daten in großen klinischen Studien darstellen.

## Parkinson-Syndrome II

P 115

### Use of b2-adrenoreceptor agonist and antagonist drugs and risk of Parkinson's disease

Franziska Hopfner<sup>1,2</sup>, Mette Wod<sup>3</sup>, Günter U. Höglinger<sup>4</sup>, Morten Blaabjerg<sup>5</sup>, Thomas Rösler<sup>4</sup>, Gregor Kuhlenbäumer<sup>2</sup>, Kaare Christensen<sup>3,6</sup>, Günther Deuschl<sup>7</sup>, Anton Pottgård<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Univ. München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland;

<sup>2</sup>Christian-Albrechts-University Kiel, UKSH, Department of Neurology, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup>University of Southern Denmark, The Unit of Epidemiology, Biostatistics and Biodemography; and the Danish Twin Registry; and the Danish Aging Research Center, Department of Public Health, Odense, Denmark; <sup>4</sup>Technical University of Munich, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Department of Neurology and Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; <sup>5</sup>Odense University Hospital, Denmark, Department of Neurology, and Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>6</sup>Odense University Hospital, Department of Clinical Genetics and Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Odense, Denmark; <sup>7</sup>University of Southern Denmark, Department of Public Health, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Roskilde, Denmark

**Objective:** Verification of the previously reported association between chronic use of  $\beta_2$ -adrenoreceptor ( $\beta_2$ AR) agonist and antagonist with reduced and increased risk of Parkinson's disease (PD), respectively.

**Methods:** We obtained odds ratio associating time of b2AR agonist and antagonist use with PD risk in nationwide Danish health registries.

**Results:** 2,790 PD patients and 11,160 controls were included. Long-term  $\beta_2$ AR agonist use was associated with reduced PD risk (OR 0.57; 95 % CI 0.40-0.82) also in this cohort. Unexpectedly, short-term  $\beta_2$ AR agonist use was equally associated (OR 0.64; 95 % CI 0.42-0.98). Since  $\beta_2$ AR agonists are mostly prescribed for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), often caused by chronic nicotine abuse, we analyzed other markers of smoking. Diagnosis of COPD (OR 0.51; 95 % CI 0.37-0.69), use of inhaled corticosteroids (OR 0.78; 95 % CI 0.59-1.02) or inhaled anticholinergics (OR 0.41; 95 % CI 0.25-0.67) were also inversely associated with PD. Increased PD risk was not found for all  $\beta_2$ AR antagonists, but only for propranolol and metoprolol. Associations were markedly stronger for short-term than long-term use.

**Conclusion:** We confirmed  $\beta_2$ AR agonist use to be associated with reduced PD risk and  $\beta_2$ AR antagonist use with increased PD risk. However, our data indicate the association of  $\beta_2$ AR agonists to be indirectly mediated by smoking, which is repeatedly associated with reduced risk of PD. The association of  $\beta_2$ AR antagonists indicates reverse causation, with PD symptoms triggering their prescription, rather than  $\beta_2$ AR antagonists causing PD. Thus, current epidemiological data does not support a causal link between b2AR agonists and antagonists and PD risk.

P 273

### Patientenverfügungen von Menschen mit Morbus Parkinson – eine quantitative und qualitative Dokumentenanalyse

Stephanie Stiel<sup>1</sup>, Nils Schneider<sup>1</sup>, Florian Wegner<sup>2</sup>, Martin Klietz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Allgemeinmedizin, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Morbus Parkinson (MP) ist nach der Alzheimer Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und aufgrund des demografischen Wandels wird von einer steigenden Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten ausgegangen. MP ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Im Krankheitsverlauf und insbesondere am Lebensende können sehr belastende und lebensqualitätsmindernde Symptome auftreten, die - abhängig von Indikation und Wunsch der betroffenen Menschen - behandelt werden können. Oftmals ist jedoch der Wunsch von Betroffenen unklar, so dass im Falle fehlender Kommunikationsfähigkeit Patientenverfügungen (PV) Aufschluss geben könnten.



**Ziele:** Es gilt zu beforschen, inwiefern PVen von Betroffenen spezifische Symptome und Behandlungsmöglichkeiten bei MP in ihren PVen berücksichtigen und wie konkret diese Willensäußerungen für Behandelnde zu verstehen sind.

**Fragstellung:** Wie sind PVen von Menschen mit MP gestaltet und inwiefern nehmen sie Bezug auf spezifische Probleme der Erkrankung?

**Methoden:** Patienten mit MP und bereits erstellten PVen wurden zur Studienteilnahme über die deutsche Parkinsonvereinigung eingeladen. Die Rekrutierung erfolgte über 6 Monate, beginnend ab dem 01.05.2018. Alle Teilnehmenden sollten ihre PV in Kopie einreichen und einen Selbsteinschätzungsbogen mit soziodemografischen und krankheitsbezogenen Daten, sowie Kriterien der Erstellung der PV beantworten. In einer Dokumentenanalyse wurden alle PVen zusätzlich auf formale und inhaltliche Aspekte untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt 82 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmenden sind durchschnittlich 71,2 Jahre alt (Range: 47-87), 41,5 % weiblich. Die Mehrheit der Teilnehmenden befindet sich im Hoehn und Yahr Stadium 3 (54,9 %) und 4 (26,8 %). Die Erstellung der PV liegt durchschnittlich 6,2 Jahre zurück. In der überwiegenden Mehrheit wurde sich bei der PV Erstellung mit dem (Ehe-) Partner beraten (80,5 %). Nur 4 einzelne PVen wurden durch einen Neurologen beraten. In 95,1 % der PVen wird ein Vorsorgebevollmächtigter erwähnt. Eine Vielzahl der PVen beinhaltet sehr konkrete Wünsche für den Umgang mit Ernährung (92,1 %), Reanimation (89,5 %), Beatmung (81,6 %), Versorgung am Lebensende (57,9 %), Transfusionen (57,9 %) und lebensbedrohlichen Infektionen (52,6 %). Willensäußerungen zum Umgang mit MP spezifischen Symptomen und Behandlungsoptionen wie dopaminerge Therapie am Lebensende, Duodopa Therapie, psychotische Symptome und Persönlichkeitsveränderungen wurden in keiner PV erwähnt. Vereinzelt eher unklare Hinweise finden sich zum Umgang mit Blasen- und Mastdarmlstörungen (1,3 %) und Schluckbeschwerden (1,3 %).

**Schlussfolgerungen:** Zwar berücksichtigen viele PVen von Menschen mit MP Willensäußerungen zu allgemeinen Aspekten der medizinischen Versorgung, jedoch keine oder nur sehr vage Hinweise zu MP spezifischen Problemen. Menschen mit MP, die eine PV haben oder erstellen möchten, sollten motiviert und fachgerecht unterstützt werden spezifische Inhalte zu überdenken und ggf. in ihren PVen zu berücksichtigen.

In folgenden Forschungsarbeiten gilt es zu untersuchen, welche MP spezifischen Aspekte in welcher Spezifität und zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf in PVen von betroffenen Menschen berücksichtigt werden sollten.

P 283

## Klinimetrische Eigenschaften des ad hoc durchgeführten FOG-Score-Ratings

Kerstin Ziegler<sup>1</sup>, Andres Ceballos-Baumann<sup>1,2</sup>, Urban Fietzek<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Schön Klinik München Schwabing, Neurologie und klinische Neurophysiologie, München, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum rechts der Isar, TUM, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; <sup>3</sup>Klinikum Grosshadern, LMU, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

**Hintergrund:** Freezing des Gehens (FOG) führt bei Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung (IPS) zu plötzlichen, nicht geplanten Blockaden des Gehens. Dieses episodische Auftreten erschwert die zuverlässige klinische Testung. Der durch unsere Arbeitsgruppe entwickelte FOG-Score hat sich als reliables Instrument erwiesen, um Veränderungen durch verschiedene Therapieformen wie der DBS oder pharmakologischer Interventionen zu erkennen (1,2). Er ist das am besten bewertete untersucherbasierte Erfassungsinstrument für FOG (3). In der Entwicklung des FOG-Scores werteten wir aus methodischen Gründen Videosequenzen aus. Dieser Ansatz ist im Alltag nicht pragmatisch.

**Ziele:** Die Etablierung einer klinischen Testung von FOG durch die Validierung des ad-hoc FOG-Score Ratings. Diese wird gezeigt über die klinimetrischen Eigenschaften von Intra- und Inter-Raterreliabilität sowie mittels Vergleich zur etablierten video-basierten Methodik und weiteren Patientenfragebögen.

**Fragstellung:** Ist das ad-hoc Rating des FOG-Scores dem etablierten Rating aus Videoaufnahmen ebenbürtig?

**Methoden:** Parkinsonpatienten führten vor und 45 Minuten nach einer Levodopadosis FOG-Scores durch, die unabhängig von zwei Experten ad-hoc bewertet wurden. Acht Wochen später wurden die randomisiert dargebotenen Videoaufzeichnungen der FOG-Scores von den gleichen Beurteilern, die für Patienten und Medikamentenzustand verblindet waren, erneut evaluiert. Die Inter-Rater-Reliabilität der ad-hoc Ratings sowie die Re-Test-Reliabilität zwischen dem ad-hoc und dem Video-Rating wurden für die Gesamtscores durch den Kendalls Korrelationskoeffizienten  $\tau$  und auf Itemebene

mit dem Übereinstimmungsmaß Cohens  $k$  ermittelt. Die Validität der ad-hoc FOG-Score Bewertung zum new-FOG-Questionnaire (nFOGQ) sowie zum characterizing-FOG-Questionnaire Teil II (cFOGQ-II) wurde mittels Spearman Rang Korrelationskoeffizient  $\rho$  bestimmt.

**Ergebnisse:** Für die Untersuchung wurden 67 Patienten kontaktiert. 25 (17 Männer/ 8 Frauen) erfüllten die Einschlusskriterien und führten sowohl den FOG-Score als auch die beiden FOG Fragebögen aus. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug  $9.9 \pm 6.4$  Jahre, die durchschnittliche L-DOPA-Äquivalenzdosis  $1258.3 \pm 646.7$  mg und das durchschnittliche Montreal Cognitive Assessment  $24.3 \pm 3.8$  Punkte. Die Inter-Rater und Re-Test-Reliabilität des ad-hoc FOG-Scores war hoch ( $r$  0.81-0.89 und 0.76-0.92,  $p < 0.0001$ ). Auf Itemebene berechnete sich für das ad-hoc Rating eine substantielle Übereinstimmung ( $k$  0,67). Die ad-hoc FOG-Score Ratings korrelierten moderat mit dem nFOGQ ( $\rho$  0.49-0.53;  $p < 0.05$ ) und mit dem cFOGQ-II ( $\rho$  0.43-0.47;  $p < 0.05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Dies ist die erste Untersuchung zur Klinimetrik einer ad-hoc FOG-Score Bewertung. Die stabilen Korrelationen zwischen der ad-hoc Bewertungen zweier Rater, sowie zwischen ad-hoc und indirekter Videobewertung sprechen für eine zuverlässige Alternative zur bisherigen videogestützten Evaluation. Die gute Assoziation zu den selbstgeschätzten Patientenfragebogen unterstützen die Validität des ad-hoc Rating. Insgesamt bestärken diese Daten die weitere Nutzung des FOG-Scores für die klinische Praxis und die klinische Forschung.

#### References:

1. Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2010 15;25(8):1012–8.
2. Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(10):894–6.
3. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016 ;31(9):1342–55.

P 375

## Kortikale und subkortikale Volumetrie bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und kognitiven Defiziten

Martin Kunz<sup>1</sup>, Martin Gorges<sup>1</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>2</sup>, Inga Liepelt-Scarfone<sup>3</sup>, Alexander Storch<sup>4,5,6</sup>, Richard Dodel<sup>7,8</sup>, Rüdiger Hilker-Roggenendorf<sup>9</sup>, Daniela Berg<sup>3,10</sup>, Elke Kalbe<sup>11</sup>, Hans-Peter Müller<sup>1</sup>, Simon Bautrexl<sup>12</sup>, Jan Kassubek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Schweizerische Epilepsie-Klinik, Klinik Lengg, Zürich, Switzerland; <sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum, Rostock, Deutschland; <sup>5</sup>Arbeitsgruppe für Klinische Neurodegeneration, Klinik für Neurologie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; <sup>6</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock/Greifswald, Rostock/Greifswald, Deutschland; <sup>7</sup>Klinik für Neurologie, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland; <sup>8</sup>Klinik für Neurogeriatrie, Universitätsklinik, Essen, Deutschland; <sup>9</sup>Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen, Recklinghausen, Deutschland; <sup>10</sup>Klinik für Neurologie, Christian Albrecht Universität, Kiel, Deutschland; <sup>11</sup>Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies, Zentrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; <sup>12</sup>Klinik für Neurologie, J.W. Goethe Universität, Frankfurt/Main, Deutschland

**Hintergrund:** Longitudinale MRT-basierte *in vivo*-Korrelate für progrediente kognitive Defizite bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (PD) stehen bislang nur limitiert zur Verfügung.

**Ziele:** Untersuchungen bildmorphologischer Veränderungen in T1-gewichteten 3D-MRT-Daten bei PD mit ausführlicher neuropsychologischer Charakterisierung.

**Fragestellung:** Lassen sich progressionspezifische bildmorphologische Veränderungen bei PD-Patienten in Abhängigkeit vom kognitiven Status (in Übereinstimmung mit der Braak-Hypothese) abbilden?

**Methoden:** Es wurden MRT-Datensätze der multizentrischen LANDSCAPE-Studie (Langzeitbeobachtung dementieller Symptome und cognitiver Parameter sowie Anwendbarkeit neuer prognostischer Marker bei der Parkinson-Erkrankung) analysiert. Mittels Atlas-basierter Volumetrie (ABV) [1] wurden kortikale und subkortikale Volumina von MP-RAGE-Daten-

sätzen bestimmt. Zusätzlich wurde *Freesurfer* zur Bestimmung der kortikalen Dicke verwendet. Für die statistische Analyse wurden volumetrische Daten über einen Zeitraum von 4 Jahren mit bis zu 5 Messungen von insgesamt 140 PD Patienten und 71 Kontrollen aus 6 Zentren verwendet.

**Ergebnisse:** Wir konnten drei Gruppen von PD-Patienten identifizieren: Patienten der Gruppe 1 (n=35) mit einer Volumenänderung subkortikaler Strukturen inklusive dem Striatum; Patienten der Gruppe 2 (n=89) mit gleichen Volumenänderungen wie Gruppe 1 und zusätzlich einer kortikalen Volumenreduktion parieto-temporaler Areale und dem Hippokampus sowie Patienten der Gruppe 3 (n=16) mit einer zusätzlichen kortikalen Volumenreduktion präfrontaler Areale und einem Volumenverlust limbischer Strukturen. Diese datengetriebene untersucher-unabhängige Klassifizierung korrelierte signifikant mit dem kognitiven Status.

**Schlussfolgerungen:** Zusammenfassend zeigten sich in dieser Studie makrostrukturelle zerebrale Veränderungen *in vivo* im PD-Verlauf bei zunehmenden kognitiven Defiziten mit sequenziellem Muster, in anatomischer Analogie mit den Braak-Stadien 4-6.

P 459

## Longitudinal changes of retinal pathology in Parkinson's Disease

David Batra<sup>2</sup>, Felicitas Euler<sup>1</sup>, Elmar Pinkhardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Ulm, Deutschland

**Background:** Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive method to detect structural retinal changes in Parkinson's Disease (PD), as described in many studies<sup>11</sup>. However, the suitability of this method as a technical marker or progression marker is controversial<sup>22</sup>.

**Aim:** We investigated in a longitudinal approach, if alterations of the retinal layers examined by Optical Coherence Tomography (OCT) in patients with Parkinson's Disease (PD), maybe useful as a progression marker of these diseases. The distinguishing feature of this study is that a large period of time between first and second examination of an average of 73 months was investigated.

**Question:** We hypothesized that retinal pathology will deteriorate over time, as an expression of the neurodegenerative process.

**Methods:** \*Spectralis OCT (Heidelberg Engineering) was used for measurement of the average thickness and retinal single layer volumes in 4 PD patients. The average and standard deviation of the total volume (mm<sup>3</sup>) of each layer (Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), Ganglion Cell Layer (GCL) + Inner Plexiform Layer (IPL), Inner Nuclear Layer (INL), Outer Plexiform Layer (OPL), Outer Nuclear Layer (ONL), Retina) was calculated. Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance. The data was correlated with the MDS-UPDRS III score.

**Results:** As expected, a deterioration of the disease could be detected over the years (MDS-UPDRS III 1<sup>st</sup> measurement: 25.25 ± 13.10 and 2nd measurement: 22.20 ± 10.10). The average score achieved in the MOCA at the time of the second measurement was 23/30 points.

Comparing the results of the average thickness of each layer from the first measurement with the results of the measurement after 73 months, there was a reduction of the layer volume of RNFL GCL+IPL, and the whole retina, - however with no statistical significance (Table 1). The average of each retinal layer was *not* significantly correlated with disease severity as measured by the MDS-UPDRS-III motor score for the 2nd measurement. But there was a significant correlation between average of the Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA) and the average of the volume of the INL, OPL and ONL for the 2nd measurement.

	1st measurement	2nd measurement	F	p value
	Average and standard deviation of the volume (mm3) of each layer			
<b>Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)</b>	0,95 ± 0,11	0,93 ± 0,13	0,102	0,754
<b>Ganglion Cell Layer (GCL) + Inner Plexiform Layer (IPL)</b>	0,98 ± 0,11	0,95 ± 0,10	0,425	0,519
<b>Inner Nuclear Layer (INL)</b>	0,94 ± 0,05	0,93 ± 0,03	0,224	0,643
<b>Outer Plexiform Layer (OPL)</b>	0,79 ± 0,02	0,79 ± 0,02	0	1
<b>Outer Nuclear Layer (ONL)</b>	1,70 ± 0,68	1,77 ± 0,21	0,533	0,478
<b>Retina</b>	8,20 ± 0,91	8,61 ± 0,34		

Table 1

**Conclusions:** Structural retinal changes are well known in PD, most probably as a result of a retinal dopaminergic deficiency. Hence results regarding retinal progression over time are heterogenous. In this study we investigated PD patients in a longitudinal setting with a particularly large time span between the examinations.

Nevertheless, we could not find a clear connection between retinal pathology and time course. The data support the hypothesis that the retinal changes in PD may be a general and stable one which may likely occur early in the disease process, but with a different interindividual character.

P 479

### Liquor-Beta-Amyloid1-42 korreliert mit dem präsynaptischen Dopamintransporter im DaTScan bei Parkinson-Syndromen

Elena Diekämper<sup>1</sup>, Michael Kreißl<sup>2</sup>, Emrah Düzel<sup>1,3</sup>, Daniel Bittner<sup>1,4</sup>, Peter Körtvelyessy<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort Magdeburg, Magdeburg, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung, Magdeburg, Deutschland;

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland;

<sup>5</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort Berlin, Berlin, Deutschland;

<sup>6</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Die Diagnostik der Parkinsonssyndrome erfolgt derzeit in erster Linie klinisch und kann durch bildgebende Verfahren mit semi-quantitativer Bestimmung der präsynaptischen Dopamintransporter im Dopamin-SPECT (DaTSCAN) unterstützt werden. Ein laborchemischer Biomarker wird zurzeit nicht in der klinischen Routine verwendet. Für die Therapieeinleitung ist eine korrekte und frühzeitige Diagnostik und Differenzierung eines Parkinsonsyndroms von großer Bedeutung.

Beta-Amyloide entstehen durch proteolytische Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) und werden wahrscheinlich zur Hälfte über den Liquorraum ausgeschieden. Es spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese und Diagnostik der Alzheimerdemenz. Besonders das Beta-Amyloid<sub>1-42</sub> aggregiert schnell, wird Teil seniler Plaques und wirkt dadurch neurotoxisch. Im Liquor von Alzheimerpatienten ist das Beta-Amyloid<sub>1-42</sub> deutlich verringert. In der Vergangenheit konnte

bereits bei der Lewy-Body-Demenz eine erniedrigte Liquor Beta-Amyloid<sub>1-42</sub>-Konzentration beobachtet werden, welche sich proportional zur Dauer der Erkrankung und der kognitiven Ausfälle verhält.

**Ziele:** Die Verbindung von Liquorparametern und SPECT Daten soll das frühzeitige Erkennen eines Parkinsonsyndroms erleichtern.

**Methoden:** Wir führten eine retrospektive Datenanalyse durch. Bei n=58 Parkinsonpatienten wurden im Rahmen der diagnostischen Abklärung Biomarker für Neurodegeneration (BetaAmyloid<sub>1-42</sub>, BetaAmyloid<sub>1-40</sub>, Gesamt Tau und Tau-phospho181) im Liquor bestimmt und bei n=36 ein DaTScan durchgeführt. Dabei wurden die Parkinsonsyndrome anhand klinischer Merkmale subklassifiziert (idiopathisches Parkinsonsyndrom n=12, progressive supranukleäre Paralyse (PSP) n=14, Lewy-Body-Demenz (LBD) n=8, kortikobasales Syndrom (CBS) n=2). Als Kontrollgruppe dienten n=6 neurologisch gesunde, Alters-angepasste Patienten, bei denen im Rahmen einer anderen Studie eine Lumbalpunktion und ein DaTScan durchgeführt wurde.

Zur Überprüfung signifikanter Veränderungen der Liquorwerte, wurde sowohl ein t-Test als auch ein Levene's Test zum Vergleich der Varianzen durchgeführt. Die Korrelationen der Ergebnisse der DaTScans mit den Liquorparametern wurde mithilfe einer Korrelationsanalyse nach Pearson bestimmt.

Die Biomarker-Bestimmung erfolgte im Rahmen der klinischen Routine mit Fujirebio-ELISA gemäß den Hersteller-Angaben. Das Signifikanz-Niveau wird auf  $p < 0.05$  festgelegt.

**Ergebnisse:** Beim Vergleich von n=58 Parkinsonpatienten mit n=6 gesunden Patienten, fällt eine signifikante Erniedrigung des Beta-Amyloids<sub>1-42</sub> auf  $t(62) = -2,907$ ,  $p = 0,005$ ). In der Gruppe gesunder Patienten wurden höhere Werte ( $\bar{X} = 1036,83$  pg/mL,  $s = 244,362$  pg/mL) als in der Gruppe von Parkinsonpatienten ( $\bar{X} = 698,90$  pg/mL,  $s = 273,351$  pg/mL) beobachtet. Wobei im Vergleich mit der Alzheimer-Demenz (Beta-Amyloid<sub>1-42</sub> < 450 pg/ml) immer noch höhere Werte beobachtet wurden.

Eine niedrige präsynaptische Dopamintransporterdichte war mit niedrigeren Beta-Amyloid<sub>1-42</sub>-Werten assoziiert (Pearson-Koeffizient  $r = 0,314$ ,  $p = 0,049$ ). Für die anderen Marker im Liquor konnten keine vergleichbaren signifikanten Korrelationen zum DaTScan festgestellt werden. Alle anderen gemessenen Biomarker zeigten auch keine Signifikanz in Bezug auf das Syndrom. In der Subgruppen-Analyse der einzelnen Syndrome konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Allerdings waren die Beta-Amyloid<sub>1-42</sub>-Werte bei Patienten mit Progressiver supranukleärer Blickparese oder Lewy-Body-Demenz besonders niedrig ohne Erreichen des Signifikanzniveaus.

**Schlussfolgerungen:** Die pathologische Veränderung innerhalb des dopaminergen Systems der Basalganglien ist die gemeinsame Endstrecke der Parkinsonsyndrome. Je niedriger der Beta-Amyloid<sub>1-42</sub>-Wert im Liquor ist, desto niedriger ist die präsynaptische Dopamintransporterdichte.

Es zeigt sich ein Kontinuum dieser Korrelation von gesund zu idiopathischem Parkinson bis hin zu PSP und LBD. Eine Differenzierung der Parkinsonsyndrome ist anhand dieser Werte jedoch nicht möglich. Insbesondere für die PSP und für die LBD scheint sich ein Zusammenhang abzuzeichnen, welcher allerdings in einer größeren Kohorte bestätigt werden sollte.

P 506

## Stellenwert der optischen Kohärenztomographie-Angiographie als Biomarker der Parkinson-Erkrankung

Pauline Plöttner<sup>1</sup>, Meike Kasten<sup>2,3</sup>, Mahdy Ranjbar<sup>4</sup>, Norbert Brüggemann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Parkinsonpatienten schildern im Krankheitsverlauf gehäuft visuelle Symptome wie reduzierte Farbwahrnehmung, Störungen des Kontrastsehens, passageres Verschwommensehen und gelegentlich Doppelbilder. Diese Symptome werden in der Regel erst nach mehrjährigem Verlauf apparent und somit klinisch relevant. Die genannten ophthalmologischen Symptome suggerieren eine Störung der visuellen Reizleitung auf makulärer Ebene.

**Ziele:** Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung unterschiedlicher Strukturen der Retina in Hinblick auf die Etablierung

eines potenziellen Biomarkers für Parkinson.

**Fragestellung:** Gibt es Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollpersonen bezüglich verschiedener retinaler Parameter wie der Größe der fovealen avaskulären Zone (FAZ), Netzhautdicke und makulärer sowie peripapillärer Nervenfaserschichtdicke? Können retinale Auffälligkeiten als Biomarker der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden und besteht ein Zusammenhang mit klinischen Zeichen wie dem motorischen Schweregrad und der Hyposmie bzw. etablierten Biomarkern wie der vergrößerten Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Hirnparenchymsonographie?

**Methoden:** In die Studie eingeschlossen wurden 29 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und 30 neurologisch gesunde Kontrollpersonen. Alle Probanden durchliefen eine Bildgebung der Retina mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) einschließlich OCT-Angiographie. Die Studienteilnehmer wurden klinisch hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Parkinsonzeichen evaluiert. Ergänzend erfolgte eine transkranielle Hirnparenchymsonographie zur Bestimmung des Ausmaßes der Substantia nigra Hyperechogenität.

**Ergebnisse:** Nach Qualitätsüberprüfung wurde das jeweils bestauswertende Auge von 22 Parkinsonpatienten (Alter  $66,1 \pm 7,7$  Jahre, Erkrankungsdauer  $9,2 \pm 6,1$  Jahre, 50 % weiblich, MDS-UPDRS-III  $20,1 \pm 9,6$  Punkte (ON)) und 26 Kontrollpersonen (Alter  $66,5$  Jahre  $\pm 9,2$  Jahre, 50 % weiblich) beurteilt.

Visus und Augeninnendruck waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Die gemittelte FAZ im superfiziellen Gefäßplexus war nicht unterschiedlich ( $0,55 \pm 0,13$  mm<sup>2</sup> vs.  $0,54 \pm 0,15$  mm<sup>2</sup> ( $P = 0,24$ )). Die Dicke der Makula in der Parkinsongruppe war mit  $286 \pm 21$  µm vergleichbar mit der bei den Kontrollen ( $282 \pm 46$  µm ( $P=0,38$ )). Die makuläre Ganglienzellschichtdicke zeigte hingegen Gruppenunterschiede und war bei den Parkinsonpatienten höher als bei Kontrollen ( $93,6 \pm 8,8$  µm vs.  $89,9 \pm 6,0$  µm ( $P = 0,039$ )). Die peripapilläre Nervenfaserschichtdicke betrug in der Parkinsongruppe  $102,6 \pm 14,2$  µm und in der Kontrollgruppe  $99,7 \pm 9,7$  µm ( $P = 0,19$ ). Es konnte zudem keine Korrelation zwischen den ophthalmologischen Variablen und MDS-UPDRS III, der Größe der Hyperechogenität der Substantia nigra und der Riechtest-Perzentile demonstriert werden.

**Schlussfolgerung:** Im Gegensatz zu früheren Arbeiten zeigte sich in unserer Studie keine Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone. Die größere makuläre Ganglienzellschichtdicke bei unseren Parkinsonpatienten stellt frühere Untersuchungen mit gegenläufigen Befunden in Frage. Es besteht kein offensichtlicher Zusammenhang mit anderen Biomarkern der Parkinsonerkrankung, so dass von unterschiedlichen Aspekten der Neurodegeneration auszugehen ist.

P 538

## Vergleichende Validierung verschiedener sensorbasierter Monitoringssysteme für motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Kevin Schaarschuch<sup>1</sup>, Felix Grässer<sup>2</sup>, Karol Kozak<sup>3</sup>, Thomas Menzel<sup>4</sup>, Gabriele Müller<sup>5</sup>, Stephan Odenwald<sup>6</sup>, Karen Otte<sup>7</sup>, George Rigas<sup>8</sup>, Björn Falkenburger<sup>1</sup>, Heinz Reichmann<sup>1</sup>, Kai Loewenbrück<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Technische Universität Dresden, Institut für biomedizinische Technik (IBMT), Dresden, Deutschland; <sup>3</sup>Universität Leipzig, Institut für angewandte Informatik, Leipzig, Deutschland; <sup>4</sup>Intecsoft GmbH und Co. KG, Dresden, Deutschland; <sup>5</sup>Technische Universität Dresden, Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Dresden, Deutschland; <sup>6</sup>Technische Universität Chemnitz, Professur für Sportgerätekunde, Chemnitz, Deutschland; <sup>7</sup>Motognosis GmbH, Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>PD Neurotechnology Ltd, London, United Kingdom

**Hintergrund:** Für Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium verbessert eine kontinuierliche Mitbetreuung durch Spezialisten mehrere Ergebnisgrößen, darunter die Lebensqualität und die Überlebenswahrscheinlichkeit (Willis et al. 2011; Cheng et al. 2007). Der Freistaat Sachsen ist als Folge des demographischen Wandels in besonderer Weise von steigenden Patientenzahlen betroffen. Zudem leben mehr als 50 % der Patienten im ländlichen Raum. Der gleichberechtigte und rechtzeitige Zugang zu einer Mitbehandlung durch Spezialisten stellt daher eine große Herausforderung dar. Versorgungsmedizinische Kennzahlen geben Hinweise auf den bereits heute deutlich eingeschränkten Zugang: 56 % aller Parkinsonpatienten am Universitätsklinikum Dresden werden als Notfall aufgenommen. Telemedizinische Lösungen inklusive sensorbasierter Monitoringstrategien, stellen eine Möglichkeit dar, sich dieser Herausforderung zu stellen (Achey et al. 2014).

**Ziele:** Mit dem Projekt TelePark soll eine regional zugeschnittene, ganzheitliche Telemedizin-Plattform für Parkinsonpa-

tienten mit Bedarf an spezialisierter Mitbehandlung entwickelt werden. Dabei werden neben einer intervallgesteuerten, kontinuierlichen Symptomerfassung auch kontinuierliche und strukturierte Interaktionsmöglichkeiten zwischen Arzt und Patienten bzw. den nächsten Angehörigen (Videotelemedizin, elektronischer Medikamentenplan, strukturierte Kontaktmöglichkeit für Patienten, Therapieempfehlungen), sowie eine krankheitsspezifische, elektronische Patientenmanagement-Plattform angestrebt.

Für das Symptommonitoring sollen neben validierten und etablierten Selbstauskunftsfragebögen verschiedene sensorbasierte Monitoringsysteme zum Einsatz kommen, zwei davon mit Zulassung als Medizinprodukt Klasse I-m: Motognosis Amsa® (infrarotbasierte 3D-Bewegungsanalyse), PD Monitor® (Bewegungsanalyse mit 5 Inertialsensormodulen), Gangsensori socke (2 Inertialsensormodule, Drucksensoren) und Smartphone (1 Inertialsensor). Diese verfolgen verschiedene technologische Strategien, liefern unterschiedliche Datenqualität und stellen eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung des Patienten dar. Durch eine der telemedizinischen Anwendung vorgeschaltete krankenhausbasierte Validierungsstudie sollen diese verschiedenen Strategien mit einer stationären Ganganalysematte (Zebri FDM®) und mit klinischen Untersuchungsverfahren validiert und gegeneinander verglichen werden.

#### **Fragestellung:**

(a) Vergleichende Validierung gegen untersucherbasierte Standardverfahren und ein stationäres technisches Messverfahren

(b) Vergleichende Evaluation der Nutzbarkeit und Nutzerzufriedenheit

**Methoden:** Probanden: (1) Stationäre Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom und Bedarf an spezialisierter Mitbehandlung, (2) Vergleichskohorte (matching für: Alter, Einschränkung Aktivitäten des täglichen Lebens) mit anderweitigen neurologischen Erkrankungen und motorischen Einschränkungen

Intervention: Alltagsmessung über drei Tage (Hauser-Diary Eigen- und Fremdbewertung, visuelle Analogskala nach Hauser et al. (2004) (Hauser, Deckers, and Leher 2004), Aktivitätstagebuch, Medikamenteneinnahme, Stürze), Levodopa-Test (nur Parkinsonpatienten), Apomorphin-Test (nur Parkinson-Patienten und bei klinischer Indikation), MDS-UPDRS III (6x), Timed-Up-and-Go (6x), Mini-Best-Test (6x), 10-Minutes-Walk-Test (6x), Freezing of Gait-Test nach Ziegler et al. (3x) (Ziegler et al. 2010) und nach Snijders et al. (3x) (Snijders et al. 2008), Erfassung von Nutzbarkeit und Nutzerzufriedenheit (strukturierte Einzel-Interviews, Fragebogen mit geschlossenen Fragen)

Endpunkte: Korrelation mit genannten klinischen Tests und Selbstauskunftsverfahren, Vergleich Messgenauigkeit untereinander und mit stationärem Standardverfahren, Vergleich Reliabilität der Messwiederholungen mit klinischen Verfahren und videobasierter Zweitauswertung, Korrekt-Klassifikationsrate für verschiedene klinisch relevante Klassifikatoren, Nutzbarkeit und Nutzerzufriedenheit

**Ergebnisse:** Im Rahmen des Kongresses werden Zwischenergebnisse der krankenhausbasierten Validierungsstudie präsentiert und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die häusliche, telemedizinische Anwendbarkeit diskutiert.

P 548

## **Versorgungssituation von Parkinson-Patienten in Ostsachsen: Bestandsaufnahme und Perspektiven**

Max Schlick<sup>1</sup>, Kai Loewenbrück<sup>1</sup>, Björn Falkenburger<sup>1</sup>, Hans-Jürgen Hempel<sup>2</sup>, Patricia Klein<sup>3</sup>, Edwin Luntz<sup>4</sup>, Jenny Tennigkeit<sup>1</sup>, Heinz Reichmann<sup>1</sup>, Jochen Schmitt<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Deutsche Parkinson Vereinigung e. V., Regionalgruppe Dresden, Dresden, Deutschland; <sup>3</sup>Sächsische Landesärztekammer, Dresden, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Dresden, Deutschland

**Hintergrund:** Parkinsonpatienten benötigen insbesondere in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien die kontinuierliche Mitversorgung durch Parkinsonspezialisten. Angesichts steigender Patientenzahlen besteht ohne Anpassung der Versorgungsstrukturen die Gefahr einer Versorgungskrise. Der Freistaat Sachsen als Bundesland mit der ältesten Bevölkerung und mit einem Anteil von über 50 % Patienten im ländlichen Raum ist hiervon in besonderer Weise betroffen. Verschiedene versorgungsmedizinische Kennzahlen, wie z. B. ein Anteil von 56 % Notfalleinweisungen an allen stationären Aufnahmen von Parkinsonpatienten am Universitätsklinikum Dresden, geben Hinweis auf einen schon jetzt deutlich

eingeschränkter Zugang zu rechtzeitiger spezialisierter Parkinsontherapie. Obwohl eine spezialistenbasierte Behandlung mit einer besseren Versorgungsqualität assoziiert ist (Cheng, Swarztrauber et al. 2007, Willis, Schootman et al. 2011), werden im ländlichen Raum in Ostsachsen bis zu 40 % der Parkinson-Patienten ausschließlich durch Hausärzte versorgt. Als Grundlage für die notwendigen Veränderungen der regionalen Versorgungslandschaft ist eine strukturierte Erfassung der Versorgungsqualität wichtig.

**Ziele:** Patientenbasierte Erfassung der regionalen Versorgungsqualität

**Methoden:** Patient reported experience measures (PREMs) können durch validierte quantitative Verfahren erfasst werden und ermöglichen die Erhebung zentraler Dimensionen der Versorgungsqualität aufgrund von Patientenbefragungen. Diese sind so aufgebaut, dass explizit nur Versorgungserfahrungen und nicht Versorgungszufriedenheit erfasst wird, da letztere divergent zur Versorgungsqualität sein kann.

Mit dem Patient-Centered Questionnaire for Parkinson's Disease (PCQ-PD) steht ein krankheitsspezifischer validierter Fragebogen zur Verfügung (van der Eijk, Faber et al. 2012). Dieser wurde durch Vor- und Rückübersetzung aus dem Niederländischen ins Deutsche übertragen, durch kognitive Einzelinterviews auf Verständlichkeit überprüft und um demographische und krankheitsbezogene Items erweitert.

Ergänzend zur quantitativen Erfassung wurde zusätzlich eine Fokusgruppe aus niedergelassenen Ärzten, Patienten und Angehörigen durchgeführt. Die Teilnehmer (n=17) wurden nach dem Prinzip der maximalen Kontrastierung nach vordefinierten demographischen und krankheitsbezogenen Parametern rekrutiert.

**Ergebnisse:** Aus den Rohdaten der qualitativen Erhebung lässt sich eine Bestätigung der angenommenen Problematik abschätzen. So wird insbesondere im ländlichen Raum ein erschwerter Therapiezugang berichtet. Die Ergebnisse der quantitativen Befragung und der Fokusgruppe werden im Rahmen des Kongresses präsentiert. Zudem soll die über den PCQ-PD erfasste Versorgungsqualität in Ostsachsen mit Ergebnissen aus den Niederlanden verglichen werden.

**Schlussfolgerungen:** PREMs und Fokusgruppen lassen sich einsetzen zur patientenbasierten Erfassung der Versorgungsqualität. Erste Ergebnisse geben Hinweise auf eine Verbesserungsnotwendigkeit der Versorgungsstrukturen.

P 606

## Strukturierte Patientenschulung für Parkinson-Patient\*innen – ein Konzeptentwurf

Carsten Eggers<sup>1</sup>, Björn Falkenburger<sup>2</sup>, Elke Kalbe<sup>3</sup>, Kai Loewenbrück<sup>2</sup>, Friedrich-Wilhelm Mehrhoff<sup>4</sup>, Lars Tönges<sup>5</sup>, Tobias Warnecke<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative

Erkrankungen Standort Dresden, Dresden, Deutschland; <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; <sup>4</sup>Deutsche Parkinson Vereinigung e. V. - Bundesverband -, Neuss, Deutschland; <sup>5</sup>Ruhr-Universität Bochum, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Aufgrund komplexer Therapiebedürfnisse und stark steigender Patientenzahlen wird der Etablierung von strukturierten, sektorenübergreifenden Behandlungskonzepten für Parkinsonpatient\*innen ein hoher Stellenwert beigemessen. Patient\*innen sollten dabei in einem partizipatorischen Ansatz eine aktive Rolle erhalten und wünschen dies auch (van der Eijk, Faber et al. 2011, van der Eijk, Nijhuis et al. 2013). Als Voraussetzung für die Wahrnehmung dieser Rolle wird eine einheitliche, strukturierte und ergebniskontrollierte Patientenschulung angesehen (Diabetes VersorgungsLeitlinie 2013).

Bei vergleichbaren chronischen Erkrankungen mit komplexen Therapiebedürfnissen und hoher Relevanz des Patientenselbstmanagements, wie z. B. Diabetes mellitus, wird eine solche Schulung als verpflichtender und effektiver Bestandteil einer strukturierten Behandlung angesehen und von den Kostenträgern vergütet (Diabetes VersorgungsLeitlinie 2013).

Trotz der grundsätzlich ähnlichen Ausgangslage bei der Parkinsonerkrankung gibt es kein Curriculum für eine strukturierte Patientenschulung in Deutschland. Einzelne internationale randomisiert kontrollierte Studien bisheriger Konzepte konnten Effekte auf Ergebnisgrößen wie Verbesserung der Stimmung, Abnahme psychosozialer Belastung und Zunahme



der Lebensqualität nachweisen (Montgomery Jr, Lieberman et al. 1994, Simons, Thompson et al. 2006, Macht, Gerlich et al. 2007, A'campo, Spliethoff-Kammaing et al. 2011).

**Ziele:** Entwicklung einer strukturierten Schulung für Parkinsonpatient\*innen nach dem Selbstmanagement-Ansatz.

**Methoden:** Folgendes sequentielles Vorgehen wird vorgeschlagen:

1. Strukturierte Bedarfsanalyse von Patienten, Angehörigen und professionellen Leistungserbringern (z. B. durch Fokusgruppen)
  2. Expertenbasiertes inhaltliches Konsensverfahren (z. B. durch Delphi-Prozess)
  3. Entwicklung eines Schulung-Curriculums
  4. Evaluation von Nutzerzentriertheit, Verständnis und Auswirkung auf klinische Ergebnisgrößen und Lebensqualität in kontrollierten Studien
  5. Zertifizierungs-Prozess und kontinuierliches Qualitätsmanagement
  6. Flächendeckende Implementierung durch zertifizierte Schulungspartner
- Dabei sollen innovative Verfahren der Informationsvermittlung (web- oder appbasiert, e-Learning) berücksichtigt werden.

**Ergebnisse:** Im Rahmen des Kongresses soll das weiterentwickelte Umsetzungskonzept vorgestellt werden. Ebenfalls ist es Ziel, die Ergebnisse einer ersten Fokusgruppe zur patientenzentrierten Bedarfsanalyse vorzustellen.

**Schlussfolgerungen:** Die Initiatoren sind überzeugt, dass eine strukturierte Patientenschulung einen integrierten Bestandteil von strukturierten, sektorenübergreifenden Behandlungskonzepten für Parkinsonpatienten darstellen sollte. Sie möchten mit Ihrer Initiative die Umsetzung dieses für andere chronische Erkrankungen etablierten Konzeptes auch für Parkinsonpatienten entsprechend der krankheitsübergreifend gültigen Qualitätskriterien ermöglichen.

## Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen I

P 95

### Impact of Lyso-phosphatidic Acid signaling on Schwann cell differentiation in Experimental Autoimmune Neuritis

Fabian Szepanowski<sup>1</sup>, Maximilian Winkelhausen<sup>1</sup>, Leon-Phillip Szepanowski<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Anne K. Mausberg<sup>1</sup>, Mark Stettner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Background:** Lyso-phosphatidic acid (LPA) is a pleiotropic lipid messenger that addresses at least six specific G-protein coupled receptors. While LPA receptor signaling has been demonstrated to be critically important for normal embryonic development, in adults LPA has been implicated in a variety of pathophysiological processes. Most notable among these may be its role as an inflammatory mediator and its presumed contribution to neuropathic pain and demyelination. Accumulating evidence points to a significant involvement of LPA in the regulation of immune functions as well as Schwann cell physiology, with potential relevance for the pathophysiology of peripheral neuroinflammation. However, while the clinical efficacy of specific LPA receptor antagonists is currently being investigated in autoimmune diseases such as systemic sclerosis, the role of LPA signaling in inflammatory neuropathies has remained completely undefined.

**Aims:** Determine the efficacy of a selective LPA receptor antagonist in EAN.

**Questions:** We have recently demonstrated that LPA is required for Schwann cell dedifferentiation and activation following mechanical nerve injury. Given the broad expression of LPA receptors on both Schwann cells and cells of the innate and adaptive immune system, we hypothesized that inhibition of LPA signaling may ameliorate the course of disease in experimental autoimmune neuritis.

**Methods:** Lewis rats received an orally available LPA receptor antagonist named AM095, specifically targeting the LPA1 receptor subtype. AM095 was administered via a therapeutic treatment regime, starting with first clinical signs approximately 10 days post-immunization.

**Results:** Lewis rats treated with AM095 displayed a significant improvement in clinical scores, most notably during the remission phase. Furthermore, immunohistochemical analysis of sciatic nerves revealed a reduction in the number of Schwann cells expressing the dedifferentiation marker Sox2.

**Conclusion:** These findings suggest that interference with LPA1 signaling might constitute a novel therapeutic target for the treatment of inflammatory neuropathies, potentially affecting regenerative responses in the peripheral nerve by modulating Schwann cell differentiation.

P 102

### Establishment of primary rat DRG neuron / human Schwann cell co-cultures as in vitro model to assess demyelinating properties of patient-derived cells and serum factors

Leon-Phillip Szepanowski<sup>1</sup>, Anne K. Mausberg<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Fabian Szepanowski<sup>1</sup>, Mark Stettner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Background:** In the ever evolving field of inflammatory neuropathies, new tools for elucidating the underlying pathomechanisms of these diseases are urgently required. These tools include cell cultures closely resembling the actual human organism. Unfortunately, human neurons are a scarce resource and induced pluripotent stem cell derived neurons require extensive maintenance. However, recent research indicates that iPSC-sensory neurons of human origin and rat Schwann cells are able to interact and capable of forming a functioning unit. These co-cultures expressed typical markers of proper myelination and no morphological alterations were detectable. Based on these findings, the association of purified rat neurons and primary human Schwann cells might result in an easy-to-use cell culture model to study demyelinating factors derived from neuropathy patients.

**Aims:** Establish rodent neuron / human Schwann cell co-cultures.

**Questions:** To track the interaction of patient-derived cells and serum factors with myelinating Schwann cells in a tightly controlled in vitro system.

**Methods:** Our approach utilizes dorsal root ganglia sensory neurons extracted from E15 Lewis rat embryos, purified by immunopanning and subsequent elimination of remaining glial cells by antimetabolic agents. After a week of neurite sprouting, primary Schwann cells of human origin are seeded onto the neurons and allowed a period of alignment, after which myelination is initiated. A variety of Schwann cell-differentiating compounds will be tested for optimized myelination capacity. The resulting myelinated co-cultures are then analyzed for the number of formed internodes and different markers of orderly myelination.

**Results:** Preliminary findings suggest that human Schwann cells are capable of proper alignment and forming internodes, pointing to a functional interaction with rat DRG neurons.

**Conclusions:** This co-culture model might be especially suitable to gain deeper insight into the molecular and cellular mechanisms of myelin destruction as observed in immune-mediated demyelinating neuropathies. Serum and immune cells extracted from patients suffering from this heterogeneous group of diseases could be applied to this culture system in order to detect and further analyze destructive factors and their impact on Schwann cell physiology and myelin integrity.

P 103

## Distribution of Natural Killer cells in the peripheral nerve in Experimental Autoimmune Neuritis

Bernice Walter<sup>1</sup>, Anne K. Mausberg<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Fabian Szezanowski<sup>1</sup>, Mark Stettner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Background:** The Guillain-Barré-Syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) are autoimmune-mediated diseases of the peripheral nervous system, characterized by the infiltration of various subsets of innate and adaptive immune cells, propagating demyelination and/or axonal damage and finally leading to disability. Natural Killer (NK) cells are part of the innate immune system and play an important role in the initial defense against viral pathogens as well as tumor cells. However, NK cells also have important regulatory functions and may be involved in several autoimmune diseases, although their role as positive or negative regulators of autoimmunity has remained controversial and may substantially differ between disease models.

**Aims:** Determine the kinetics of NK cell infiltration into the peripheral nerve in experimental autoimmune neuritis.

**Question:** The contribution of NK cells to inflammatory neuropathies is largely unknown. This prompted us to investigate the time course of NK cell infiltration into the peripheral nervous system in experimental autoimmune neuritis.

**Methods:** Sciatic nerve samples are taken from Lewis rats at three different stages of disease: onset of disease with first clinical signs, peak of disease and the remission phase. Antibodies against markers such as CD56, NKG2D and CD335 will be used to identify NK cells via immunohistochemistry. CD3 staining will be performed to distinguish NK cells from T-lymphocytes and NKT cells.

**Results:** Our preliminary findings indicate that NK cells may infiltrate the peripheral nerve in experimental autoimmune neuritis. NK cells were clearly identified via the detection of specific markers and distinguishable from T cells and NKT cells.

**Conclusions:** A better understanding of the kinetics and distribution of NK cell infiltration might set the basis for future investigations aiming to decipher potentially beneficial regulatory or detrimental effector functions of NK cells in inflammatory neuropathies.

P 175

**Anti-Contactin-1- und Anti-Caspr-1-Autoantikörper bei akuten Immunneuropathien**

Luise Appeltshauser<sup>1</sup>, Anna-Michelle Brunder<sup>1</sup>, Annika Heinius<sup>2</sup>, Peter Körtvelyessy<sup>2</sup>, Carmen Villmann<sup>4</sup>,  
Claudia Sommer<sup>1</sup>, Frank Leyboldt<sup>2</sup>, Kathrin Doppler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Institut für klinische Neurobiologie, Würzburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Neuropathie mit Autoantikörpern gegen paranodale Proteine zeichnet sich durch einen typischen klinischen Phänotyp mit subakutem Beginn und Übergang in eine chronische Neuropathie aus. Histopathologisch kann eine Architekturstörung am Schnürring nachgewiesen werden, die auf anti-paranodale Autoantikörper zurückgeführt wird. In den letzten Jahren wurden besonders Neurofascin-155- und Contactin-1-IgG4- Autoantikörper bei chronischen Immunneuropathien beschrieben und deren Pathogenität im Tiermodell bestätigt. Die Subklassenzusammensetzung anti-paranodaler Autoantikörper in der Akutphase der Erkrankung sowie serologische Unterschiede zwischen akuter und chronischer Phase sind bisher allerdings unklar.

**Ziele und Fragestellung:** Ziel der Studie war die Bestimmung von anti-paranodalen Autoantikörpern gegen Caspr-1 und Contactin-1 in einer großen Kohorte von Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Mittels Verlaufsseren sollte intraindividuell analysiert werden, ob sich Subklassen- und Antikörperzusammensetzung zwischen akuter Phase und Follow-Up unterscheiden und ob Korrelationen zum klinischen Befund bestehen.

**Methoden:** Seren einer Kohorte von 144 Patienten mit der Diagnose GBS nach Brighton-Kriterien bei Einschluss und 60 Kontrollen aus den Universitätskliniken Kiel, Magdeburg und Würzburg wurden mittels Immunfluoreszenzfärbungen an murinen Zupfnerven des N. ischiadicus und Anti-Contactin-1-ELISA auf anti-paranodale Autoantikörper gescreent. Durch Immunfluoreszenzfärbungen an Contactin-1- oder Caspr-1-transfizierten HEK293-Zellen und Präinkubationsversuche wurden die Autoantikörper bestätigt. Subklassen- und Titerbestimmung wurden mittels spezifischen Sekundärantikörpern bzw. Verdünnungsreihen durchgeführt. Verlaufsseren wurden auf die gleiche Weise untersucht. Klinische Daten wurden retrospektiv erhoben.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigten sechs GBS-Patienten, aber keine der Kontrollen eine paranodal-axonale Färbung an den Zupfnerven als Hinweis auf anti-paranodale Autoantikörper. Bei zwei Patienten konnten Anti-Contactin-1-IgG, bei einem Patienten Anti-Caspr-1-IgG und bei zwei Patienten sowohl Anti-Contactin-1 als auch Anti-Caspr-1-IgG nachgewiesen werden (siehe Tabelle 1).

In der Phase des akuten Beginns lagen Autoantikörper der IgG-Subklassen IgG2, IgG3 und IgG4 vor. Von drei Patienten wurden Verlaufsseren untersucht. Bei Patient 1 verschwanden die Autoantikörper parallel zu einer klinischen Vollremission. Bei Patient 2 zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der Autoantikörperlast zeitgleich zur klinischen Besserung. Bei Patient 3 änderte sich die Zusammensetzung der Autoantikörper und Subklasse in der chronischen Erkrankungsphase (Verschwinden der Anti-Contactin-IgG3-Antikörper).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Autoantikörper in der Akutphase	Anti-Contactin-1 Anti-Caspr-1	Anti-Contactin-1	Anti-Contactin-1 Anti-Caspr-1	Anti-Contactin-1	Anti-Caspr-1
Autoantikörper im Verlauf	keine	Anti-Contactin (niedrig-titrig)	Anti-Caspr	keine Daten	keine Daten
Klinischer Verlauf	Vollremission	Vollremission	Chronifizierung	Chronifizierung	Chronifizierung

Tabelle 1 Autoantikörpernachweis und Verlauf bei Patienten mit anti-paranodalen Autoantikörpern

**Schlussfolgerungen:** Autoantikörper gegen paranodale Proteine können nicht nur bei chronischem, sondern auch bei einem monophasischem Verlauf einer Immuneuropathie auftreten. Die Korrelation des Autoantikörpernachweises zur klinischen Symptomatik untermauert die Pathogenität der Autoantikörper. Anti-paranodale Autoantikörper können in der Akutphase der Erkrankung gegen mehrere, strukturell unterschiedliche Zielproteine gleichzeitig gerichtet sein und in verschiedenen IgG-Subklassen vorliegen. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob mehrere gesonderte Antikörper parallel vorliegen oder die Autoantikörper unspezifisch mehrere Zielproteine am Schnürring gleichzeitig erkennen. Der Verlauf bei Patient 3 legt die Hypothese einer Affinitätsreifung nahe oder die eines Subklassenwechsels mit Verlust der IgG3-Autoantikörper, was möglicherweise die Chronifizierung der Erkrankung bedingt. Screening großer Kohorten von GBS-Patienten auf anti-paranodale Autoantikörper ist sinnvoll, um diese Fragestellungen prospektiv zu untersuchen.

P 198

### **Charakterisierung klinischer Phänotypen der Neurofascin-Paranodopathie in Assoziation mit unterschiedlichen Subklassen und Epitopen – Pan-Neurofascin-IgG3 im Vergleich zu Neurofascin-155-IgG4**

Helena Stengel<sup>1</sup>, Atay Vural<sup>2,3</sup>, Anna-Michelle Brunder<sup>1</sup>, Annika Heinius<sup>4</sup>, Luise Appeltshäuser<sup>1</sup>, Bianca Fiebig<sup>1</sup>, Florian Giese<sup>5</sup>, Christian Dresel<sup>6</sup>, Aikaterini Papagianni<sup>1</sup>, Frank Birklein<sup>6</sup>, Joachim Weis<sup>7</sup>, Tessa Huchtemann<sup>8</sup>, Christian Schmidt<sup>9</sup>, Peter Körtvelyessy<sup>8,10</sup>, Carmen Villmann<sup>11</sup>, Edgar Meinel<sup>2</sup>, Claudia Sommer<sup>1</sup>, Frank Leyboldt<sup>4,12</sup>, Kathrin Doppler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; <sup>2</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland; <sup>3</sup>Koç University, Research Center for Translational Medicine, Istanbul, Turkey; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Klinische Chemie, Abteilung Neuroimmunologie, Kiel/Lübeck, Deutschland; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Halle, Neurologische Klinik, Halle, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; <sup>7</sup>Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland; <sup>8</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>9</sup>Otto-von-Guericke Universität, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>10</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg, Deutschland; <sup>11</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Klinische Neurobiologie, Würzburg, Deutschland; <sup>12</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Antikörper gegen Strukturproteine des Ranvierschen Schnürringes sind als seltene Ursache entzündlicher Polyneuropathien beschrieben. Bisher konzentrierte sich die Literatur überwiegend auf die paranodalen Neurofascin-155-Autoantikörper der Subklasse IgG4, die mit subakutem Beginn, Tremor und schwerer motorischer Beteiligung ein relativ einheitliches klinisches Bild zeigen. Nur vereinzelt wurden auch Fälle mit Antikörpern gegen die nodalen Isoformen Neurofascin-186 sowie Neurofascin-140 beschrieben. Inwieweit die Subklasse der Neurofascin-Autoantikörper sowie das Bindungsepitop am Zielprotein Einfluss auf die klinische Symptomatik haben, ist bisher unklar.

**Ziele / Fragestellung:** Unser Ziel war es zu untersuchen, ob eine bestimmte Subklasse der Neurofascin-IgG-Autoantikörper sowie Isoform und Epitop des Zielproteins mit einer spezifischen klinischen Symptomatik assoziiert sind.

**Methoden:** Wir untersuchten Patientenseren aus einem Kollektiv von 178 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom, 102 Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie, 207 Patienten mit anderen Polyneuropathien sowie 182 Patienten mit uns unbekannter Diagnose, deren Seren zur diagnostischen Testung auf (para) nodale Autoantikörper eingesandt wurden.

Das Screening auf (para)nodale Antikörper erfolgte durch immunhistochemische Bindungsversuche an Zupfnervpräparaten des murinen N. ischiadicus. Mittels eines ELISA erfolgte eine Untersuchung aller Seren auf Neurofascin-155-Autoantikörper. Bei auffälliger Bindung an den Zupfnerven wurden auch die Isoformen Neurofascin-186 sowie Neurofascin-140 im ELISA getestet. Die Titer und Subklassen der Autoantikörper wurden ebenfalls mittels ELISA bestimmt. Zusätzlich wurden Komplementbindungssassays durchgeführt. Die Epitopcharakterisierung erfolgte durch Durchflusssytmetrie an mit Serum inkubierten Zellen, die zuvor mit trunkierten Neurofascin-Mutanten transfiziert wurden.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse der Experimente sowie das klinische Bild der fünf Patienten mit Neurofascin-Autoantikörpern sind hier tabellarisch zusammengefasst dargestellt:

<b>Laborbefunde</b>	<b>Patient-1</b>	<b>Patient-2</b>	<b>Patient-3 (†)</b>	<b>Patient-4</b>	<b>Patient-5</b>
<i>Neurofascin-Isoformen</i>	NF-155	NF-155	Pan-NF (155/186/140)	Pan-NF (155/186/140)	Pan-NF (155/186/140)
<i>Subklasse</i>	IgG4	IgG4/IgG2	IgG3	IgG3	IgG3
<i>Epitop</i>	Fn3Fn4	Fn3Fn4	6lg>Fn3	6lg>>Fn3	6lg
<i>Komplement-aktivierung</i>	/	C1q-Bindung	C1q- Bindung	C1q- Bindung	/
<b>Klinische</b>					
<b>Symptomatik</b>					
<i>Motorische Symptome</i>	milde distale Paresen	distal betonte Paresen	Tetraplegie	Tetraplegie	nahezu Tetraplegie
<i>Hirnnervenbeteiligung</i>	/	/	Locked-in-Symptomatik	Locked-in-Symptomatik	Dysphagie
<i>Beatmungspflichtigkeit</i>	/	/	beatmungspflichtig	beatmungspflichtig	/
<i>Ataxie und Tremor</i>	ausgeprägter Tremor, Stand- und Gangataxie	Tremor, Stand- und Gangataxie	/	Gangataxie zu Beginn	/

Patient 1 und 2 sind junge Männer, die das typische Bild der bereits häufig beschriebenen NF-155-IgG4 Paranodopathie mit motorischer Polyneuropathie und Tremor zeigen, als Epitop identifizierten wir das NF-155 spezifische Fn3Fn4.

Bei den Patienten 3,4 und 5 mit den Pan-Neurofascin-IgG3-Autoantikörpern zeigte sich hingegen eine deutlich schwerere Symptomatik mit Tetraplegie und einer ausgeprägten Hirnnervenbeteiligung, bei zwei der Patienten sogar eine Locked-in-Symptomatik und auch eine Beatmungspflichtigkeit über mehrere Monate. Die Antikörper aller drei Patienten binden an die 6lg-Domäne, welche Bestandteil aller drei Neurofascin-Isoformen ist und zwei der Patienten binden zusätzlich an das Neurofascin-155-spezifische Epitop Fn3.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit Pan-Neurofascin-IgG3 Antikörpern eine spezielle Untergruppe der Paranodopathien mit schwerer klinischer Symptomatik darstellen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen und um zu klären, ob die verschiedenen Subklassen und Epitope auf unterschiedliche Weise pathogen wirken, sodass sie zu einer spezifischen Symptomatik führen. Ein relevanter Faktor könnte hierbei das Komplementsystem sein, da IgG3 im Gegensatz zu IgG4 komplementaktivierend und somit proinflammatorisch wirkt.

P 284

#### **Carfilzomib ameliorates chronic neuritis in ICAM-deficient NOD mice**

Anne K. Mausberg<sup>1</sup>, Fabian Szepanowski<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Mark Stettner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

**Background:** Chronic inflammatory neuropathies are still a therapeutic challenge. Glucocorticoids, plasma exchange and intravenous immunoglobulins constitute established treatment options in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), but do not benefit all patients. Increasing evidence suggests that the introduction of novel agents in multiple myeloma therapies may also extend therapeutic options for autoimmune diseases. Carfilzomib is an immunoproteasome inhibitor reducing the number of plasma cells.

**Objectives:** Targeting plasma cells as treatment option in chronic inflammatory neuropathies.

**Questions:** To investigate the therapeutic potential of the immunoproteasome inhibitor carfilzomib in chronic inflammatory neuropathies.

**Methods:** To test carfilzomib in an established chronic neuritis animal model of human CIDP, we treated ICAM-deficient NOD mice with carfilzomib. The deficiency of ICAM in non-obese diabetic (NOD) mice protects them from developing diabetes but shifts the autoimmune response towards the peripheral nervous system. Treatment was initiated after onset of clinical signs twice a week with carfilzomib and disease progression was compared to placebo-treated affected ICAM-deficient NOD mice. Clinical signs of disease were monitored during treatment period of 12 weeks.

**Results:** Compared to placebo-treated controls, carfilzomib administration affected the course of the disease. While continuous disease deterioration was observed in control mice, we could observe a reduced disease progression in carfilzomib treated mice. Clinical signs of paresis and ataxia were reduced. Further experiments will demonstrate to what extent infiltrating immune cell composition in the peripheral nervous system is altered in carfilzomib-treated mice.

**Conclusions:** These findings suggest that targeting the immunoproteasome might constitute novel therapeutic option in chronic inflammatory neuropathies. Furthermore, our data strengthen the important role of B cells and antibodies in chronic inflammatory neuropathies.

P 327

## **Einfluss von Oxaliplatin auf Satellitengliazellen und deren Interaktion mit sensorischen Neuronen des Spinalganglions**

Linda-Isabell Schmitt<sup>1</sup>, Markus Leo<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Platin-haltige Chemotherapeutika wie Oxaliplatin spielen auch heute noch eine wichtige Rolle in der Behandlung verschiedenster Krebserkrankungen. Neben ihrer hohen Wirksamkeit in der Therapie dieser Tumore führt Oxaliplatin häufig zu schweren neurotoxischen Nebenwirkungen, wie einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN). Die Mechanismen der Entstehung CIPN sind bis heute nicht vollständig verstanden. In der Literatur wird jedoch eine Vielzahl potentieller Mechanismen diskutiert. Neben einer beschriebenen toxischen Schädigung sensorischer Neuronen des Spinalganglions (DRG) mehren sich Hinweise einer zusätzlichen Schädigung von Gliazellen wie die Satellitengliazellen (SGC) oder Schwann-Zellen (SC). Insbesondere den SGCs könnte bei der Entstehung von CIPN eine besondere Rolle zukommen, da diese die sensorischen Neuronen ummanteln und somit in direktem Kontakt mit diesen stehen.

**Ziele:** Ziel dieses Projekts war es die Wirkung von Oxaliplatin auf das Überleben und die Funktion von SGCs und der daraus resultierenden Interaktion mit den sensorischen Neuronen des DRGs zu untersuchen.

**Fragestellung:** Führt die Exposition mit Oxaliplatin zu einer Aktivierung isolierter SGCs sowie zur Entstehung von oxidativen Stress? Hat Oxaliplatin Einfluss auf die Proliferation von SGCs bzw. führt die Exposition mit Oxaliplatin zur Apoptose dieser Zellen? Kommt es durch die Oxaliplatin-Exposition zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und haben diese einen Einfluss auf die Funktion von sensorischen Neuronen?

**Methoden:** Im Rahmen dieses Projekts wurden immunocytochemische Färbungen (ICC) und Western Blot Analysen von isolierten SGCs bzw. isolierten sensorischen Neuronen aus DRGs der Ratte (Wistar, 3 Wo.) durchgeführt. Ferner wurden Calcium-Imaging und Patch-Clamp Messungen an diesen Zellen vorgenommen.

**Ergebnisse:** Mit Hilfe von ICC und Western Blot Analysen konnte eine signifikante Aktivierung von SGCs nach Oxaliplatin-Exposition nachgewiesen werden. Auch zeigte sich eine verstärkte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies als Ausdruck oxidativen Stresses. Eine Aktivierung des pro-apoptotischen Proteins Caspase-3 konnte in SGCs nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich ein Einfluss auf die Proliferationsaktivität dieser Zellen. Ferner konnte die Freisetzung pro-inflammatorischer Cytokine aus SGCs nach Oxaliplatin-Exposition nachgewiesen werden. Die Freisetzung glialer Faktoren führte zur Modulation der elektrischen Funktionalität isolierter sensorischer Neurone.

**Schlussfolgerungen:** Die in dieser Studie gewonnenen Daten legen einen direkten Einfluss von Oxaliplatin auf Satellitengliazellen des Spinalganglions nahe. Ferner deuten diese auf die Bedeutung der Glia-Neuron-Interaktion innerhalb des Spinalganglions in der Genese schmerzhafter Polyneuropathien nach chemotherapeutischer Behandlung hin. Somit könnten Satellitengliazellen neben den sensorischen Neuronen ein weiteres therapeutisches Ziel bei der Behandlung oder Verhinderung von Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien darstellen.

P 373

## Beidseitige Armplexusneuritis im Rahmen einer Hepatitis-E-Infektion

Henrike Meyer-Borstel<sup>1</sup>, Malte Apel<sup>1</sup>, Jochen Wedemeyer<sup>2</sup>, Katharina Hein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KRH Klinikum Agnes Karll, Neurologie, Laatzen, Deutschland; <sup>2</sup>KRH Klinikum Robert Koch, Gastroenterologie, Gehrden, Deutschland

Ein 57-jähriger Patient befand sich in einer stationären internistischen Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus, nachdem es nach einer intramuskulären Gripeschutzimpfung in den linken Oberarm in der darauffolgenden Nacht zu heftigsten Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle gekommen war, die sich am Folgetag auf den rechten Oberarm verlagerten. Wenige Tage später entwickelte er ein Taubheitsgefühl in beiden Händen und eine Schwäche im rechten Arm. Labordiagnostisch fielen deutlich erhöhte Leberwerte auf, die im weiteren Verlauf bei Nachweis von Anti-HEV IgG und IgM zu der Diagnose einer akuten Hepatitis E führten. Anamnestisch ließ sich vom Pat. während einesurlaubes auf den Balearen der Genuss von rohem Schweinemett als mögliche Infektionsquelle rekonstruieren.

Bei einer Vorstellung in unserer Ambulanz eine Woche später wies der Patient Paresen im Bereich der rechten als auch der linken oberen Extremität auf sowie begleitende Sensibilitätsstörungen. Elektroneurographisch konnte passend hierzu eine Armplexusneuritis bds. belegt werden. Bei weiterhin bestehenden funktionell relevanten Einschränkungen erfolgte eine intravenöse Immunglobulintherapie.

In Anbetracht des klinischen Phänotyps mit Beidseitigkeit der Polyneuritis sehen wir einen kausalen Zusammenhang mit der akuten Hepatitis E Infektion des Patienten. Differenzialdiagnostisch ist jedoch auch die vorausgehende Gripeschutzimpfung als Trigger denkbar.

Es stellt sich die Frage, ob die diagnostische Abklärung einer neuralgischen Amyotrophie ein Screening auf Hepatitis E beinhalten sollte, und die Aufgabe, mittels Studien zu klären, von welcher spezifischen Therapie die meist schlecht reversiblen Ausfälle der HEV-bedingten neuralgischen Amyotrophien profitieren könnten.

P 426

## Kontakt-Hitze-evozierte Potenziale: die neue Alternative für Laser-evozierte Potenziale?

Alexandra Cristina Muntean<sup>1</sup>, Sophie-Charlotte Fabig<sup>1</sup>, Dilara Kersebaum<sup>1</sup>, Julia Forstenpointner<sup>1</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>, Philipp Hüllemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Sektion für neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Laser-evozierte-Potenziale (LEP) sind eine etablierte Methode, um schmerzleitende Fasern objektiv zu messen und deren zentrale Schmerzverarbeitung zu untersuchen. Wiederholte LEP-Stimuli führen bei gesunden Probanden zu einer Habituation auf zentraler Ebene, was sich in einem Abfall der LEP-Amplitude zeigt. Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen (z. B. schmerzhafte Radikulopathie) ist keine physiologische Habituation nachweisbar. Dies macht das LEP-Habituationsparadigma zu einer interessanten diagnostischen Möglichkeit. Neuere Studien propagieren Kontakt-Hitze-evozierte-Potenziale (CHEPs) als gute Alternative zu den LEP, um die Integrität der Schmerzfasern zu prüfen. Beide Stimulationsarten (LEP und CHEPs) werden über schnelleitende A-Delta und auch C-Fasern zum Tractus spinothalamicus geleitet.

**Ziele:** Ziele dieser methodischen Studie sind 1) ein zeitsparendes Protokoll Messung der zentralen Schmerzverarbeitung zu etablieren und 2) CHEPs und LEP miteinander zu vergleichen.

**Fragestellung:** Die zu untersuchenden Fragestellungen sind, ob 1) mittels moderner CHEPs-Geräte den LEP vergleichbare EPs erfasst werden können und 2) das Habituationsparadigma durch Reduktion des Interstimulus Intervalls (ISI) auf 5-7 s (im Vergleich zu 8-12 s) beschleunigt werden kann.

**Methoden:** Für die Studie wurden 20 gesunde Probanden im Alter von 20-31 in randomisierter Abfolge mittels LEP (Deka Smart Stimuli 1340) oder CHEPs (TCS II, QST.Lab Stasbourg, Frankreich) an zwei unterschiedlichen Terminen untersucht. Die EEG-Elektroden-Anordnung war für beide Testmethoden gleich (Cz, Pz, C3, C4, T3, T4, CP5, CP6 nach dem 10-20-System).



tem gegen verlinkte Ohrläppchen als Referenz, EOG zur Artefaktdetektion, Erdungselektrode). Die Probanden wurden gebeten einen Punkt zu fixieren, nicht zu blinzeln und nach jedem Hinweiston (2s nach Stimulus) ein Schmerzrating anzugeben (0 = gar kein Schmerz, 10 = schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann). Es wurden jeweils 100 Reize mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 5-7s appliziert.

Die beiden Verfahren wurden anschließend hinsichtlich Latenzen und Amplituden untereinander verglichen sowie mit einer Gruppe von 20 altersgleichen Probanden, welche das LEP-Habituationsparadigma mit 100 Reizen und einem ISI von 8-12 s erhielten.

**Ergebnisse:** Unsere Ergebnisse zeigen signifikant höhere N2P2 Amplituden der CHEPs im Vergleich zu den LEPs, während die CHEPs Latenzen signifikant länger waren. Im Vergleich zur Gruppe mit einem ISI von 8-12 Sekunden, trat die LEP-Habituation mit einer ISI 5-7 s deutlich früher ein: 3,2 Minuten (ISI 5-7) vs. 10,7 min (ISI 8-12).

In der CHEPs-Bedingung war die maximale Habituation nach 6,5 Minuten erreicht. Nach den angegebenen Zeitpunkten war keine signifikante Amplitudenreduktion mehr nachweisbar. Die physiologische LEP-Amplitudenreduktion bei einem ISI von 5-7 s betrug 29 %, bei einem ISI von 8-12 s 40 %; die CHEPs-Amplitudenreduktion bei einem ISI von 5-7s 48,8 %.

**Schlussfolgerungen:** Durch das verkürzte Interstimulationsintervall tritt die LEP-Habituation deutlich früher auf. So dass auf Basis dieser Daten ein zeitsparendes LEP-Habituations-Protokoll entwickelt werden kann. Moderne Hitze-Stimulatoren mit Temperaturrampen von 300°/s stellen eine vielversprechende Alternative zu den LEPs dar. Die „rapid“ CHEPs weisen eine noch bessere Signal-to-Noise-Ratio auf und können ebenso für die Testung zentraler Schmerzverarbeitung eingesetzt werden. Folgestudien müssen die Gleichwertigkeit der Verfahren bei Patienten zeigen.

P 485

## Fallbericht eines Patienten mit dem Nachweis von anti-Flotillin-1/2-Antikörpern bei einer sensomotorischen demyelinisierenden Polyneuropathie

Costin Buleu<sup>1</sup>, Sabrina Zechel<sup>2</sup>, Ramy Abdelnaby<sup>1</sup>, Karsten Schmidt<sup>1</sup>, Kathrin Borowski<sup>3</sup>, Jana Zschüntzsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Klinisch-Immunologisches Labor Prof. Dr. med. Stöcker, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Immunvermittelte Polyneuropathien (PNP) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, zu denen u. a. die chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP (CIDP) zählt. In ca. 10 % der CIDP-Fälle können Autoantikörper (AK) gegen Antigene der peripheren Nerven nachgewiesen werden.

**Ziele:** Wir berichten über einen 68-jährigen Patienten, der sich zur Abklärung einer progredienten afferenten Ataxie, distal-symmetrischen Hypästhesie und Pallhypästhesie, Areflexie und proximalen Paresen vorstellte.

**Methoden und Ergebnisse:** Die elektrophysiologische Diagnostik ergab eine sensomotorische PNP mit Nachweis von pathologischer Spontanaktivität und Zeichen chronisch-neurogener Muskelschädigung. Im Liquor zeigten sich eine Eiweißerhöhung (629 mg/l) und positive oligoklonale Banden ohne Zellzahlerhöhung. Sonographisch wurden vergrößerte Nervenquerschnittsflächen der Wurzel C6 und des N. medianus nachgewiesen. Eine Suralisbiopsie zeigte eine ausgeprägte perivaskuläre Entzündung, den Verlust bemerkt Nervenfasern und Zeichen einer De- und Remyelinisierung. Die Profiluntersuchung 60 verschiedener anti-neuraler Autoantikörper ergab einen hochtitrigen Wert für Antikörper gegen den Flotillin-1-2-Komplex (1:3.200), darüber hinaus einen leicht erhöhten IgM-Spiegel von 4,06 g/l (Normalwert: 0,22-2,93 g/l). Unter einer Therapie mit intravenösen Immunglobulinen kam es zu einer Besserung der Beschwerden. Flotilline (Flotillin-1 und -2) sind homologe und hoch-konservierte Proteine, die mit Lipid-Mikrodomänen (sog. „Membrane rafts“) assoziiert sind. Flotillin-1 wurde in der äußeren Membran von Schwannzellen nachgewiesen. Seine Verminderung führt zu einer Dysorganisation des filamentösen Aktins (F-Aktin) in sogenannten Schmidt-Lantermann Einkerbungen. Inwieweit die nachgewiesene Myelin-Instabilität durch die Beteiligung des Proteins an Aktin-abhängigen Zellfunktionen die Adhäsionskapazität beeinträchtigt, wäre zu überprüfen.

**Schlussfolgerungen:** Es ist möglich, dass bei diesem Patienten ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen der PNP und dem Auftreten der Autoantikörper gegen den Flotillin-1-2-Komplex besteht. Bisher wurden diese Autoantikörper nur sporadisch beschrieben, unter anderem bei einem Fall mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose.

P 516

## Contactin-1- und LGI-1-Antikörper-positive schmerzhafte Polyradikuloneuritis mit perakutem Beginn bei generalisierter IgG4-Lymphadenopathie

Ümmügülüm Koc<sup>1</sup>, Thomas Grüter<sup>1</sup>, Christoph Schroeder<sup>1</sup>, Anna Lena Fisse<sup>1</sup>, Iris Tischoff<sup>2</sup>, Carsten Saft<sup>1</sup>, Gisa Ellrichmann<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoilii<sup>1</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Ilya Ayzenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Bergmannsheil Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Pathologie, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Seit den 2010er Jahren sind Fälle von Antikörper-assoziierten Neuroradikulopathien beschrieben, die sich gegen paranodale/juxtapanodale/nodale Strukturen von peripheren Nerven richten. Eine Form von Neuroradikulopathien weist Antikörper gegen das paranodal gelegene Contactin 1 auf – insbesondere liegt der Subtyp IgG1 und IgG4 vor. Ein schmerzhafter akuter Krankheitsbeginn, eine zytoalbuminäre Assoziation im Liquorbefund sowie ein mangelhaftes Ansprechen auf IVIg-Therapie scheinen charakteristisch. Eine andere Form zeigt Anti-LGI1 Antikörper. Diese, vorwiegend zur IgG4 Klasse zählend, sind assoziiert mit limbischen Enzephalitiden und Neuromyotonie. Der positive Nachweis von Anti-Contactin1 und Anti-LGI1 bei einem Patienten mit schmerzhafter Neuroradikulopathie und Neuromyotonie mit positivem Ansprechen auf Kortisontherapie ist bisher nicht beschrieben.

**Ziele:** Positiver Therapieeffekt von Cortison bei gleichzeitigem Nachweis von Anti-Contactin1 und Anti-LGI1 bei einem 57-jährigen Patienten mit schmerzhafter Autoimmunneuroradikulopathie mit GBS-ähnlicher Erstmanifestation, rasch progredienter hochgradiger Tetraparese unter IVIg-Therapie, Neuromyotonie und IgG4-positiver ubiquitärer Lymphadenopathie.

**Ergebnisse:** Die notfallmäßige Vorstellung erfolgte bei kurz zuvor erstmalig aufgetretenen stärksten Lumboischialgien. Es folgte eine symmetrisch von caudal nach cranial aufsteigende Paraparese mit konsekutiver progredienter Gangstörung und im Verlauf Tetraparese. Hinweise auf Infekte oder eine besondere Urlaubsanamnese bestanden nicht. Klinisch-neurologisch zeigten sich eine beinbetonte schlaffe Tetraparese bei erhaltener Sensibilität, seitengleiche Muskeleigenreflexe und fehlende Pyramidenbahnzeichen.

Nach wenigen Tagen entwickelte sich trotz kumulativ 260g IVIg-Therapie eine Paraplegie und hochgradige Armparese beidseits mit einer kompletten Areflexie.

Serologisch fiel eine diskrete CK-Erhöhung (245 U/l) begleitet von einer IgG-Erhöhung (4090 mg/dl) auf. In der erweiterten Diagnostik waren Anti-Contactin 1 (1:100) und Anti-LGI1 (1:32) positiv, Anti-Gangliosid Antikörper negativ. Liquorchemisch zeigte sich eine zytoalbuminäre Dissoziation (Gesamtprotein 2740 mg/dl, 14 Zellen/µl). Neurosonographisch lag ein Befund vereinbar mit einem GBS vor. Elektroneurographisch ergaben sich Leitungsblöcke, reduzierte evozierte Muskelaktions- und sensible Nervenaktionspotenziale sowie teilweise rarefizierte F-Wellen. Elektromyographisch waren die Befunde im Sinne einer Neuromyotonie als Hinweis pathologischer Übererregbarkeit terminaler Axone verändert. Im MRT der spinalen Achse fiel eine ubiquitäre Lymphadenopathie auf, die sich histopathologisch in einer Lymphknotenexstirpation als IgG4-Lymphadenopathie ohne Auffälligkeiten in der Klonalitätsanalyse darstellte.

Immunglobulingaben (kumulativ 260g) und fünf Zyklen einer Immundadsorptionstherapie blieben ohne Effekt. Erst nach kumulativ 5,5g intravenöser Kortisongabe stellte sich eine rasche Besserung ein. Eine Langzeittherapie erfolgte mittels 500mg Rituximab intravenös und Kortisonausschleichschema oral. Nach 2 Monaten war der Patient gehfähig und schmerzfrei, in der Kontrolle 4 Monate nach Symptombeginn war eine latente Paraparese vom Kraftgrad 4/5 ohne Einschränkungen in der Alltagsaktivität nachweisbar. Serologische Antikörperkontrollen waren negativ.

**Schlussfolgerungen:** 1. Ausgeprägte neuropathische Schmerzen und/oder Neuromyotonie deuten bei akuter Polyradikuloneuritis auf eine mögliche Antikörper-vermittelte Paranodopathie. Im Gegensatz zum GBS ist eine IVIg-Therapie nicht effektiv, eine Kortisontherapie muss rasch eingeleitet werden.

2. Die IgG4-Lymphadenopathie mit Nachweis zweier Antikörper vom IgG4-Subtyp deuten auf eine gemeinsame Genese, wobei genaue pathophysiologische Mechanismen bzw. Provoikationsfaktoren unklar bleiben.

P 552

## Ex-vivo-Modulation der Schwannzelle durch T-Zell-Kontakt im Kontext von Immuneuropathien

Alicia Wang<sup>1</sup>, Maher Almahfoud<sup>1</sup>, Bernice Walter<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Fabian Szepeanowski<sup>1</sup>,

Anne-Kathrin Mausberg<sup>1</sup>, Mark Stettner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Immuneuropathien wie die Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie weisen eine hohe Heterogenität auf. Dennoch wird die zentrale Rolle der T-Zelle sowohl in der Initiierung der Erkrankung wie auch in der fortwährenden Schädigung des Myelins angenommen. Die Demyelinisierung ist dabei aber nicht nur das Ergebnis direkter immunmediierter Nervenschädigung, sondern wird zusätzlich durch ein inflammatorisches Milieu (wie z. B. der Zytokin-Sekretion) und T-Zell mediierten Effekten getriggert. Welche Rolle der Schwannzelle in diesem pathophysiologischen Prozess zukommt ist dabei weitestgehend unbekannt. Eine Dedifferenzierung der Schwannzelle in diesem Kontext würde dabei die Demyelinisierung weiter vorantreiben. Die molekularen und zellularen Mechanismen der Glia-Immunezellinteraktion sind dabei jedoch noch weitestgehend unbekannt.

**Ziele:** Untersuchung des Einflusses neuritogener T-Zellen auf das Differenzierungsmuster von Schwannzellen nach Kontakt im Vergleich zu T-Zellen aus gesunden Kontrollen.

**Fragstellung:** Zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine Veränderung des Expressionsmusters von Schwannzellen nach Kontakt mit neuritogenen T-Zellen im Vergleich zu Kontroll-T-Zellen?

**Methoden:** Als Model des peripheren Nervensystems dient das Hinterstrang-Ganglien-Model (Dorsal Root Ganglia, DRG). Hierbei wurden Spinalganglien aus embryonalen (E16) Lewis Ratten entnommen. *Ex vivo* bilden diese nach ca. 3 Wochen Myelinscheiden aus.

Neuritogene T-Zellen wurden aus Ratten isoliert, nachdem diese 10 Tage zuvor mit P2 Peptid immunisiert wurden. Die Immunisierung löst eine Experimentelle Autoimmune Neuritis (EAN) aus. T-Zellen aus gesunden Ratten dienten als Kontrolle. Nach der Isolation der T-Zellen aus den drainierenden Lymphknoten wurden die T Zellen mit P2 Peptid restimuliert und mit myelinisierten Kulturen für 4 bis 72h inkubiert. Mittels mRNA und Proteinanalysen durch real-time PCR wurde die Expression von Myelinisierungs- und Differenzierungsmarkern (MBP, P0, P2, Sox10, Krox24, Krox20, cJun) untersucht.

**Ergebnisse:** Die Inkubation mit T-Zellen aus immunisierten und gesunden Ratten beeinflusst die Schwannzell-Genexpression der untersuchten Differenzierungsmarker in zeitlichen Verlauf. Das Myeligen MBP und der Differenzierungsfaktor Sox10 wiesen eine Expressionreduktion bei Inkubation mit neuritogenen T-Zellen im Vergleich zu Kontroll-T-Zellen beobachten.

**Schlussfolgerungen:** Die Experimente weisen darauf hin, dass neuritogene T-Zellen durch Interaktion mit der Schwannzelle deren Differenzierung beeinflussen. Dies unterstreicht die Annahme, dass Schwannzellen als aktive Mediatoren des Immungeschehens bei Immuneuropathien agieren.

P 593

## Etablierung eines modernen sensorischen Messprotokolls zur Erfassung von Nervenfaserverpathologien

Sophie-Charlotte Fabig<sup>1</sup>, Alexandra Christina Muntean<sup>1</sup>, Dilara Kersebaum<sup>1</sup>, Julia Forstenpointner<sup>1</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>,

Philipp Hüllemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Es gibt bereits unterschiedliche elektrophysiologische Verfahren, um verschiedene Nervenfasern und deren Funktionen objektiv messen zu können. Laser-evozierte Potenziale (LEPs), sowie somatosensorisch-evozierte Potenziale (SEPs) sind bereits in der klinischen Routinediagnostik in Verwendung. Andere, wie bspw. Pinprick-, Berührung- oder Wärme-evozierte Potenziale, sind jedoch ausschließlich zum besseren Verständnis der Nervenfasernfunktionen zu Forschungszwecken im Einsatz.

**Ziele:** Ziel unserer Studie war die elektrophysiologische Erfassung aller bekannten Nervenfasernfunktionen mittels evozierter Potenziale (EPs). Dabei wurden auch gänzlich neue Methoden, wie Vibrations-evozierte Potenziale, angewandt.

**Fragestellung:** Im Rahmen des Projektes wollten wir die Messung neuer evozierter Potenziale etablieren, um auf Grundlage dieser Daten ein konzises sensorisches Messprotokoll erarbeiten zu können.

**Methoden:** Für die Studie wurden 20 Probanden untersucht. Neun verschiedene Stimuli (Kälte, Wärme, Hitze, Laser, dermatomale SEPs, Pinprick, harte und weiche Berührung, Vibration) wurden jeweils an Handrücken, Fußrücken, sowie perioral im Gesicht appliziert. Während der Stimulusapplikation wurde ein EEG abgeleitet, welches anschließend von Muskelartefakten und Blinzel-Artefakten bereinigt und gemittelt wurde. Anschließend wurden die verschiedenen EPs hinsichtlich ihrer Latenzen und Amplituden ausgewertet und verglichen.

**Ergebnisse:** Die Daten ergaben folgende Messwerte (Reihenfolge: N2-Latenz in ms, P2-Latenz in ms, N2P2-Amplitude in  $\mu\text{V}$ ; jeweils in Gesicht, Hand, Fuß)

- Dermatomales SEP:  $132\pm 12$ ;  $205\pm 34$ ;  $23\pm 11,9$  //  $169\pm 33$ ;  $274\pm 34$ ;  $24,8\pm 12,3$  //  $202\pm 51$ ;  $310\pm 26$ ;  $20,1\pm 11$
- Touch-EP (solid):  $119\pm 14$ ;  $179\pm 1$ ;  $36\pm 10,2$  //  $133\pm 21$ ;  $198\pm 28$ ;  $23,8\pm 17,4$  //  $139\pm 28$ ;  $216\pm 49$ ;  $23,4\pm 9,9$
- TEP (soft):  $120\pm 13$ ;  $180\pm 20$ ;  $35,8\pm 10,3$  //  $129\pm 15$ ;  $198\pm 31$ ;  $24,7\pm 11,5$  //  $137\pm 27$ ;  $208\pm 25$ ;  $19,9\pm 10,1$
- PEP:  $120\pm 11$ ;  $187\pm 18$ ;  $44,1\pm 16,9$  //  $128\pm 11$ ;  $206\pm 40$ ;  $33,8\pm 14,6$  //  $142\pm 24$ ;  $218\pm 47$ ;  $23,1\pm 12,1$
- LEP:  $174\pm 46$ ;  $259\pm 46$ ;  $38,5\pm 15,8$  //  $216\pm 18$ ;  $320\pm 36$ ;  $30,4\pm 15,7$  //  $280\pm 59$ ;  $379\pm 58$ ;  $19,9\pm 18,2$
- CEP:  $296\pm 73$ ;  $403\pm 68$ ;  $9,4\pm 3,7$  //  $387\pm 65$ ;  $510\pm 53$ ;  $10,34\pm 3,8$  //  $529\pm 122$ ;  $668\pm 109$ ;  $8,9\pm 3,7$
- WEP:  $465\pm 157$ ;  $584\pm 157$ ;  $9,8\pm 3,8$  //  $786\pm 177$ ;  $919\pm 163$ ;  $7,5\pm 3,1$  //  $1097\pm 177$ ;  $1234\pm 175$ ;  $5,3\pm 2,7$
- CHEPS:  $383\pm 44$ ;  $473\pm 44$ ;  $19\pm 24$  //  $462\pm 55$ ;  $570\pm 61$ ;  $16,6\pm 6,8$  //  $503\pm 96$ ;  $619\pm 81$ ;  $13\pm 7$
- Vibration:  $152\pm 8,1$ ;  $257\pm 10$ ;  $16,9\pm 7,2$  //  $171\pm 7,8$ ;  $327\pm 18$ ;  $18,5\pm 3,2$  //  $205\pm 11$ ;  $320\pm 24$ ;  $16\pm 8,3$

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass Berührungs-evozierte Potenziale eine neue non-invasive Alternative für die dermatomalen SEPs darstellen könnten, mit schnelleren Latenzen und auch höheren Amplituden.

Weiterhin ergab sich, dass auch Vibrations-evozierte Potenziale sehr aussagekräftige Ergebnisse mit hohen Amplituden hervorufen, sodass man künftig auch diese Methode perfektionieren und etablieren könnte.

C-Faser vermittelte Wärme-evozierte Potenziale, die bis zu einer Sekunde benötigen, um zentral registriert zu werden, sind möglicherweise weniger für den klinischen Gebrauch geeignet, da sich trotz häufiger repetitiver Stimuli nur sehr kleine Amplituden im EEG zeigen.

Aufgrund der unterschiedlichen Nervenfaserklassen (A-Beta-, A-Delta- und C-Fasern), die wir mit unseren EPs untersuchen, könnten unsere Daten Grundlage sein, ein Modalitäten-spezifisches Messprotokoll zu erstellen, mit welchem man künftig gezielt sensorische Defizite neurologischer Erkrankungen untersuchen und detektieren könnte.

P 597

## Beteiligung des Autonomen Nervensystems bei der schmerzhaften Polyneuropathie

Robin Lüddecke<sup>1</sup>, Julia Forstenpointner<sup>2</sup>, Manon Sendel<sup>2</sup>, Ralf Baron<sup>2</sup>, Janne Gierthmuehlen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** Im Rahmen der Polyneuropathie (PNP) ist häufig eine Mitbeteiligung der autonomen Fasern zu beobachten, was mit kardiovaskulären Symptomen, wie Tachykardie, vaskulärer Dysregulationen mit trophischen Störungen der Haut, Hyper- und Hypotonie etc., einhergehen kann. Die diabetische autonome Neuropathie ist dabei die häufigste autonome Neuropathie in der westlichen Welt, es können hier verschiedene autonome Dysfunktionen beobachtet werden. Bei Patienten mit einem manifesten Diabetes, aber auch bereits im Frühstadium der Erkrankung, kann man Veränderungen in der Herzfrequenzvariabilität messen. Auch bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie, die keine autonomen Symptome haben, präsentieren sich Veränderungen in den autonomen Testungen, wie z. B. dem Kipptischversuch oder dem forcierten Atmen bei der Herzfrequenzanalyse. Da sich 1. in einigen Arbeiten gezeigt hat, dass bei Gesunden eine Assoziation zwischen dem Verhalten des systolischen Blutdrucks, also autonomen Funktionsparametern während des „cold-pressure tests“ und der körpereigenen Schmerzemmung (conditioned pain modulation) besteht und 2. autonome Parameter mit der Schmerzsensitivität assoziiert sind und chronische Schmerzpatienten autonome Funktionsstörungen zeigen, wurde in dieser Studie die Untersuchung der conditioned pain modulation (CPM) und ihr Einfluss auf autonome Funktionen untersucht.

**Ziele:** Ziel dieser Studie ist Patienten mit schmerzhaften und schmerzlosen Neuropathien in Bezug auf die Prävalenz autonomer Symptome und Unterschiede der Schmerzverarbeitung zu untersuchen.

**Fragestellung:** 1. Unterscheiden sich Patienten mit schmerzloser und schmerzhafter Neuropathie in Prävalenz autonomer Symptome und 2. im CPM und WUR (Wind-Up Ratio)? Lassen sich durch klinische Tests Hinweise auf eine gestörte Schmerzverarbeitung darstellen und sich so das Risiko für den Übergang in eine schmerzhaft Polyneuropathieform abschätzen?

**Methoden:** In dieser Studie wurden bisher 20 Probanden (Alter  $66,14 \pm 11,9$ ) mit einer schmerzhaften Polyneuropathie unterschiedlichster Ätiologien und 10 Probanden ( $64,7 \pm 13,1$ ) mit einer nicht-schmerzhaften eingeschlossen. Untersucht wird die autonome Beteiligung mittels der Herzfrequenzanalyse, Q-CVCT (quantitative cutaneous vasoconstrictor reflex test), Kipptisch-Untersuchung für 5 Minuten, der WUR im QST (Quantitativ Sensorische Testung) und der CPM.

**Ergebnisse:** Die vorläufige Datenauswertung zeigt in der Gruppe der schmerzhaften PNP bei 4 von 20 (20 %) Probanden eine orthostatische Dysregulation in der Kipptisch-Untersuchung. In der Gruppe der schmerzlosen PNP zeigten sich dahingehend bisher keine Hinweise. Die Untersuchung der CPM konnte in der vorläufigen Datenauswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen schmerzhafter und schmerzloser PNP darlegen ( $p > 0,05$ ), jedoch wurde das Wasserbad nach 1 Minute in der Gruppe der schmerzhaften PNP als weniger schmerzhaft wahrgenommen ( $p = 0,027$ ). Von 18 ausgewerteten Patienten aus der Gruppe der schmerzhaften PNP zeigten 5 (27,8 %) eine pathologische Herzfrequenzvariabilität. Die vorläufige Auswertung zeigt keinen signifikanten Unterschied des prozentualen Abfalls im Q-CVCT zwischen beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass eine Testung auf eine orthostatische Dysregulation und gestörte Herzfrequenzvariabilität auch bei asymptomatischen Patienten mit einer schmerzhaften Polyneuropathie sinnvoll ist. Die CPM und der Q-CVCT scheinen in beiden Gruppen keine Unterschiede zu zeigen. Für eine genaue Schlussfolgerung ist die endgültige Auswertung und weitere Patientenrekrutierung (bis Juli 2019) notwendig.

## Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen II

P 51

### Veränderungen des visuellen Systems in der mfVEP-Untersuchung bei chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Lea Kristina Jansen<sup>1</sup>, Jonas Graf<sup>1</sup>, Jens Ingwersen<sup>1</sup>, Marius Ringelstein<sup>1</sup>, Jens Harmel<sup>1</sup>, Jana Rybak<sup>1</sup>, Robert Kolbe<sup>1</sup>, Laura Börker<sup>1</sup>, Lena Gernerzki<sup>1</sup>, John-Ih Lee<sup>1</sup>, Alexander Klistorner<sup>2</sup>, Rainer Guthoff<sup>3</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Orhan Aktas<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>University of Sydney, Save Sight Institute, Sydney Medical School, Sydney, Australia; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Augenheilkunde, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Eine seltene, erworbene Erkrankung des peripheren Nervensystems (PNS) stellt die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) dar, die durch immunvermittelte Entmarkung mit sekundärem Axonverlust charakterisiert ist. Bisherige Studienergebnisse, die Veränderungen in konventionellen visuell evozierten Potenzialen (VEP) von CIDP-Patienten zeigten, könnten auf eine zusätzliche Beteiligung des zentralen Nervensystems hinweisen. **Ziele:** Multifokal visuell evozierte Potenziale (mfVEP) können Veränderungen des visuellen Systems im Vergleich zu konventionellen VEP mit einer höheren Sensitivität aufzeigen und auch lokalisieren. Das Ziel dieser Arbeit war, mithilfe von mfVEP eine Mehrzahl der CIDP-Patienten mit Pathologien entlang der Sehbahn zu identifizieren.

Fragestellungen: Weisen CIDP-Patienten ohne manifeste Sehstörungen im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe Verlängerungen der Latenz oder Verringerungen der Amplitude in den mfVEP auf? Gibt es zusätzlich eine Assoziation solcher Veränderungen mit Schweregradmarkern der CIDP und dem Niedrigkontrastvisus?

**Methoden:** An dieser nicht-interventionellen Querschnittsstudie konnten nach Ausschluss von Patienten mit relevanten Erkrankungen ophthalmologischer und systemischer Genese 18 CIDP-Patienten (29 Augen) und 18 alters- und geschlechtsspassende gesunde Probanden (36 Augen) teilnehmen. Durch die mfVEP-Technologie können gleichzeitig multiple Areale des Gesichtsfelds stimuliert werden. Zuerst wurden die mfVEP-Parameter (Latenz, Amplitude) für jedes Auge als Mittelwerte der einzelnen Areale des Gesichtsfelds analysiert und daraufhin in Sektoren, Quadranten und anhand der Exzentrität gruppiert. Der Schweregrad der CIDP wurde mithilfe eines Beeinträchtigungsscores der Arme und Beine (Overall Disability Sum Score = ODSS) und der motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeit (mNLG) des rechten Nervus ulnaris erhoben.

**Ergebnisse:** Die Mittelwerte der Latenz und Amplitude der CIDP-Patienten, ebenso wie der Niedrigkontrastvisus, unterschieden sich nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der superiore Sektor und der obere temporale Quadrant des Gesichtsfelds zeigten signifikante Verlängerungen der Latenz bei den CIDP-Patienten (superior:  $p = 0,005$ , adj.  $p = 0,015$ ; oben temporal:  $p = 0,005$ , adj.  $p = 0,015$ ). Des Weiteren wies die Latenz eine positive Assoziation mit dem ODSS ( $p < 0,001$ ) und eine negative Assoziation mit der mNLG ( $p < 0,001$ ) auf.

**Schlussfolgerungen:** Im Gegensatz zu den bisherigen Studienergebnissen mit konventionellen VEP unterschieden sich unsere gemittelten mfVEP-Daten nicht zwischen CIDP-Patienten und gesunden Probanden. Die Ausprägung der Latenzverlängerungen war gering und lag im Grenzbereich der Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode. Zudem waren diese Veränderungen auf einen bestimmten Sektor/Quadranten beschränkt. Dies kann, ebenso wie die Assoziationen mit den Schweregradmarkern, nicht ohne Weiteres anatomisch und biologisch erklärt werden. Deswegen können wir daraus keine klinische oder diagnostische Relevanz für den einzelnen Patienten ableiten. Größere Längsschnittstudien sind zur weiteren Erhebung der Relevanz und Bestätigung der Ergebnisse erforderlich.

## Critical illness Polyneuropathie (CIP) – klinischer, elektrophysiologischer und nervensonographischer Verlauf sowie Zytokin- und Neurofilament-Charakterisierung

Anna Lena Fisse<sup>1</sup>, Caroline May<sup>2</sup>, Jens Kuhle<sup>3</sup>, Zuzanna Michalak<sup>3</sup>, Min-Suk Yoon<sup>4</sup>, Ludwig Kappos<sup>3</sup>, K. Marcus<sup>5</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum, Proteom-Center, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsspital Basel, Neurologische Klinik und Poliklinik, Basel, Switzerland; <sup>4</sup>Evangelisches Krankenhaus Hattingen, Klinik für Neurologie, Hattingen, Deutschland; <sup>5</sup>Ruhr-Universität Bochum, Medizinisches Proteom-Center, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Die CIP ist eine häufige Komplikation bei Patienten auf Intensivstationen (ICU) und tritt in etwa 65 % der Patienten auf<sup>1</sup>. Metabolischer, ischämischer, entzündlicher und oxidativer Stress werden als Schädigungsfaktoren in der Pathogenese angenommen<sup>1</sup>. Die Diagnose ist schwierig, da andere vorbestehende Polyneuropathien, axonale Guillain-Barré-Syndrom-Varianten und die Critical-illness-Myopathie schwer von der axonalen Polyneuropathie der CIP zu unterscheiden sind. Über morphologische Veränderungen bei der CIP ist bislang aus einer Vorstudie bekannt, dass eine einmalige nervensonographische Untersuchung des N. medianus und N. fibularis nicht diagnoseweisend ist<sup>2</sup>.

**Ziele:** Beschreibung klinischer, elektrophysiologischer und sonomorphologischer Veränderungen der Nerven bei der CIP sowie Analyse von Zytokinen und Neurofilament Leichtketten (NfL) im longitudinalen Verlauf.

**Fragstellung:** Welche nervensonographischen Veränderungen zeigen CIP-Patienten?

Wie ist die klinische, elektrophysiologische und morphologische Dynamik?

Wie entwickeln sich Zytokine und NfL im Krankheitsverlauf?

**Methoden:** 35 Patienten der internistischen-neurologischen ICU der Ruhr-Universität Bochum mit Risiko der Entwicklung einer CIP wurden klinisch, elektrophysiologisch und sonographisch prospektiv untersucht. Im Serum wurden Zytokine mittels LUMINEX-Verfahrens und NfL analysiert.

**Ergebnisse:** Von 35 Patienten entwickelten 20 eine CIP (69 %), 9 Patienten entwickelten keine CIP. CIP-Patienten hatten eine längere Aufenthaltsdauer auf der ICU und eine längere Beatmungsdauer ( $p=0.07$ ).

Sonographisch zeigten sich bei den CIP-Patienten bis auf am N. tibialis in der Kniekehle niedrigere Nervenquerschnittsflächen (CSA) als bei den Patienten ohne CIP. Im Verlauf des ICU-Aufenthaltes nahm die CSA an Orten potenzieller Druckschädigungen bei CIP-Patienten stärker zu als bei Patienten ohne CIP.

Beim Peak der CIP nach durchschnittlich 7 Tagen war eine Aktivierung von Monozyten/Makrophagen-Zytokinen (GM-CSF, MIP1a) nachweisbar. Nach weiteren 7 Tagen waren BDNF und einige T-Zell-Zytokine (IL2, IL21, RANTES) sowie weitere Marker für Makrophagen (TNF-alpha) und dendritische Zellen (IFN-a) und VEGF<sub>D</sub> bei CIP-Patienten erhöht. Das Outcome aller Patienten (gemessen am mRS) korrelierte mit der Höhe des Serum-NfL ( $r=0.42$ ,  $p=0.01$ , mean NfL=1941±4184 pg/ml).

**Schlussfolgerungen:** In unserer Kohorte betrug die Inzidenz der CIP 69 %, einhergehend mit einer längeren Beatmungs- und ICU-Aufenthaltsdauer. Sonomorphologisch zeigte sich ein Befund einer axonalen Neuropathie wie beispielsweise bei der diabetischen Polyneuropathie vorgeschrieben<sup>3</sup>. CIP-Patienten scheinen im Krankheitsverlauf vermehrt anfällig für morphologische Veränderungen durch Nervenkompression zu sein. Die Zytokin-Analysen ergaben Hinweise einer Neuritis zu Beginn der CIP und zeigten im Verlauf eine systemische Immunantwort sowie Zeichen der Neovaskularisation und Regeneration. NfL könnte als Prognosemarker für das Outcome von ICU-Patienten verwendet werden.

1. Kollmar R. Critical illness polyneuropathy and myopathy as neurological complications of sepsis. *Nervenarzt* 2016;87:236–245.

2. Witteveen E, Sommers J, Wieske L, et al. Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study. *Annals of Intensive Care* 2017;7:1–9.

3. Pitarokoili K, Kerasnoudis A, Behrendt V, et al. Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve* 2016;54:18–24.

P 155

## Progrediente Tetraparese mit erhaltenen Muskeleigenreflexen, Pyramidenbahnsyndrom, normalem Liquorbefund und trotzdem Guillain-Barré-Syndrom

Barbara Steiger<sup>1</sup>, Manuela Sipli<sup>1</sup><sup>1</sup>Paracelsus Klinik Zwickau, Klinik für Neurologie, Zwickau, Deutschland

**Hintergrund:** Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine monophasisch verlaufende erworbene Autoimmunerkrankung des peripheren Nervensystems und präsentiert sich als akut bis subakut verlaufende Polyradikulitis. Prädisponierende Faktoren sind u. a. vorausgehende Atemwegsinfekte und Gastroenteritiden. Die Diagnose wird gestellt anhand des klinischen Befundes, elektrophysiologischer Kriterien und Nachweis einer cytalbuminären Dissoziation im Liquor. Die klinischen Diagnosekriterien umfassen Parästhesien, schlaffe, symmetrisch aufsteigende Paresen, Hirnnervenbeteiligung und typischerweise den Verlust der Muskeleigenreflexe.

**Ziele:** Die Beschreibung eines Patienten mit subakut aufgetretener Tetraparese, Pyramidenbahnsyndrom zur unteren Extremität und normalem Liquorbefund.

**Fragestellung:** Welchen Stellenwert hat die elektrophysiologische Diagnostik in der Abklärung einer subakut auftretenden Tetraparese?

**Methoden:** Wir berichten über einen 75-jährigen Patienten, welcher sich mit einer seit 3 Tagen bestehenden beinbetonten Tetraparese vorstellte.

**Ergebnisse:** Klinisch zeigte sich eine distal- und beinbetonte Tetraparese (distal KG 3/5, proximal KG 4/5) mit zu Beginn an der oberen Extremität noch schwach auslösbaren Muskeleigenreflexen, aber deutlich gesteigertem PSR mit verbreiteter Reflexzone im Sinne eines Pyramidenbahnsyndroms zur unteren Extremität bds. In der Bildgebung der spinalen Achse mittels MRT zeigten sich eine cervikale Spinalkanalstenose HWK5/6 und ein Bandscheibenvorfall mit Myelonkompression BWK 7/8, welche seitens der konsiliarisch hinzugezogenen Neurochirurgen als nicht ursächlich betrachtet wurden. In der initialen Liquordiagnostik und in der Verlaufskontrolle nach 1 Woche lagen Zellzahl und Gesamteiweiß in Normbereich. Elektroneurographisch zeigte sich jedoch eine schwere, sensomotorische überwiegend demyelinisierende Polyneuropathie mit ausgefallenen F-Wellen und Nachweis von axonalen und demyelinisierenden Leitungsböcken im N. ulnaris, N. peroneus und N.tibialis mit verminderter NLG bis 31 m/s sowie elektromyographisch deutlich erhöhter Entladungsrate bei nur gering erhöhter Amplitude und Polyphasierate ohne Spontanaktivität. In den Medianus- und Tibialis-SEPs zeigte sich jeweils eine peripher-sensible Leitungsfunktionsstörung, die motorisch evozierten Potenziale waren unauffällig. Eine autonome Beteiligung oder Hirnnervenbeteiligung zeigte sich klinisch nicht. Im Verlauf waren positive Gangliosid-GM1-IgG-Antikörper nachweisbar. Nebenbefundlich zeigte sich eine manifeste Hyperthyreose mit erhöhten Thyreoglobulin- und Thyreoperoxidase-Antikörpern im Sinne einer Hashimoto-Thyreoiditis. Unter der Berücksichtigung einer rasch progredienten, distal betonten Tetraparese und anhand des neurographischen Befundes wurde die Diagnose eines Guillain-Barré-Syndroms gestellt. Der Patient erhielt fraktioniert intravenöse Immunglobuline (2 g/kgKG, insgesamt 160 g), was zu einer raschen Regredienz der Tetraparese führte, so dass der Patient zum Entlassungszeitpunkt wieder selbstständig gehfähig war. Bezüglich der Hashimoto-Thyreoiditis wurde eine thyreostatische Therapie eingeleitet.

**Schlussfolgerungen:** Erhaltene Muskeleigenreflexe und das Fehlen einer zytalbuminären Dissoziation schließen ein Guillain-Barré-Syndrom nicht aus. In unserem Fall ist das Pyramidenbahnsyndrom zur unteren Extremität durch einen koizident vorliegenden thorakalen Bandscheibenvorfall mit Myelonkompression bedingt. Daher sind bei entsprechender Anamnese – in dem Fall rasch progrediente Tetraparese – die Neurographie und Elektromyographie zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer akuten bis subakuten Tetraparese auch bei nicht typischer Klinik und Liquorbefund essentiell.



P 227

## Unterschiedliche Beeinflussung der Thermorezeptoren TRPV1 und TRPA1 bei Platin-induzierter schmerzhafter Polyneuropathie

Michael Fleischer<sup>1</sup>, Markus Leo<sup>1</sup>, Linda-Isabell Schmitt<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Eine der häufigsten Nebenwirkungen Platin-haltiger Chemotherapeutika wie Cisplatin oder Oxaliplatin stellen schmerzhafte periphere Polyneuropathien dar, die mit thermaler Hyperalgesie und mechanischer Allodynie einhergehen können. Pathogenetisch an deren Vermittlung maßgebend sind die thermosensitiven Ionenkanäle transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) sowie transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1). Eine Diskrepanz zwischen Expressions- und Funktionsstörung von TRPV1 und TRPA1 in Hinterstrangganglien-Neuronen (DRG) durch Cisplatin und Oxaliplatin konnte bereits gezeigt werden. Unter dem Einfluss von Cisplatin ist TRPV1 verstärkt exprimiert, jedoch nur mäßig aktiviert. Unter Oxaliplatin besteht eine deutlich Funktionszunahme ohne erhöhte Expression. Für TRPA1 ist die Funktionszunahme unter Cisplatin-Einfluss gegeben, die Expression jedoch unter Oxaliplatin erhöht.

**Ziele:** Aufklärung der zugrundeliegenden biologischen Mechanismen, die zur unterschiedlichen Expression-Funktions-Ausprägung von TRPV1 und TRPA1 in DRG-Neuronen durch Cisplatin und Oxaliplatin führen.

**Fragestellung:** Inwiefern spielen die an der Regulation von TRPV-Kanälen beteiligten Proteinkinasen PKB und PKC eine Rolle bei der unterschiedlichen Expression von TRPV1 und TRPA1 nach Inkubation mit Cisplatin und Oxaliplatin? Sind Voltage-gated-Calcium-Kanäle (VGCC) an der Funktionszunahme der sensorischen Neurone mit verstärktem Ansprechen auf spezifischen Aktivatoren von TRPV1 und TRPA1 beteiligt?

**Methoden:** Drei Wochen alten Wistar Ratten wurden DRG-Neuronen entnommen und ex vivo mit Cisplatin (1  $\mu$ M) oder Oxaliplatin (100  $\mu$ M) für 24 h behandelt. Anschließend wurden histologische Schnitte des Gewebes angefertigt und Immunfärbungen gegen PKB und PKC durchgeführt um das Proteinlevel in den sensorischen Neuronen zu bestimmen. Die Untersuchung des Beitrages von VGCC auf die Funktion wurde mit Hilfe von Calcium-Imaging an dissoziierten DRG-Neuronen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die ex vivo Exposition von DRGs mit Cisplatin führt einer mäßigen, und unter Oxaliplatinexposition zu einer deutlichen, signifikanten Erhöhung der PKC-Konzentration in dissoziierten DRG-Neuronen. Dies korreliert mit den registrierten erhöhten Calcium-Signalen bei spezifischer Aktivierung von TRPV1. Hinsichtlich der Beteiligung von VGCC lässt sich bei Inkubation der DRG-Neuronen mit Cisplatin der erhöhten Calciumstrom auf die Aktivierung von TRPV1 durch den spezifischen Blocker Pimozide blockieren. Die Zunahme der Funktion auf spezifische Aktivatoren von TRPA1 unter Cisplatin ist durch Blockade von Calcium-Kanälen aufgehoben.

**Schlussfolgerungen:** Cisplatin und Oxaliplatin führen zu unterschiedlicher Beeinflussung der thermosensitiven Kanäle TRPV1 und TRPA1 und auf verschiedenen pathomechanistischen Wegen zu einer verstärkten Aktivierung sensorischer Neurone. Insbesondere bei Oxaliplatin ist die PKC in der Vermittlung der verstärkten Aktivierung beteiligt. Cisplatin induziert ein verstärktes Ansprechen von T-Typ Calciumkanälen.

P 240

## Vermehrte Expression pro-inflammatorischer Zytokine und repellierender Axon-Guidance-Moleküle bei Patienten mit Small-fiber-Neuropathie

Luisa Kreß<sup>1</sup>, Nadine Saffer<sup>1</sup>, Tobias Malzacher<sup>1</sup>, Claudia Sommer<sup>1</sup>, Nurcan Üçeyler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik der Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

**Hintergrund:** Small fiber Neuropathien (SFN) sind eine Subgruppe sensibler Neuropathien der kleinkalibrigen Nervenfasern, die durch akrale brennende Schmerzen und Dysästhesien charakterisiert sind. Typischerweise kommt es zu einer Abnahme der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD), was u. a. durch den wachstumsmodulierenden Einfluss von Axon Guidance Molekülen bedingt sein kann. Der Pathomechanismus von Schmerz bei SFN ist unklar. Als mögliche Ursache wird die Einwirkung kutaner und systemischer Schmerzmediatoren auf sensibilisierte Nozizeptoren in der Haut diskutiert.

**Ziele:** Ziel unserer Studie ist es, die pathophysiologische Rolle von pro-inflammatorischen Zytokinen und Axon Guidance Molekülen bzw. deren Rezeptoren bei der Axonsensibilisierung und -degeneration als Grundlage von Schmerz bei Patienten mit SFN zu analysieren.

**Fragestellung:** Wir untersuchen die Hypothese, dass pro-inflammatorische Zytokine in Leukozyten von Patienten mit SFN erhöht nachweisbar sind. Ferner gehen wir davon aus, dass kutane Fibroblasten und Keratinozyten eine höhere Expression algetischer Zytokine aufweisen und dass beide Zelltypen bei Patienten mit SFN mittels Expression repellierender Axon Guidance Moleküle und deren Rezeptoren die IENFD regulieren.

**Methoden:** Wir rekrutierten prospektiv 55 Patienten mit typischer Schmerzanamnese für eine SFN und 31 gesunde Kontrollprobanden. Nach Ausschluss einer Polyneuropathie mittels klinisch-neurologischer Untersuchung und Elektroneurographie wurden Hautstanzbiopsien am Ober- und Unterschenkel zur Ermittlung der IENFD entnommen sowie eine quantitative sensorische Testung (QST) zur Evaluation der sensiblen Funktion durchgeführt. Zusätzlich untersuchten wir die Patienten mittels cornealer confocaler Mikroskopie (CCM), quantitativem sudomotorischen Axonreflextest (QSART) und durch Ableitung elektrisch evokeder Schmerz-assoziiertes Potenziale (PREP). Eine sichere SFN wurde diagnostiziert, wenn zwei diagnostische Tests (z. B. QST und IENFD) pathologisch waren.

Zur Messung der Genexpression der pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8 und des transforming growth factor (TGF)-beta1 in der RNA von weißen Blutzellen (WBC) wurden 18 ml venöses Blut entnommen. Aus den Hautbiopsien wurden Keratinozyten- und Fibroblastenkulturen zur Genexpressionsanalyse von Netrin 1 (NTN 1), Unc5b und algetischer Zytokine angelegt.

**Ergebnisse:** Während nach Hautbiopsie und QST nur 29/55 (53 %) Patienten als SFN klassifiziert werden konnten, stieg die Rate bei zusätzlicher Anwendung der ergänzenden Tests auf 51/55 (93 %).

Bei Betrachtung der gesamten Patientenkohorte zeigte sich in der RNA aus WBC eine höhere Genexpression für IL-2, IL-6 und IL-8 (je  $p < 0,05$ ) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Patientengruppe wies in Keratinozyten im Vergleich zu Kontrollen eine höhere Expression von TGF-beta1 ( $p < 0,001$ ) auf. In Fibroblasten zeigte sich im Gruppenvergleich eine höhere Genexpression für IL-6 ( $p < 0,001$ ) und IL-8 ( $p < 0,05$ ). Die Unterschiede in der Zytokinexpression bestanden ebenfalls bei Vergleich der beiden Patientensubgruppen mit Kontrollprobanden. Zudem hatte die Patientenkohorte eine höhere Genexpression für NTN1 in Keratinozyten ( $p < 0,01$ ) und Fibroblasten ( $p < 0,05$ ) als die Kontrollpopulation.

**Schlussfolgerungen:** Wir konnten zeigen, dass die Anwendung der erweiterten Kleinfaserdiagnostik zu einer relevanten Steigerung der sicher detektieren SFN führt. Die systemisch und lokal bei SFN Patienten nachgewiesene höhere Expression algetischer, pro-inflammatorischer Zytokine verglichen mit Kontrollen unterstützt eine mögliche pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen. Ferner weisen unsere Daten darauf hin, dass Keratinozyten und Fibroblasten durch die Expression von NTN1 und Unc5b Einfluss auf das subepidermale und intraepidermale Nervenfasernwachstum nehmen und durch lokale Denervierung bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen mitwirken könnten.

P 243

## Nervus-interosseus-anterior-Syndrom beidseits als Folge einer beidseitigen Plexusneuritis

Stephan Gierer<sup>1</sup>, Fabian Preisner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Gemeinschaftspraxis Dillingen an der Donau, Dillingen an der Donau, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** Der Nervus interosseus anterior ist ein Ast des Nervus medianus, der distal des Musculus pronator teres abzweigt und die tiefen Fingerbeuger zum Daumen und zum Zeigefinger innerviert. Entsprechende Paresen der betroffenen Muskeln treten bei Engpassyndromen, bei traumatischen Schädigungen oder bei Neuritiden auf. Gelegentlich ist der Nerv klinisch isoliert betroffen, obwohl die Ursache in einer lokalen Plexusneuritis besteht.

**Fallbericht:** Wir berichten über einen 45-jährigen LKW-Fahrer, der im Sommer einen plötzlichen Schmerz im rechten Arm bemerkte, verbunden mit einer beidseitigen Schwäche der Fingerendgliedbeugung des Daumens und des Zeigefingers. Elektromyographisch fand sich bei der ersten Vorstellung bei uns 4 Monate später ausgeprägte pathologische Spontanaktivität im M. flexor pollicis longus und im M. flexor digitorum profundus, dagegen eine Normalbefund im M.

abductor pollicis brevis. In Kernspintomographien mit MR-Neurographie der Oberarme fanden sich auf beiden Seiten langstreckige Signalalterationen des Nervus medianus mit einer Signalsteigerung derjenigen Faszikel, die weiter distal den N. interosseus anterior bilden. Laboruntersuchungen zum Ausschluss rheumatologischer Erkrankungen blieben unauffällig. Unter einer Therapie mit oraler Prednisolongabe bildeten sich die Beschwerden in den folgenden 12 Monaten nahezu komplett zurück.

**Schlussfolgerungen:** Ähnliche Befunde finden sich in der Literatur bei einseitigem interosseus anterior Syndrom; unseres Wissen nach ist das die erste Beschreibung einer solchen Konstellation mit einer gleichzeitig auf beiden Seiten auftretenden Plexusneuritis mit dem klinischen Bild eines interosseus anterior Syndroms.

P 289

## Zusammenhang von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Polymorphismen und neuropathischem Schmerzempfinden

Juliane Sachau<sup>1</sup>, Denisa May<sup>2</sup>, Andreas Binder<sup>1</sup>, Janne Giertmühlen<sup>1</sup>, Henrike Bruckmüller<sup>2</sup>, Julia Forstenpointner<sup>1</sup>, Judith Koetting<sup>3</sup>, Christoph Maier<sup>4</sup>, Thomas R Tölle<sup>5</sup>, Rolf-Detlef Treede<sup>6</sup>, Achim Berthele<sup>5</sup>, Amke Caliebe<sup>7</sup>, Carolin Diesch<sup>2</sup>, Matti Förster<sup>1</sup>, Sierk Haenisch<sup>2</sup>, Herta Flor<sup>8</sup>, Volker Hüge<sup>9</sup>, Walter Magerl<sup>6</sup>, Christian Maihöfner<sup>10</sup>, Dennis Naleschinski<sup>1</sup>, Helmut Richter<sup>4</sup>, Roman Rolke<sup>11</sup>, Susanne Stemmler<sup>3</sup>, Nurcan Üceyler<sup>12</sup>, Gunnar Wasner<sup>1</sup>, Andrea Westermann<sup>4</sup>, Jihong Zhou<sup>2</sup>, Ingolf Cascorbi<sup>2</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sektion für Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup>Abteilung Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>4</sup>Schmerzmedizin, BG Kliniken Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>5</sup>Neurologische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; <sup>6</sup>Neurophysiologie, Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Ruprecht Karls Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; <sup>7</sup>Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>8</sup>Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Ruprecht Karls Universität Heidelberg, Mannheim, Mannheim, Deutschland; <sup>9</sup>Klinik für Anästhesiologie, Ludwig Maximilians Universität München, München, Deutschland; <sup>10</sup>Neurologische Klinik, Universität Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>11</sup>Klinik für Palliativmedizin, Medizinische Fakultät RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; <sup>12</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

**Hintergrund:** 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren scheinen eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung nozizeptiver Reize auf spinaler Ebene zu spielen und zur Entstehung einer zentralen Sensibilisierung beizutragen. Inwiefern genetische Varianten im 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor Auswirkungen auf das Risiko, neuropathische Schmerzen zu entwickeln, oder auf die Ausprägung neuropathischer Schmerzen haben, wurde bislang jedoch noch nicht untersucht.

**Ziele:** Ziel dieser Studie war es daher, mögliche Auswirkungen ausgewählter *single nucleotide variants* (SNVs) im 5-HT<sub>2A</sub>-Gen auf die Entstehung neuropathischer Schmerzen und deren Ausprägung zu analysieren.

### Fragestellung:

- Sind ausgewählte SNVs in 5-HT<sub>2A</sub> mögliche Suszeptibilitätsfaktoren für neuropathische Schmerzen?
- Haben diese SNVs einen Einfluss auf das somatosensorische Profil neuropathischer Schmerzpatienten?
- Zeigen sich diese Unterschiede auch für ausgewählte Subgruppen (Cluster 1/2, Männer, Frauen)?

**Methoden:** Im Rahmen dieser Studie wurden DNA-Proben von 240 neuropathischen Schmerzpatienten und 248 gesunden Kontrollen hinsichtlich drei ausgewählter SNVs im 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor (452C>T, 102C>T, -1438G>A) analysiert. Die Genotypisierung erfolgte mithilfe der Pyrosequenziermethode. Die Patienten wurden im Rahmen einer Vorgängerstudie (Binder *et al.* 2011) mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) phänotypisch charakterisiert und anhand ihrer somatosensorischen Profile in zwei Subgruppen (Cluster 1, Hyperalgesie; Cluster 2, Verlust der sensorischen Funktion) eingeteilt. Unterschiede in der Genotypenverteilung zwischen Patienten und Kontrollen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Anschließend wurden die genotypenbedingten Unterschiede im somatosensorischen Profil sowie in der Häufigkeit pathologischer QST Werte innerhalb der Patientengruppe untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte für Männer und Frauen getrennt voneinander, für die gesamte Patientenkohorte und separat für Cluster 1 und 2 mithilfe der Statistik-Software SPSS 23.0.

**Ergebnisse:** 452C>T wurde bei nicht erfülltem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Kontrollen und Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Häufigkeit von 102C>T (mit -1438G>A gekoppelt). Für 102C>T konnte eine Assoziation mit Veränderungen des mechanischem Schmerzempfindens gezeigt werden. Das variante Allel war insbesondere in Cluster 2 Patienten mit einer signifikant niedrigeren mechanischen Schmerzschwelle und einer erhöhten Schmerzsensitivität assoziiert (MPT;  $p=0.002$ ; MPS;  $p=0.009$ ). Diese Ergebnisse ließen sich auch in der Gruppe männlicher Patienten reproduzieren, wohingegen für weibliche Patienten keine Unterschiede detektiert wurden.

**Schlussfolgerungen:** Die ausgewählten Varianten im 5-HT2A-Rezeptor scheinen keinen direkten Einfluss auf die Entstehung neuropathischer Schmerzen zu haben. Allerdings war das 102C>T variante Allel vor allem bei männlichen Patienten aus Cluster 2 mit Zeichen einer zentralen Sensibilisierung (PinPrick Hyperalgesie) assoziiert.

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Arbeit erstmals auf eine mögliche Assoziation von genetischen Varianten im 5-HT2A-Gen mit der Ausprägung neuropathischer Schmerzen hin.

P 319

### **Modulation der Funktion von Satellitengliazellen und deren Interaktion mit sensorischen Neuronen des Spinalganglions durch Cisplatin**

Markus Leo<sup>1</sup>, Linda-Isabell Schmitt<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Schmerzhafte Polyneuropathien stellen eine der häufigsten Nebenwirkungen von Chemotherapien mit Platin-haltigen Zytostatika wie Cisplatin dar. Die Mechanismen der Entstehung von Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien (CIPN) sind bis heute nicht vollständig verstanden. Schwerpunkt der Forschungsbemühungen stellen die sensorischen Neurone des Spinalganglions (DRG) dar. So konnten bereits verschiedene potentielle Mechanismen wie eine Störung der Calcium-Homöostase oder Schädigungen der mitochondrialen DNA beschrieben werden. Im Rahmen dieser Studien zeigte sich jedoch auch, dass die Gliazellen des DRGs ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Manifestierung von CIPN spielen könnten. Insbesondere die sogenannten Satellitengliazellen (SGC), welche die Somata der sensorischen Neuronen ummanteln, sind auf Grund ihres direkten Kontakts zu den Neuronen von besonderem Interesse.

**Ziele:** Im Rahmen dieser Studie sollte der direkte Einfluss von Cisplatin auf die Funktion von SGCs und der daraus resultierenden Interaktion mit den sensorischen Neuronen untersucht werden.

**Fragestellung:** Kommt es durch die Exposition isolierter SGCs mit Cisplatin zur Aktivierung dieser Zellen? Führt Cisplatin zur Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)? Hat Cisplatin Einfluss auf das Überleben und die Proliferation der SGCs? Führt eine Exposition mit Cisplatin zur Freisetzung pro-inflammatorischer Cytokine aus SGCs? Haben diese Einfluss auf die Funktion der sensorischen Neuronen?

**Methoden:** Alle Untersuchungen wurden an isolierten SGCs oder sensorischen Neuronen des DRGs von Ratten (Wistar, 3 Wo.) vorgenommen. Es wurden immunocytochemische Färbungen, Western Blot Analysen sowie ELISA-Assays durchgeführt. Ferner wurden Ca-Imaging und Patch-Clamp Messungen angewandt.

**Ergebnisse:** Durch immunocytochemische Färbungen und Western Blot Analysen konnte eine signifikant erhöhte Expression von GFAP als Ausdruck glialer Aktivierung nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich eine erhöhte Produktion von ROS. Die Exposition mit Cisplatin führte zu keiner Aktivierung des pro-apoptotischen Proteins Caspase-3. Jedoch konnte ein Einfluss auf die Proliferation der SGCs nachgewiesen werden. Die Cisplatin-Exposition führte zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen aus den SGCs. Durch diese war eine Modulation der Funktion von sensorischen Neuronen möglich.

**Schlussfolgerungen:** Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Daten deuten auf einen direkten Einfluss von Cisplatin auf Satellitengliazellen des Spinalganglions hin. Auch konnte durch die erzielten Ergebnisse die Wichtigkeit der Glia-Neuron-Interaktion innerhalb des Spinalganglions für die Entstehung schmerzhafter Polyneuropathien im Rahmen chemotherapeutischer Behandlungen aufgezeigt werden. Somit stellen Satellitengliazellen und ihre Interaktion mit sensorischen Neuronen ein weiteres Ziel zur Prävention und/oder Therapie von Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien dar.

P 358

## Stratifizierung von Patienten mit unklaren Extremitätenschmerzen in der FabryScan Datenbank

Julia Forstenpointner<sup>1</sup>, Paul Möller<sup>1</sup>, Manon Sendel<sup>1</sup>, Juliane Sachau<sup>1</sup>, Dilara Kersebaum<sup>1</sup>, Maren Reimer<sup>1</sup>, Philipp Hüllemann<sup>1</sup>, Ralf Baron<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

**Hintergrund:** M. Fabry ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, wobei Schmerz als Frühsymptom anderer Symptomatik oft vorausgeht. Eine gestörte Verarbeitung somatosensorischer Informationen sowie 4 verschiedene Schmerztypen (spontane Schmerzattacken 33 %, evozierte Schmerzen 43 %, neuropathische Schmerzen 12 %, temperaturabhängige Schmerzen 12 %) lassen sich bei M. Fabry identifizieren. Im Jahr 2015 startete die awareness Kampagne „FabryScan Initiative“. Ziel dieser Initiative war es auf die Erkrankung M. Fabry aufmerksam zu machen. Die FabryScan Screening-Bögen sollten eine Entscheidungshilfe für eine weiterführende Diagnostik bei V. a. M. Fabry und unklarem Extremitätenschmerz geben.

Etwa 200 Datensätze von Patienten mit unklaren Extremitätenschmerzen wurden im Zuge dieser Initiative generiert. Aufgrund der Komplexität in der Behandlung und Diagnostik repräsentieren auch Patienten mit unklarem Extremitätenschmerz eine kontinuierliche Herausforderung in der klinischen Routine. Romanelli et al. zeigten, dass diese Patientengruppe die meisten unvereinbaren Arztbesuche aufweisen. Des Weiteren wurden bei 88 % der Patienten mit unklarem Extremitätenschmerz mehr als ein chronischer Schmerz festgestellt (Romanelli et al., 2017). Eine retrospektive Analyse dieser Daten ermöglicht daher eine systematische Charakterisierung dieser Patientengruppe.

**Ziele:** Analyse der FabryScan Bögen zur Charakterisierung einer Patienten Kohorte mit unklarem Extremitätenschmerz sowie Stratifizierung von Patienten entsprechend der Wahrscheinlichkeit einer M. Fabry Erkrankung.

**Fragestellung:** Können Patienten mit bestätigtem M. Fabry in einer Kohorte von Patienten mit unklaren Extremitäten identifiziert werden.

**Methoden:** Der FabryScan beinhaltet einen Fragebogen welcher aus 10-symptomorientierten Fragen besteht. Die Stratifizierung der Patientenkohorte erfolgte einerseits durch einen prospektiv festgelegten Algorithmus basierend auf Expertenmeinung. Hierbei wurde ein Punktwert [0-4] entsprechend der Wahrscheinlichkeit für M. Fabry für jede Frage festgelegt. Die Gesamtpunktezahl ermöglichte dementsprechend eine Klassifizierung der Patienten in Fabry: „wahrscheinlich“, „unsicher“, „nicht wahrscheinlich“.

Andererseits wurde retrospektiv ein hypothesenfreier Stratifizierungsalgorithmus durchgeführt welcher eine Faktoralanalyse sowie eine anschließende Clusteranalyse beinhaltete.

Des Weiteren wurden die Datensätze von 5 Patienten mit gesicherter Diagnose M. Fabry in die Analyse inkludiert.

**Ergebnisse:** Der erste prospektive Stratifizierungsansatz ordnete die Patienten den Gruppen „wahrscheinlich“ [n=40], „unsicher“ [n=96] und „unwahrscheinlich“ [n=47] zu. Der zweite hypothesenfreie Stratifizierungsansatz ergab eine Zuordnung in 3 Cluster: Cluster I [n=47], Cluster II [n=95] und Cluster III [n=41]. Eine Zuordnung der bereits diagnostizierten Fabry Patienten erfolgte in 4/5 Fällen in die Subgruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für M. Fabry in beiden Stratifizierungsansätzen.

**Schlussfolgerungen:** Die Stratifizierungsansätze bestätigen die Validität der ursprünglich gewählten FabryScan Parameter in einer Patientenkohorte mit unklassifiziertem Extremitätenschmerz entsprechend eines realen Patientenkollektives („real world data“).

P 482

## Capsaicin-vermittelter anti-oxidativer Effekt auf Schwannzellen

Thomas Gräter<sup>1</sup>, Alina Blusch<sup>1</sup>, Melissa Sgodzai<sup>1</sup>, Hussein Bachir<sup>1</sup>, Karolina Drzymalla<sup>1</sup>, Jeremias Motte<sup>1</sup>, Björn Ambrosius<sup>1</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Gisa Ellrichmann<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland

**Hintergrund:** Als die Haupt-Gliazellen des peripheren Nervensystems spielen Schwannzellen (SC) eine entscheidende immunmodulatorische sowie nutritive Rolle. In der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) führt eine fehlregulierte Autoimmunantwort zu einer Inflammation am peripheren Nerv, was über oxidativen Stress SC-Apoptose und Demyelinisierung auslöst. Unsere Gruppe hat zuletzt gezeigt, dass Capsaicin, die aktive Substanz der Chilischote, anti-inflammatorische und neuroprotektive Effekte im Tiermodell der CIDP, der experimentellen autoimmun Neuritis (EAN), vermittelt.

**Ziele:** Untersuchung des modulatorischen Effektes von Capsaicin auf Schwannzellen *in vitro*.

**Fragestellung:** Wirkt Capsaicin protektiv in Schwannzellen?

**Methoden:** Zur Etablierung einer Monoschwannzellkultur wurden SC aus den N. ischiadicus von 3-4 Wochen alten Sprague-Dawley Ratten isoliert. Mittels FACS, real-time PCR und Immunzytochemie wurde der potenziell protektive Effekt von Capsaicin auf SC gezeigt. Zur Induktion von oxidativem Stress haben wir die SC 24 Stunden mit 0,03 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inkubiert und die Zellviabilität mittels Propidiumiodid (PI)-Färbung nachgewiesen. Zum Auslösen einer MHC-II-Expression haben wir SC über 5 Tage mit 100 U/ml Interferon- $\gamma$  behandelt.

Weiterhin haben wir eine SC-DRG-Kokultur als *in-vitro*-Myelinisierungsmodell mit Hilfe von DRGs aus pränatalen Sprague-Dawley P14-Embryonen etabliert. Hierbei wurde der Effekt von Capsaicin auf die Myelinisierung mittels MBP-Färbung untersucht.

**Ergebnisse:** Nach 24-stündiger Inkubation mit 10  $\mu$ M Capsaicin konnten wir eine signifikante Reduktion in der Expression des inflammatorischen Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4) und des interzellulären Zelladhäsionsmolekül 1 (ICAM1) mittels real-time PCR detektieren. Ein zeitgleicher Anstieg der Expression des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) lässt einen entsprechenden Signalweg vermuten.

Bei gleichzeitiger Inkubation von 0,03 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 10  $\mu$ M Capsaicin konnte eine signifikant erhöhte Zellviabilität und damit erhöhte Resistenz gegenüber oxidativem Stress nachgewiesen werden.

Weiterhin konnte bei paralleler Behandlung mit 100 U/ml Interferon- $\gamma$  und 10  $\mu$ M Capsaicin eine signifikante Reduktion der MHC-II-Expression im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden.

Wir konnten eine SC-DRG-Kokultur etablieren und eine Myelinisierung beginnend am Tag 14 bis zu einer Plateauphase ab Tag 22 mittels MBP-Immunfluoreszenz nachweisen. Einen Einfluss von Capsaicin auf die naive *in-vitro*-Myelinisierung ließ sich nicht darstellen.

Einen potenziell toxischen Effekt der verwendeten Substanzen in den angegebenen Konzentrationen wurde mittels PI-Färbung ausgeschlossen.

**Schlussfolgerungen:** Wir konnten einen direkten modulatorischen Effekt von Capsaicin auf Schwannzellen zeigen. Nach Inkubation mit Capsaicin waren 1. eine erhöhte Resistenz gegenüber oxidativem Stress, 2. ein anti-inflammatorisches Expressionsmuster und 3. eine reduzierte Antigenpräsentation (MHC-II) nachweisbar. Ein primärer Effekt auf eine naive Myelinisierung ließ sich bisher nicht darstellen. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob Myelinisierung unter inflammatorischen Bedingungen/oxidativen Stress von Capsaicin positiv beeinflusst wird. Diese Ergebnisse stehen mit dem immunmodulatorischen Effekt von Capsaicin im Tiermodell der EAN im Einklang und haben damit eine direkte Relevanz für CIDP-Patienten.

P 483

## Verträglichkeit einer Lokalanästhesie mit Adrenalinzusatz zur Hautbiopsie bei posturalem Tachykardiesyndrom – erste Ergebnisse einer Patientenbefragung (POTS-Skin-Studie)

Anna Seleninova<sup>1</sup>, Joana Schauer mann<sup>1</sup>, Julia Koch<sup>1</sup>, Jörg B. Schulz<sup>1</sup>, Andrea Maier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Neurologische Klinik, Deutschland

**Hintergrund:** Im Rahmen der klinischen Diagnostik erhalten Patienten mit Posturalem orthostatischem Tachykardiesyndrom (POTS) zur Entnahme einer Hautbiopsie am Unterschenkel eine Lokalanästhesie mit Prilocainhydrochlorid und dem Vasokonstriktor Adrenalin, um Blutungen am Biopsieort zu reduzieren. POTS Patienten berichten häufig, bereits auf geringe Mengen Adrenalin im Körper mit Unverträglichkeiten wie Blutdruckschwankungen, Tachykardien oder Schweißausbrüchen zu reagieren. Neben dem POTS selbst kann andererseits eine inadäquate Anästhesie zu einer vermehrten endogenen Adrenalinfreisetzung und damit zu kardiovaskulären Zwischenfällen führen. Insbesondere für dentale Eingriffe im Bereich der Schleimhäute gelten deswegen besondere Vorsichtsmaßnahmen. Allerdings wurde bisher nicht untersucht, ob POTS Patienten auch auf geringe Mengen adrenalinhaltiger Lokalanästhesie im Bereich der Haut mit Kreislaufstörungen reagieren. In diversen Patientenforen wird die Thematik kontrovers diskutiert. Es ergibt sich Anhalt für eine große Verunsicherung der Patienten. Unsere klinischen Erfahrungen bei Patienten mit POTS erbrachten bisher keine außergewöhnlichen Nebenwirkungen durch die Lokalanästhesie.

**Ziele:** Ziel der retrospektiven Befragung war es, Nebenwirkungen einer Lokalanästhesie mit Adrenalinzusatz (Xylonest mit Adrenalin) bei POTS Patienten erstmalig systematisch zu erfassen.

**Fragestellung:** Hatten POTS Patienten häufiger Nebenwirkungen bei der Hautbiopsie als eine Kontrollgruppe mit Small Fibre Neuropathie (SFN) und wenn ja, welche?

**Methoden:** Retrospektive Befragung von Patienten mit POTS oder einer SFN, die zwischen Januar 2015 und Februar 2018 in der AutonomenNervenSystem-Ambulanz Aachen eine Hautbiopsie nach lokaler Betäubung mit 0,5-2 ml Xylonest+Adrenalin erhalten hatten. Erfragt wurden mittels Fragebogen unmittelbar während und direkt nach der Biopsie, kurzfristig (innerhalb einer Woche) und langfristig bemerkte Beschwerden, wobei jeweils zwischen lokal und systemisch differenziert wurde.

**Ergebnisse:** Bis zum heutigen Zeitpunkt konnten die Fragebögen von 29 POTS Patienten (Alter 35,89±17,71 Jahre, 24 weiblich) und 22 SFN Patienten (Alter 49,10±9,76, 17 weiblich) ausgewertet werden. Insgesamt sieben POTS-Patienten (24,14 %) gaben lokale Beschwerden an. Genannt wurden währenddessen „Brennen, Einstichschmerzen, Druckgefühl“, direkt danach „Brennen, Druckgefühl“ und nach einer Woche „Kribbeln, Bluterguss, Nachbluten, Juckreiz“. Nur drei SFN-Patienten (13,64 %) gaben lokale Beschwerden an, nämlich währenddessen „stechender Schmerz“, danach „Rotfärbung“ und nach einer Woche „verzögerte Wundheilung, Brennen, starke Schmerzen“.

In der POTS Gruppe gaben sieben Patienten (24,14 %) systemische Beschwerden an und nannten währenddessen „Unwohlsein, Kribbeln, Brennen, Schwindel, Schwitzen, Aufregung“, direkt danach „Unwohlsein, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit, Tachykardie, Wärmegefühl“ und nach einer Woche „Kopfschmerzen, Kreislaufprobleme, Blutungen, Blutergüsse, Übelkeit, Müdigkeit“. In der SFN Gruppe gab nur eine (4,55 %) Person systemische Beschwerden an (danach Taubheitsgefühl im ganzen Fuß). In der POTS Gruppe hatten sieben Patienten (24,14 %) langfristige Beschwerden (Eitern, verlangsamte Wundheilung, Taubheit, Narbe), in der SFN Gruppe hatten drei (13,64 %) Patienten langfristige Beschwerden (Narbe, verlangsamte Wundheilung).

**Schlussfolgerungen:** In dieser erstmaligen systematischen Befragung von Patienten mit POTS und SFN ließen sich bei POTS Patienten deutlich mehr systemische Beschwerden nachweisen als bei SFN Patienten. Viele Beschwerden lassen sich nicht sicher von Symptomen des POTS selbst abgrenzen, schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Prospektive und randomisierte Studien sind notwendig, um die optimale Durchführung einer Hautbiopsie in dieser Patienten-gruppe zu bestimmen, da ein Verzicht auf Adrenalinzusatz eine längere Nachblutungszeit bedingen kann.

P 519

## Evaluation der EFNS-Kriterien in einer Kohorte aus Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie

Diamantis Athanasopoulos<sup>1</sup>, Nuray Köse<sup>1</sup>, Anna Lena Fisse<sup>1</sup>, Jeremias Motte<sup>1</sup>, Min-Suk Yoon<sup>2</sup>, Ralf Gold<sup>1</sup>, Kalliopi Pitarokoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ruhr Universität Bochum, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland; <sup>2</sup>Evangelisches Krankenhaus Hattingen, Hattingen, Deutschland

**Hintergrund:** Seit der Erstbeschreibung der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) im Jahr 1958, wurden mindestens fünfzehn verschiedene diagnostische Kriterien mit einer unterschiedlichen Sensitivität und Spezifität beschrieben. Die Diagnose der CIDP beruht in erster Linie auf dem klinischen Phänotyp und der Elektrophysiologie. Die EFNS/PNS-Kriterien (European Federation of Neurological Societies (EFNS)/Peripheral Nerve Society (PNS)) Kriterien umfassen klinische, neurophysiologische und supportive Kriterien. In zwei klinischen Studien wurden die EFNS/PNS-Kriterien bei 151 Patienten mit CIDP aus vier europäischen Zentren überprüft. Aufgrund einer 81 % Sensitivität und 96 % Spezifität sind es bis heute die am meisten verwendeten Kriterien (*European Journal of Neurology 2010*).

**Ziele:** Retrospektive monozentrische Untersuchung der elektrophysiologischen EFNS/PNS Kriterien sowie der klinischen und supportiven EFNS/PNS Kriterien zu Diagnose der CIDP.

**Fragestellung:** Wie ist die Verteilung der elektrophysiologischen, klinischen und supportiven EFNS/PNS-Kriterien bei der CIDP? Wie viele Patienten erfüllen die klinischen und supportiven EFNS/PNS Kriterien ohne die elektrophysiologischen Kriterien zu erfüllen?

**Methoden:** Bei 219 Patienten aus unserer Klinik mit neuroimmunologischem Schwerpunkt (Neurologische Klinik, St Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum) wurde über 8 Jahre (2010-2018) eine Immuneuropathie aus dem Spektrum der CIDP diagnostiziert. Wir führten eine retrospektive monozentrische Analyse der klinischen, elektrophysiologischen und supportiven EFNS Kriterien bei der ersten neurographischen Untersuchung sowie im Verlauf.

**Ergebnisse:** 79 Patienten hatten eine definitive CIDP laut elektrophysiologischen Kriterien schon bei der ersten Elektoneurographie (Gruppe 1). 63 Patienten hatten eine mögliche CIDP (Gruppe 2) und 9 (Gruppe 3) hatten eine wahrscheinliche CIDP bei der ersten neurographischen Untersuchung laut elektrophysiologischen EFNS/ PNS Kriterien. 69 Patienten erfüllten die elektrophysiologischen EFNS/PNS Kriterien nicht (Gruppe 4).

Bei diesen 69 Patienten (Gruppe 4) wurde die Verdachtsdiagnose einer Immuneuropathie dennoch gestellt und diese entsprechend behandelt, da klinische und supportive Kriterien erfüllt waren. Bei 39 Patienten dieser 4. Gruppe wurden bei der nächsten elektoneurographischen Untersuchung die neurographischen EFNS/PNS Kriterien erfüllt (n=31 möglich, n=1 wahrscheinlich, n=7 definitiv), sodass eine Diagnose nach EFNS gestellt werden konnte. Von den restlichen 30 Patienten der 4. Gruppe, die auch im ersten Folgejahr die neurographischen EFNS/PNS Kriterien nicht erfüllten, wurde bei 9 Patienten die Diagnose der CIDP im Verlauf revidiert. Bei den verbleibenden 21 Patienten wurden auch im Verlauf die EFNS/PNS Kriterien nicht erfüllt. Die initiierte immunmodulatorische Therapie wurde fortgeführt, darunter zeigten alle Patienten eine klinische Stabilität.

**Schlussfolgerungen:** Durch die elektrophysiologischen EFNS/PNS Kriterien konnte in Übereinstimmung mit den klinischen und supportiven Kriterien in 90 % der Patienten in unserer Kohorte eine CIDP Diagnose gestellt werden. Bei 21 Patienten (10 % der Kohorte) waren die elektrophysiologischen Kriterien nicht erfüllt obwohl die Patienten die klinischen und supportiven EFNS/PNS Kriterien erfüllt und auf die Therapie angesprochen haben.

Da aktuell unterschiedliche neue Marker für die Diagnosestellung einer CIDP erforscht werden, wie zum Beispiel paraneuronale Antikörper, Nervensonographie und die korneale konfokale Mikroskopie, müssen in Zukunft diese Marker speziell bei den Patienten, die die elektrophysiologischen Kriterien nicht erfüllen, überprüft werden.



P 521

## MRN-Ultraschall-Fusions-Bildgebung zur Erfassung einer Inflammation der peripheren Nerven

Ahmed Khattab<sup>1</sup>, Frank Schreiber<sup>2,3</sup>, Alica Peter<sup>2</sup>, Eser Isler<sup>2</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>2,3,4,5</sup>, Claus Tempelmann<sup>2</sup>, Stefan Vielhaber<sup>2,3,5</sup>, Stefanie Schreiber<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>3</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland; <sup>4</sup>Leibniz Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>5</sup>Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Magdeburg, Deutschland

**Hintergrund:** Trotz ihres inzwischen etablierten klinischen Einsatzes in der Diagnostik von Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS), insbesondere von demyelinisierenden Polyneuropathien (PNPs), kann der hochauflösende Nervenultraschall (HRUS) nicht zwischen peripherer Inflammation und Degeneration unterscheiden. In beiden Fällen, Inflammation und Degeneration, zeigen sich bei demyelinisierenden PNPs vergrößerte Nerven und Faszikel.

**Ziele:** Ziel ist es, kasuistisch zu untersuchen, ob die Fusions-Bildgebung zwischen HRUS und Magnetresonanztomographie (MRN) am gleichen Nervensegment eine gezieltere Klassifikation bezüglich PNS-Inflammation und -Degeneration erlaubt.

**Fragestellung:** Lässt sich eine inflammatorische von einer primär degenerativen demyelinisierenden PNP anhand der multimodalen Bildinformationen aus HRUS und MRN eindeutig abgrenzen?

**Methoden:** Der distale N. tibialis einer 52-jährigen Patientin mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) und einer 22-jährigen Patientin mit Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 1A (CMT1A) wurde mittels ultrahochauflösender 7T-MRN und anschließender HRUS-MRN-Fusions-Bildgebung untersucht.

**Ergebnisse:** Bei CIDP zeigte der N. tibialis ein hyperintensives faszikuläres T2-Signal, eine vergrößerte Nervenquerschnittsfläche (CSA) und ubiquitär vergrößerte Faszikel sowie eine vermehrte endoneurale Vaskularisation im Power-Doppler-Ultraschall. Bei CMT1A hingegen, waren das faszikuläre T2-Signal isointens und die endoneurale Vaskularisation nicht erhöht; CSA und Faszikel waren gleichfalls vergrößert.

**Schlussfolgerungen:** Die vorgestellten Fälle demonstrieren die Machbarkeit der Anwendung der HRUS-MRN-Fusions-Bildgebung für klinische Fragestellungen. Mittels der HRUS-MRN-Fusions-Bildgebung am gleichen Nervensegment gelingt dabei eine gute Differenzierung zwischen primär inflammatorischer und primär degenerativer demyelinisierender PNP, v. a. anhand des gleichzeitigen Vorliegens der Informationen aus der T2-Wichtung und der sonographisch erfassbaren Vaskularisation. Zukünftige systematische Studien müssen das Anwendungspotenzial dieser Technik bei klinisch und therapeutisch relevanten Differenzialdiagnosen (z. B. lower motoneuron dominante amyotrophe Lateralsklerose vs. multifokale motorische Neuropathie) zeigen.

P 604

## Untersuchung kleiner Nervenfasern bei Patienten mit CIDP

Jan-Hendrik Schipper<sup>1</sup>, Karsten Schmidt<sup>1</sup>, Dirk Czesnik<sup>2</sup>, Sabrina Zechel<sup>3</sup>, Christian van Oterendorp<sup>4</sup>, Jens Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurophysiologie, Göttingen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Augenklinik, Göttingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie ist eine immunvermittelte, chronisch verlaufende Polyneuropathie mit motorischer und sensibler Beteiligung. Die Diagnose wird üblicherweise durch den typischen Verlauf und durch ergänzende neurographische Untersuchungen gestellt. Jedoch fehlen gut validierte Marker für die Verlaufsbeurteilung der CIDP. Aufgrund der einfachen Durchführung und des geringen Aufwands für den Patienten bei gleichzeitig guter Reproduzierbarkeit (Petropoulos et al. 2013) könnte sich die korneale Konfokalmikroskopie als Verfahren zur Verlaufsuntersuchung von Patienten mit CIDP etablieren. Das nicht-invasive Verfahren stellt die Morphologie des subbasalen Nervenplexus der Kornea dar und zeigt bei CIDP eine Degeneration des Nervenfasergeflechts (Schneider et al. 2014).

**Ziele:** Die kleinkalibrigen Fasern werden durch die aktuelle Standarddiagnostik bei der CIDP nicht ausreichend untersucht, könnten jedoch als Verlaufsparemeter geeignet sein. Ziel der Studie war es, das Ausmaß der Schädigung kleiner Nervenfasern mit Hilfe der kornealen Nervenfasereparameter longitudinal bei Patienten mit CIDP zu evaluieren.

**Fragestellung:** Wie stark ist das Ausmaß der Schädigung kleiner Nervenfasern bei der CIDP?

**Methoden:** 15 CIDP-Patienten aus der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen wurden im Rahmen der prospektiven Studie zweimal im Abstand von mehreren Monaten mit dem Konfokalmikroskop (HRT-RCM II, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) untersucht. Die Bilder des subbasalen Nervenplexus wurden mit der Software CCMetrics (Rayaz Malik, University of Manchester, Manchester, United Kingdom) ausgewertet und die kornealen Nervenfasereparameter mit dem INCAT-, MRC- und ROD-Score, Neurographien und Gehstrecken- und Griffkraftmessungen korreliert. Zusätzlich wurden bei der Verlaufsuntersuchung mithilfe von Hautbiopsien, quantitativ-sensorischer Testungen (QST), Sudoscan, Herzfrequenzvariabilitätsmessungen und Schmerzfragebögen (painDETECT®-Fragebogen [Freyhagen et al. 2006], „Fragebogen neuropathische Schmerzen“ [Sommer et al. 2011]) der Status kleiner, unmyelinisierter Nervenfasern untersucht und ebenfalls mit den kornealen Nervenfasereparametern verglichen.

**Ergebnisse:** Es zeigt sich eine Schädigung kleiner Nervenfasern bei CIDP-Patienten in den durchgeführten Untersuchungen. In einzelnen Patienten ließ sich diese Schädigung auch in den kornealen Nervenfasereparametern nachweisen. Darüberhinaus konnte eine Beteiligung kleiner sensibler Fasern bei CIDP-Patienten durch Hautbiopsien mit reduzierter intraepithelialer Nervenfaserdichte (IENFD), durch pathologische Thresholds in der quantitativ-sensorischen Testung und durch eine reduzierte sudomotorische Funktion nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerungen:** Eine Beteiligung kleiner Nervenfasern bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie konnte bei unserem Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Die kornealen Nervenfasereparameter könnten in Zukunft als Verlaufsmarker der Erkrankung in Betracht gezogen werden. Weitere Studien sollten weitergehend die Rolle der small-fiber-Neuropathie im Rahmen der CIDP untersuchen.

## Stimulationsverfahren

P 139

### Stimulierte Kommunikation? Auswirkungen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) auf die Alltagskommunikation von Menschen mit Aphasie

Ilona Rubi-Fessen<sup>1,2</sup>, Alexander Thiel<sup>3</sup>, Alexander Hartmann<sup>4</sup>, Walter Huber<sup>5</sup>, Bruno Fimm<sup>5</sup>, Wolf-Dieter Heiss<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>RehaNova Köln Neurologische Rehabilitationsklinik GmbH, Köln, Deutschland; <sup>2</sup>Universität zu Köln, Lehrstuhl für Pädagogik und Therapie bei Sprach- und Sprechstörungen, Department Heilpädagogik und Rehabilitation, Köln, Deutschland; <sup>3</sup>McGill University, Jewish General Hospital, Montreal, Canada; <sup>4</sup>Städtische Kliniken Köln, Köln, Deutschland; <sup>5</sup>Neurologische Universitätsklinik Aachen, Lehr- und Forschungsgebiet Neuropsychologie, Aachen, Deutschland; <sup>6</sup>Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation, wie etwa die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), können bei additiver Anwendung die Effektivität der Sprachtherapie bei Menschen mit Aphasie steigern. Zahlreiche Studien wiesen bisher vor allem Effekte auf sprachlich-linguistische Leistungen, wie etwa die Benennleistung, nach (Kapoor, 2017). Belege für eine Generalisierung dieser Effekte auf kommunikative Fähigkeiten und auf die Spontansprache sind kaum beschrieben (Medina, 2012).

**Ziele und Fragestellung:** Vorrangiges Ziel der hier vorgestellten Studie war die Untersuchung therapie- und/oder stimulationsinduzierter Veränderungen kommunikativer Fähigkeiten nach einer Kombination von behavioraler Aphasietherapie und rTMS. Neben standardisierten Testverfahren sollte dabei auch die Analyse kommunikativer Leistungen in alltagsnahen Situationen und der Spontansprache erfolgen. Durch die Spontansprachanalyse sollte zudem untersucht werden, ob spezifische linguistische Parameter (z. B. die Erhöhung des Anteils sinntragender Wörter) für etwaige Veränderungen verantwortlich sein könnten.

**Methode:** An einer Gruppe von 30 Menschen mit subakuter Aphasie wurde die Auswirkung einer hemmenden rTMS auf den Behandlungserfolg einer 2-wöchigen sprachtherapeutischen Therapiephase untersucht.

Die randomisiert zugewiesenen Teilnehmer der Versuchs- bzw. rTMS-Gruppe erhielten unmittelbar vor jeder Therapieeinheit eine hemmende rTMS-Stimulation (1 Hz, 20 min) über dem rechten inferioren frontalen Gyrus (rIFG), die Teilnehmer der Kontrollgruppe eine Scheinstimulation über dem Vertex. Vor und nach der Therapiephase wurden die sprachlich-linguistischen und kommunikativen Leistungen untersucht. Als sprachsystematisches Testverfahren wurde u. a. der *Aachener Aphasie Test* (AAT; Huber et al., 1983), als kommunikatives Verfahren u. a. die *A-Skala des Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test* (ANELT; Blomert et al., 1997) eingesetzt. Zur Überprüfung der oben genannten Fragestellung wurden die Spontansprache und die ANELT Ergebnisse zusätzlich mittels des computergestützten Verfahrens *Aachener Sprachanalyse* (ASPA; Huber et al., 2005) analysiert.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Wie in der Postakutphase erwartet, verbesserten sich beide Versuchsgruppen unter dem Einfluss von Sprachtherapie und Spontanremission. Der Vergleich der Gruppen zeigt jedoch, dass sich die Teilnehmer der rTMS-Gruppe in fast allen Untertests des AATs und im ANELT signifikant stärker verbesserten als die Teilnehmer der Kontrollgruppe (AAT Profilhöhe  $p < .01$ , AAT Benennen  $p < .005$ , AAT Schriftsprache  $p < .05$ , AAT Sprachverstehen  $p < .05$ , ANELT  $p = .05$ ), was einen Add-on der rTMS darstellt (vgl. Rubi-Fessen et al., 2015). Die signifikant stärker verbesserten Leistungen in sprachsystematischen und kommunikativ pragmatischen Tests lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass durch die rechtsseitige Hemmung das gesamte verbleibende linkshemisphärische Sprachnetzwerk in den Sprachverarbeitungsprozess reintegriert werden konnte. Bei den ASPA-Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Veränderungen der beiden Gruppen. Für einzelne Parameter der Spontansprache jedoch, wie den prozentualen Anteil von Wörtern vs. Interjektionen oder Neologismen, lassen sich gruppenspezifische Unterschiede beschreiben. Dabei zeigen die Teilnehmer der rTMS-Gruppe eine starke Erhöhung des Prozentsatzes sinntragender Wörter und nähern sich dem Muster Sprachgesunder an. Ein erleichterter Wortabruf in linguistischen Aufgaben könnte sich deshalb auch in Kommunikationssituationen förderlich ausgewirkt haben.

P 300

## Directional vs. omnidirectional stimulation of the VIM in the context of essential tremor – which is better?

Petyo Nikolov<sup>1</sup>, Sabine Fliegen<sup>1</sup>, Christian Hartmann<sup>1</sup>, Philipp Slotty<sup>1</sup>, Jan Vesper<sup>1</sup>, Alfons Schnitzler<sup>1</sup>, Stefan Jun Grössl<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institut für klinische Neurowissenschaften und med. Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

**Background:** Deep brain stimulation (DBS) of the ventral intermediate thalamic nucleus (VIM) is a well-established therapy in the management of essential tremor but is frequently associated with side effects like gait ataxia. Directional current steering may be a way to activate fiber tracts more selectively, thereby widening the therapeutic window.

**Objectives:** The goal of the current study is to compare directional and omnidirectional stimulation in the context of essential tremor.

**Question:** Is directional DBS stimulation of VIM superior to the omnidirectional one in the context of essential tremor regarding:

- Therapeutic window (difference between effect threshold and side effect threshold)
- Symptom control

**Methods:** For this prospective, randomized, double blind study 10 patients with ET (5 men, 5 women), treated with chronic DBS of the VIM, were recruited. To compare efficacy of current steering in VIM-DBS, therapeutic window was calculated under directional (3 directions) and omnidirectional stimulation by determining effect and adverse effect thresholds. Clinical efficacy was assessed by comparing impact of directional and omnidirectional stimulation settings on tremor rating scales (TRS, TETRAS), ataxia rating scales (mICARS, SARA) and accelerometry (Kinesia©). Total electrical energy delivered (TEED) was measured under both conditions.

**Results:** Best and second-best directional stimulation had a significantly wider therapeutic window than the third-best directional stimulation. In terms of clinical efficacy, we did not find significant differences. TEED at the adverse effect threshold was significantly higher under directional than under omnidirectional stimulation.

**Conclusion:** Directional stimulation is at least equally effective, compared to omnidirectional stimulation. Moreover, superiority of certain directions of stimulation may indicate a directional stimulation to be advantageous in case a DBS lead is not optimally placed. Under directional stimulation higher energy levels are needed to evoke adverse effects than under omnidirectional stimulation.

P 393

## A sham-controlled study of cerebellar plasticity induction

Feline Hamami<sup>1</sup>, Christina Bolte<sup>1</sup>, Martje Pauly<sup>1</sup>, Alexander Münchau<sup>1</sup>, Tobias Bäumer<sup>1</sup>, Anne Weißbach<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Neurogenetics, Lübeck, Deutschland

**Background:** Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive method that might induce cerebellar plasticity and cause changes in motor networks. Interactions between cerebellum and primary motor (M1) and dorsal premotor cortex (PMd) are of particular interest because of the importance in movements preparation. In a previous study we compared four brain stimulation techniques to induce cerebellar plasticity and found a paired associative stimulation (PAS) and a repetitive TMS (rTMS) protocol to be effective.

No sham-controlled study comparing cerebellar plasticity protocols and their effect on PMd-M1 interactions exist.

**Objectives:** The present study compares the efficacy of cerebellar rTMS and cerebellar-M1 PAS to sham stimulations.

**Methods:** 14 healthy subjects were examined in a randomized fashion with one week interval by rTMS real (1 Hz, 20 min., 90 % resting motor threshold (RMT)) and rTMS sham (20 min., sham coil that applies a clicking tone only), as well as PAS real (cerebellum-M1 interstimulus interval (ISI) 6 ms, 30 min., 110 % RMT over cerebellum and test pulse (TP) intensity over M1) and PAS sham (cerebellum-M1 alternating ISI of 2 and 10 ms, 30 min., 110 % RMT over cerebellum and TP intensity over M1).

Before and after plasticity induction or sham stimulation, motor-evoked potential (MEP), active motor threshold (AMT) and RMT were assessed. Additionally, a triple-pulse TMS paradigm of M1, PMd and the cerebellum with cerebellar-M1 ISIs of 5, 7-10, and 12ms and cerebellar conditioning intensity of 90 % RMT, and a PMd-M1 ISI of 6 ms and PMd condition-

ing intensity of 90 % AMT was used. Triple-pulse conditions were expressed as ratio to M1 TP. ANOVA with the factors INTERVENTION (rTMS or PAS), TIME (pre and post plasticity induction), EFFICACY (real vs. sham), as well as ISI (5, 7-10, 12 triple-pulse paradigm only) was used.

**Results:** ANOVA of the MEP results revealed significant interaction of the factors INTERVENTION X TIME ( $p=0.032$ ). Comparing rTMS real and sham showed to be different ( $p=0.011$ ) and *post hoc* analysis of rTMS real showed significant facilitation of the MEP ( $p=0.025$ ) over time. MEP amplitude after PAS decreased insignificantly. Comparison of the RMT revealed significant interactions of the factors INTERVENTION X TIME ( $p=0.029$ ) as well as EFFICACY X TIME ( $p=0.047$ ). *Post hoc*, only a significant increase in RMT for PAS real was found ( $p=0.042$ ). No significant AMT effects were found. ANOVA of the triple-pulse paradigm revealed a non-significance trend of the interaction TIME X ISI ( $p=0.072$ ).

**Conclusion:** Our findings suggest that rTMS real, in contrast to sham stimulation, is able to induce plasticity in the cerebellum. Probably by reducing inhibitory Purkinje cells activity rTMS was able to cause disinhibition of the dentato-thalamo-cortical output resulting in facilitation of M1. PAS real lead to an increase of RMT. Future studies will investigate how this alteration of cerebellar excitability by 1 Hz rTMS might be able to reverse abnormal cerebellar output in patients with cerebellar disorders.

P 404

## Inducing cerebellar plasticity – a comparison of four non-invasive brain stimulation techniques

Annika Steinmeier<sup>1</sup>, Martje Pauly<sup>1</sup>, Elinor Tzvi-Minker<sup>2</sup>, Alexander Münchau<sup>1</sup>, Tobias Bäumer<sup>1</sup>, Anne Weißbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; <sup>2</sup>Universität Leipzig, Abteilung für Neurologie, Leipzig, Deutschland

**Background:** The cerebellum is an important relay station of the motor network and plays a decisive role in the regulation of neocortical output. Its influence on the interaction of the dorsal premotor cortex (PMd) and primary motor cortex (M1) is of particular interest due to their importance in preparation and shaping of movements. Transcranial, non-invasive brain stimulation techniques may induce cerebellar plasticity and influence cerebellum-PMd-M1 interaction.

**Aims:** Aim of the present study was to directly compare the efficacy of four non-invasive transcranial stimulation techniques to induce cerebellar plasticity.

**Question:** Is one stimulation technique superior in inducing cerebellar plasticity and influence the PMd-M1 network?

**Methods:** In 15 healthy controls we used **1.** continuous theta burst stimulation (cTBS, 40s, 80 % of active threshold (AMT)), **2.** repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS, 20 min.), **3.** paired associative stimulation (PAS, 30 min., Cerebellum-M1 interstimulus interval (ISI) = 6ms, 110 % of resting threshold (RMT)) and **4.** transcranial direct current stimulation (tDCS, 20min, anodal) in a randomized fashion with a one-week interval and investigated the effect on RMT, AMT and motor evoked potential (MEP) amplitude. Also the effect on a triple-pulse TMS paradigm of cerebellar, PMd and M1 stimulation with cerebellum-M1 ISIs of 5, 7, 8, 9, 10, and 12 ms and PMd-M1 ISI of 6 ms was investigated.

The statistical analysis was performed by a multifactorial ANOVA with the factors intervention (cTBS, rTMS, PAS, and tDCS) and time (before/after plasticity), as well as ISI (for the triple-pulse paradigm only).

**Results:** There was a significant effect of the intervention over time on MEP amplitudes ( $p = 0.043$ ) and the *post hoc* analysis showed a significant decrease of MEP amplitudes after PAS (pre 1.11 mV; post 0.69 mV,  $p < 0.001$ ).

The AMT was decreased after 1 Hz rTMS but increased after PAS (intervention x time ( $p < 0.001$ ), *post hoc* test for rTMS (pre 26.9 %, post 25.2 %;  $p = 0.022$ ) and for PAS (pre 26.7 %, post 29.4 %;  $p < 0.001$ )).

The cerebellum-PMd-M1 interaction was significantly facilitated after rTMS only (intervention x time ( $p < 0.001$ ), *post hoc* test ( $p = 0.001$ )).

We found no modulation of any paradigms by cTBS and tDCS.

**Summary:** In our study, cerebellar rTMS and PAS were effective for modulating cortical excitability and rTMS in the induction of cerebellar plasticity. It is possible that both methods have opposite effects on Purkinje cells and thus lead to either inhibition (PAS) or facilitation (rTMS) of the dentato-thalamo-cortical output, which was shown by a significant decrease in MEP and increase in AMT after PAS and a decrease in AMT and increase in M1 activity during triple-pulse stimulation after rTMS. The extent to which these effects remain significant compared to sham stimulation will be investigated in future studies.

P 472

## Effects of transcranial direct current stimulation on spatial cognition in healthy elderly: a randomized sham-controlled study

Sarah Schulze<sup>1</sup>, Robby Schönfeld<sup>2</sup>, Vera Moliadze<sup>3</sup>, Michael Siniatchkin<sup>3</sup>, Thorsten Bartsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Neurologie, Kiel, Deutschland; <sup>2</sup>Martin-Luther-Universität Halle-

Wittenberg, Institut für Psychologie, Halle/Saale, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für medizinische Psychologie und Soziologie, Kiel, Deutschland

**Background:** Neuronal plasticity is essential for learning and memory formation. Non-invasive transcranial current stimulation (TDCS) can influence neuronal function by modulating the neuronal transmembrane potentials and thus altering plasticity in stimulated brain regions. Spatial navigation is one memory domain and clinically important as deficits can appear in relation to different neurological diseases as well as in the course of healthy aging. The processing of spatial information includes a large-scale network including frontal, parietal and temporal lobe regions. In particular, parietal and temporal lobe projections relay afferent sensory information to the hippocampus. The hippocampus is the main hub responsible for integrating spatial information and building an allocentric ('world-centered') representation of spatial information thus leading to the formation of spatial place learning abilities.

**Objectives:** Despite its well-studied neuromodulating potential, effects of TDCS on hippocampus-dependent spatial navigation in healthy aging has not been investigated so far.

**Question:** On this account, we studied 22 healthy elderly adults (Mean age 72.32 yrs, range 50-82 yrs) in a randomized, double-blinded, sham-controlled cross-over design.

**Methods:** Participants performed a virtual Morris water maze task (VWM) with online TDCS applied to the right temporo-parietal junction (TPJ). In the VWM, participants were trained to navigate to a hidden treasure box on a virtual island for maximum 25 learning trials while obtaining TDCS. One hour later, they were retested in a recall condition in order to retrieve the target location on the virtual island. We used two different parallel versions of the VWM at two time points for either sham or verum TDCS condition.

**Results:** The learning performance, measured as latency and pathlength until reaching the treasure box, did not differ from sham to verum TDCS (latency  $F(1,20) = 0.375, p = 0.547$ ; path length  $F(1,20) = 0.783, p = 0.387$ ). In the recall condition, participants showed an increased dwell time in the target quadrant of the virtual island under verum TDCS compared to sham ( $F(1,20) = 4.328, p = 0.051$ ) indicating a higher recall performance under verum TDCS.

**Conclusion:** TDCS of the right TPJ has been well tolerated by healthy elderly adults. Our preliminary results indicate a trend of TDCS of the right TPJ to modulate hippocampus-dependent spatial memory processing.

P 478

## The evolution of quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease: a meta-analysis

Karsten Witt<sup>1</sup>, Marike Maack<sup>1</sup>, Kathrin Janitzky<sup>1</sup>, Charlotte Büttner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland

**Study Objectives:** This meta-analysis aimed to investigate the effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) on Quality of Life (QoL) in Parkinson's disease (PD) patients. We assessed the influence of stimulation duration and age at surgery on quality of life after STN-DBS.

**Methods:** We systematically searched for studies reporting the results of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ) 39 or 8 in PUBMED, ScienceDirect and Scopus. Studies were included if they investigated the time passed since DBS (six, twelve, 24, 36, or 60 months) or if their study cohort fell into the range of one of the following age groups: younger than 60 years or between 60 and 70 years. For each follow up time point and each age group, a standardized mean difference meta-analysis was performed.

**Results:** Twenty-two studies were included in this analysis, reporting the cumulative outcome of 76 to 802 PD patients. The present meta-analysis demonstrates a substantial improvement of QoL after DBS that remains stable over 36 months.

QoL falls to preoperative scores 60 months after surgery. However, only three studies including 76 patients could be included into this analysis. Both, younger and older PD patients profit in QoL from STN-DBS.

**Conclusions:** The results of this analysis show an impressive improvement in QoL after STN-DBS. Furthermore, it indicates a loss of QoL 60 months after DBS surgery. This highlights the need to explore the factors responsible for changes in QoL after STN-DBS to prevent or delay a decline in QoL.

P 543

### Evaluation of after-effects of noisy vestibular stimulation on vestibular motion perception

Max Wühr<sup>1</sup>, Aram Keywan<sup>1</sup>, Klaus Jahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland

**Background:** Noisy galvanic vestibular stimulation (nGVS) delivered at imperceptible intensities has been shown to improve posture and gait stability in patients with vestibular hypofunction. It was recently demonstrated that the mechanism underlying these improvements is an nGVS-induced lowering thresholds for vestibular information processing.

**Objectives:** Here we evaluated, whether the beneficial effects of nGVS on vestibular information processing are only present during acute stimulation or may exhibit any plastic after-effects.

**Methods:** In 10 healthy subjects, we examined the effects of nGVS on vestibular roll-tilt direction recognition thresholds during acute stimulation as well as after long-term stimulation with nGVS.

**Results:** In a first step, we observed that acute stimulation with nGVS effectively lowered vestibular motion perception thresholds compared to baseline in all participants ( $p < 0.001$ ). Each participant was subsequently stimulated with nGVS for a period of 30-minutes. Immediately after cessation of stimulation, vestibular motion perception thresholds returned to baseline level ( $p = 0.044$ ) and remained constant in a 30-minutes follow-up assessment.

**Conclusion:** These results indicate that nGVS does not exhibit any after-effects on vestibular information processing. Effective treatment approaches with nGVS in patients with vestibular hypofunction will therefore require a continuous application of stochastic vestibular stimulation. However, since nGVS is non-invasive and delivered at imperceptible intensities, long-term application of nGVS is likely to be well tolerated by patients.

P 576

### Zerebelläre transkranielle Gleichstromstimulation zeigt keinen Effekt auf das Erlernen einer komplexen Gleichgewichtsaufgabe bei älteren gesunden Probanden

Manuel Rauscher<sup>1</sup>, Giorgi Batsikadze<sup>2</sup>, Nicolas Ludolph<sup>3</sup>, Dagmar Timmann-Braun<sup>2</sup>, Winfried Illg<sup>3</sup>,

Katharina Marie Steiner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Josef-Hospital, Psychiatrie, Oberhausen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland;

<sup>3</sup>Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) galt viele Jahre als vielversprechende nicht-invasive Methode um motorische Lernvorgänge, insbesondere auch in der Rehabilitation von Patienten, zu verbessern. Nachdem initial eine Reihe von Studien zum Beispiel auch bei der Stimulation des Kleinhirns positive Effekte beschrieben haben, werden in den letzten Jahren zunehmend negative oder schlecht zu reproduzierende Ergebnisse berichtet. So konnte in einer vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe kein Effekt einer zerebellären Gleichstromstimulation auf das Erlernen einer Gleichgewichtsaufgabe bei jungen gesunden Probanden nachgewiesen werden (Steiner et al. PLoS One. 2016 Sep 26;11(9):e0163598). Hier könnten Deckeneffekte bei maximaler Lernfähigkeit in dem jungen Probandenkollektiv jedoch eine Rolle gespielt haben.

**Ziele und Fragestellung:** In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung von zerebellärer Gleichstromstimulation auf das Erlernen derselben Gleichgewichtsaufgabe in einem älteren Probandenkollektiv untersucht.

**Methoden:** 40 gesunde Probanden im Alter von 50 bis 65 Jahre erhielten entweder anodale oder eine Schein-Stimulation (sham) des Kleinhirns in doppelt verblindeter Weise während sie lernten auf einer Wippe zu stehen (Lafayette Instrument 16030 stability platform®). Plattformwinkel und die mittlere Balancezeit wurden als Outcomeparameter herangezogen.

**Ergebnisse:** Alle Probanden zeigten signifikante Lerneffekte. Im Vergleich zu unserer vorausgegangenen Studie zeigten die älteren Probanden eine deutlich niedrigere Lernleistung. Erneut ließen sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Stimulations- und Shamgruppe nachweisen.

**Schlussfolgerungen:** Cerebelläre tDCS hatte auch bei älteren gesunden Probanden keinen positiven Effekt auf das Erlernen einer komplexen motorischen Aufgabe. Die fehlenden Effekte schließen weder aus, dass cerebelläre tDCS bei anderen Lernaufgaben einen günstigen Effekt haben kann, noch dass Patienten mit Ataxien oder anderen neurologischen Erkrankungen z. B. von einer mehrtägigen Stimulation profitieren könnten. Die zunehmende Zahl von negativen und schlecht reproduzierbaren Befunden zeigt aber, dass die Anwendungsmöglichkeiten von (cerebellärer) tDCS kritisch zu bewerten sind.

Die Studie wurde von Mercur Pr-2015-0010 gefördert.



## Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB I

P 134

### Ein ungewöhnlicher Fall einer Biopsie-negativen Arteriitis cranialis: Isolierte bilaterale Karotis-interna-Stenosen mit rezidivierenden bihemisphäriellen Infarkten und Versorgung mit einem high-flow Autograft-extra/intrakraniellen Bypass - Case Report und Kasuistik

Clemens Oerding<sup>1</sup>, Johannes Wollmann<sup>1</sup>, Frank Uhlmann<sup>1</sup>, Thiemo Fiedler<sup>1</sup>, Kai Wohlfarth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BG Klinikum Bergmannstrost Halle, Neurologie, Halle/Saale, Deutschland

**Hintergrund:** Ischämische Schlaganfälle sind eine seltene Komplikation der Arteriitis cranialis (Riesenzellerarteriitis). Bei variabler klinischer Präsentation und zahlreichen Differenzialdiagnosen entzündlicher Gefäßveränderungen kann die Diagnose eine Herausforderung darstellen. Wir stellen den Fall einer 58-jährigen Patientin mit Biopsie-negativer Arteriitis cranialis und bihemisphäriellen rezidivierenden Infarkten, progredienten bilateralen Stenosen der Aa. carotides internae und zunehmender hämodynamischer Beeinträchtigung trotz Kortikosteroid-Therapie vor. Die Patientin erhielt einen extra-intrakraniellen Bypass. Eine Kasuistik offenbarte die Lokalisation der Stenosen als typisch für eine Arteriitis cranialis mit A.-carotis-interna-Beteiligung.

**Ziele:** Diskussion einer Kasuistik unter Berücksichtigung des vorliegenden Falles.

**Fragestellung:** Welche Gemeinsamkeiten ergeben sich hinsichtlich des Verteilungsmusters der Gefäßstenosen?

**Methoden:** Eine Pubmed-Literaturrecherche wurde durchgeführt, der vorliegende Fall in die Ergebnisse integriert.

**Ergebnisse:** Im Falle von ischämischen Schlaganfällen und Karotis-interna-Stenosen bei Arteriitis cranialis zeigte sich eine deutliche Tendenz zu bilateral-symmetrischer intrakranieller aber extraduraler Lokalisation. Ein Befall von Externa-Ästen ist nicht in jedem Fall zu beobachten.

**Schlussfolgerungen:** Bei dieser typischen Lokalisation von Stenosen sollte der Anlass zu weiterer Diagnostik hinsichtlich einer Arteriitis cranialis gegeben sein. Ein zeitnahe Beginn mit Kortikosteroiden ist von entscheidender Bedeutung für das Outcome des Patienten.

P 138

### Beeinflusst die Infarktlokalisierung den Erfolg der systemischen Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall?

Jonas Bader<sup>1</sup>, Regina von Rennenberg<sup>1</sup>, Hebum Erdur<sup>1</sup>, Jan Friedrich Scheitz<sup>1</sup>, Christian Nolte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Isolierte Ponsinfarkte machen bis zu 15 % der Infarkte des hinteren Stromgebietes aus. Ponsinfarkte unterscheiden sich von Infarkten in der vorderen Zirkulation sowohl hinsichtlich der Anatomie (dichte anatomische Anordnung auf- und absteigender Bahnen, Hirnnervenkerne sowie neuronaler Netzwerke zur Koordination lebenswichtiger Funktionen) als auch der Häufigkeit zugrundeliegender Pathologien (vor allem lokale Thrombosen und mikroangiopathische Prozesse, seltener Embolien). Zur Akuttherapie steht innerhalb von 4,5 Stunden die i.v.-Thrombolyse mit rt-PA zur Verfügung.

**Ziele:** Denkbar wäre, dass die Anatomie und Pathophysiologie die Prognose von Ponsinfarkten nach iv-Thrombolyse beeinflusst und sich das Outcome von anderen Infarktlokalisationen unterscheidet.

**Fragestellung:** Beeinflusst die Infarktlokalisierung (isolierter Ponsinfarkt vs. supratentorieller Infarkt) das Outcome nach i.v.-Thrombolyse?

**Methoden:** Die Fragestellung wurde mithilfe einer Fall-Kontroll-Analyse bearbeitet. Mittels monozentrischem Lyseregister identifizierten wir alle Patienten mit isolierten Ponsinfarkten am Campus Benjamin Franklin (Charité – Universitäts-

medizin Berlin) seit 2004. In einem „Matching“-Verfahren wurde jedem Patienten mit Ponsinfarkt zwei Patienten mit supratentoriellen Infarkt als Kontrolle zugeordnet („Matching“ nach Geschlecht, Alter und Schlaganfallschweregrad [initialer NIHSS]) und Ausschluss von Patienten mit Aphasie, da diese Faktoren das funktionelle Outcome wesentlich beeinflussen.

Das primäre Outcome war der funktionelle Status nach drei Monaten, quantifiziert anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS). Der mRS ging dichotomisiert in die Analyse ein (mRS=0-2 vs. 3-6). Des Weiteren wurden der mRS bei Entlassung, die Häufigkeit von Blutungen im Infarktareal (rein bildgebend) sowie die Prozesszeiten analysiert.

Dichotome Variablen wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test und ordinale sowie stetige Variablen mittels Wilcoxon-Test ausgewertet (IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics Version 22.0.0.1).

**Ergebnisse:** Insgesamt hatten N=35 Patienten in unserem Register einen isolierten Ponsinfarkt (medianes Alter=71 Jahre {64, 84}, medianer NIHSS 6 {3, 6}, 40 % weiblich) im Vergleich zu 70 „gematchten“ Patienten mit supratentorieller Infarktlokalisation (medianes Alter=71 Jahre {64, 82}, medianer NIHSS 5 {3, 10}, 40 % weiblich).

Die Infarktlokalisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Outcome zum Entlasszeitpunkt (gutes Outcome: 46 % (Pons) vs. 60 % (Nicht-Pons); p=0,165) und auch nicht nach drei Monaten (56 % (Pons) vs. 58 % (Nicht-Pons); p=0,808).

Sekundäre Hirnblutungen kamen signifikant seltener bei Patienten mit Ponsinfarkt vor (1/35 (3 %) versus 14/70 (20 %); OR=8,5 [95 % CI 1,07-67,6; p=0,043]. Des Weiteren fiel eine mehr als 60 Minuten längere *onset-to-needle-time* von Ponsinfarkten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (mediane Zeit: 188min (Pons) vs. 114min (Nicht-Pons); p<0,001), wobei die *door-to-needle-time* sich nicht unterschied (40 (Pons) vs. 38 min (Nicht-Pons); p=0,533).

**Schlussfolgerungen:** Eine isolierte Infarktlokalisation im Pons ist bei Patienten, die im Zeitfenster von 4,5 Stunden mit i.v.-Thrombolyse behandelt wurden, nicht mit einem statistisch signifikant schlechteren Outcome zum Entlasszeitpunkt oder nach drei Monaten assoziiert. Das sekundäre Blutungsrisiko ist für Ponsinfarkte nach Lyse vermutlich geringer, wohingegen die prähospitalen Phase bei Ponsinfarkten länger dauert.

P 145

## Deactivation of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC1 does not compromise post-ischemic neurological performance and brain remodeling

Maryam Sardari<sup>1</sup>, Daniel Manrique-Castano<sup>2</sup>, Tayana Silva de Carvalho<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Andrew Chan<sup>2</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsspital Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

**Background:** ATP-binding cassette (ABC) transporters efficiently prevent the access of pharmacological compounds to the ischemic brain, thereby impeding the efficacy of stroke therapies. ABC transporters can be deactivated by selective inhibitors, which potentially increase the brain accumulation of drugs.

**Questions:** Concerns have been raised that long-term ABC transporter blockade may promote neurodegeneration and compromise neurological recovery.

**Methods:** We herein exposed C57BL/6 male mice to transient intraluminal middle cerebral artery occlusion and examined the effects of the selective ABCB1 inhibitor tariquidar (8 mg/kg/day) or ABCC1 inhibitor MK-571 (10 mg/kg/day), that were administered alone or in combination with each other over up to 28 days.

**Results:** Reproducible motor-coordination deficits were noted in ischemic mice by neurological score, RotaRod, tight rope and open field tests over 42 days, which were not influenced by ABCB1, ABCC1 or combined ABCB1 and ABCC1 deactivation. Brain and striatum volume, and corpus callosum thickness were not altered by ABCB1, ABCC1 or combined ABCB1 and ABCC1 deactivation. Similarly, neuronal survival, astroglial scar formation and microglial response evaluated by NeuN, GFAP and Iba-1 immunohistochemistry were unchanged. Endogenous neurogenesis, assessed by BrdU incorporation analysis, was not influenced.

**Conclusion:** Our data could not detect injury-promoting effects of long-term ABC transporter deactivation post-ischemia.

Keywords: Focal cerebral ischemia, mouse, multidrug resistance transporter, neurodegeneration, neurological recovery.

P 159

## Detrimental natural killer cell effects in experimental cerebral ischemia – a novel mouse model to examine the impact of individual immune cell subsets in experimental stroke

Leoni Rolfes<sup>1</sup>, Tobias Ruck<sup>1</sup>, Steffen Pfeuffer<sup>1</sup>, Marc Pawlitzki<sup>1</sup>, Christina David<sup>2</sup>, Stine Mencl<sup>2</sup>, Heinz Wiendl<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>2</sup>, Sven G. Meuth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Muenster, Neurology Clinic and Institute for Translational Neurology, Muenster, Germany; <sup>2</sup>University Duisburg-Essen, Department of Neurology, Essen, Germany

**Objective:** The underlying mechanisms shaping immune reactions in ischemic stroke remain poorly understood and only their deeper understanding will help to identify new therapeutic targets. Rag1<sup>-/-</sup> mice lacking mature B and T cells have been extensively used in immunological stroke research, especially for adoptive transfer studies. However, whether natural killer (NK) cell development and functions are altered in Rag1<sup>-/-</sup> mice remain elusive, an aspect rarely discussed in previous studies, but with potential important implications for data interpretation. In contrast the NRG mouse model is devoid of NK cells as well as mature B and T cells and might therefore eliminate this potential shortcoming.

**Aim:** The aim of this study is to characterize the role of NK cells in Rag1<sup>-/-</sup> and to evaluate NRG mice as a potentially more suitable alternative in adoptive transfer mouse model in experimental stroke.

**Methods:** Using flow cytometry and functional in vitro assays, we characterized the immunological phenotype of lymphoid cell populations in Rag1<sup>-/-</sup> and NRG mice under both basal and ischemic conditions. Moreover, we investigated the in vivo relevance of Rag1<sup>-/-</sup> NK cells in the transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) stroke model using pharmacological depletion of NK cells and NK cell or NK-T cell adoptive transfer to NRG mice.

**Results:** NK cells in Rag1<sup>-/-</sup> mice were comparable in number and functions to wild-type mice. Rag1<sup>-/-</sup> mice treated with anti-NK1.1 antibody developed significantly smaller brain infarctions, functionally relevant in behavioral scores. These findings were corroborated by adoptive transfer experiments. NRG mice supplemented with NK but not NK-T cells were again fully susceptible to tMCAO and developed infarctions and neurological deficits similar to Rag1<sup>-/-</sup> controls.

**Conclusions:** Our findings indicate an important role of NK cells in early stroke development, and might therefore hint towards a new therapeutic target in stroke therapy. Moreover, with NRG mice we identified a transfer model potentially better suited than Rag1<sup>-/-</sup> mice, where results might be biased by NK cells.

P 230

## Der Einfluss des NKG2D-Signalwegs auf die Funktion von T-Zellen und NK-Zellen bei zerebraler Ischämie

Christina David<sup>1</sup>, Tobias Ruck<sup>2</sup>, Stine Mencl<sup>1</sup>, Leoni Rolfes<sup>2</sup>, Friederike Langhauser<sup>1</sup>, Sven G. Meuth<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

**Hintergrund:** Der Schlaganfall stellt eine der häufigsten Ursachen für langfristige körperliche Einschränkungen im Erwachsenenalter dar. Neben der Bildung von Thromben sind beim ischämischen Hirninfarkt inflammatorische Prozesse von großer Bedeutung, sodass von einer „thrombo-inflammatorischen“ Erkrankung gesprochen wird. Die Immunreaktionen, die der Gewebeschädigung, der sekundären Infarktgröße und der Regeneration nach dem Schlaganfall zugrunde liegen, sind jedoch unzureichend verstanden. Neben dem angeborenen Immunsystem konnte in jüngsten Studien T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) eine Rolle in der Pathophysiologie des Schlaganfalls nachgewiesen werden. Insbesondere der aktivierende Immunrezeptor NKG2D auf NK-Zellen, CD8<sup>+</sup> T-Zellen,  $\gamma\delta$ - und NK-T-Zellen sowie auf einer Untergruppe von CD4<sup>+</sup> T-Zellen ist dabei von Relevanz. Aktuelle Forschungsergebnisse deuten auf eine Beteiligung des NKG2D-Signalwegs an T-Zell- und NK-Zell-vermittelter Gewebeschädigung beim ischämischen Schlaganfall hin.

**Ziele:** Ziel dieser Arbeit ist die Aufklärung der Rolle des NKG2D-Signalwegs im ischämischen Schlaganfall.

**Fragestellung:** Welche Relevanz haben NK-Zellen im zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls? Moduliert der NKG2D-Signalweg die Immunantwort im Schlaganfall?

**Methoden:** Wildtypische Mäuse wurden im experimentellen Schlaganfallmodell einer transienten Mediaokklusion (tMCAO - *transient middle cerebral artery occlusion*) unterzogen. Neben funktionellen Tests zur Beurteilung der neurologischen Defizite wurden NK-Zell-Infiltrate im Gehirn 24h, 72h und 7 Tage nach dem Hirninfarkt anhand von durchflusszytometrischen Messungen und histologischen Analysen charakterisiert. Zudem erfolgte eine prophylaktische sowie therapeutische Behandlung von wildtypischen Mäusen mit einem blockierenden anti-NKG2D Antikörper und dem entsprechenden Isotyp-Kontrollantikörper nach tMCAO. Nach 24h und 72h wurden sowohl das Infarkt volumen und die Überlebensrate der Versuchstiere bestimmt, als auch die Immzellinfiltration und die Expression von NKG2D-Liganden im Gehirn mittels Durchflusszytometrie und qPCR gemessen. In einem T- und B-Zell-defizienten Tiermodell (*Rag1<sup>-/-</sup>*) wurde außerdem die Anzahl von Immunzellen in Milz und Lymphknoten im Vergleich zu Wildtypen ermittelt. NKG2D- und Liganden-exprimierende Zellen wurden im Gehirn von Schlaganfallpatienten anhand von histologischen Färbungen identifiziert, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die humane Erkrankung zu überprüfen.

**Ergebnisse:** Im zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls konnten im Tiermodell NK-Zell-Infiltrate im Gehirn der Versuchstiere nachgewiesen werden, ebenso wie in den humanen Hirnschnitten. Sowohl die prophylaktische, als auch die therapeutische Blockierung des NKG2D-Signalwegs erwies sich 24h und drei Tage nach einer fokalen zerebralen Ischämie bei Nagern als protektiv. Neben einem verringerten Infarkt volumen lagen eine verminderte Anzahl infiltrierter Immunzellen im Gehirn und eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zu Kontrolltieren vor. Zudem weist die erhöhte ipsilaterale Expression eines stressinduzierten, NKG2D-aktivierenden Liganden (MULT-1) im Hirn der unbehandelten Kontrolltiere auf eine Begünstigung der Interaktion des NKG2D-Rezeptors mit einem entsprechenden Liganden beim Schlaganfall hin. Nach pharmakologischer Blockierung des NKG2D-Signalwegs war die Expression von MULT-1 hingegen signifikant reduziert, ebenso wie die Anzahl infiltrierter Immunzellen. In *Rag1<sup>-/-</sup>* Mäusen lag eine verminderte Anzahl an peripheren Immunzellen vor.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse lassen auf eine wichtige Rolle des NKG2D-Signalwegs im Kontext des ischämischen Schlaganfalls schließen. Der NKG2D-Rezeptor könnte aufgrund der Expression auf wichtigen Immunzelltypen und der Möglichkeit einer pharmakologischen Modulation des Signalwegs ein vielversprechender Ansatz sein, um pathogenetische Zusammenhänge des Schlaganfalls zukünftig besser verstehen zu können.

P 269

### „Tadpole-shaped pupil“ nach Carotidisdissektion

Marc Wehrauch<sup>1</sup>, Lisa-Marie Wiedemann<sup>1</sup>, Kenneth Wondany<sup>1</sup>, Jens Metrikat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Wir berichten über die sogenannte „tadpole-shaped pupil“ als seltene Störung der Pupillenmotorik in Folge eines Horner-Syndroms nach Carotidisdissektion.

Der Patient wurde vom Rettungsdienst unter dem Leitsymptom einer neu aufgetretenen Pupillenstörung in die Notaufnahme verbracht. Bei Aufnahme präsentierte sich die rechte Pupille nach superior entrundet, sonst war jedoch kein fokales neurologisches Defizit nachweisbar. Der Patient berichtete, dass dies Symptomatik bereits seit etwa 1 ½ Stunden bestünde. In der Vorgeschichte war es bei ihm neun Monate zuvor zu einer Carotidisdissektion auf der rechten Seite gekommen, hier bestand seinerzeit ein Horner-Syndrom.

Noch im Rahme der Akutversorgung in der Notaufnahme war die Pupillenstörung komplett reversibel, die durchgeführte Bildgebung des Neurocraniums inklusive CT-Angiographie ergab ein Normalbefund, vor allem war keine erneute Dissektion nachweisbar. Auch ein am Folgetag durchgeführtes MRT inklusive MRT-Angiographie sowie die farb-kodierte Duplexsonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße ergab Normalbefunde. Am Folgetag kam es erneut für etwa dreißig Minuten zu einer fokalen entrundeten rechten Pupille, ohne dass ein sonstiges fokales neurologisches Defizit nachweisbar war.

Wir werteten die Symptomatik als „tadpole-shaped pupil“.

Die „tadpole-shaped pupil“ ist ein in der Literatur selten beschriebenes Phänomen, welches wahrscheinlich durch eine episodische fokale spastische Kontraktion des M. dilatator pupillae verursacht wird, dabei eher kurzer Dauer ist und in Clustern gehäuft auftritt. In der Literatur existieren nur wenige Fallberichte. Das Syndrom wurde ausführlich 1983 von Thompson et al. beschrieben. Insgesamt gibt es mehrere Hypothesen betreffend der Pathophysiologie. Von Thompson et

al. wurde u. a. eine Hypersensibilität nach Denervierung diskutiert. Generell ist das Auftreten des „tadpole-shaped pupil“ Syndroms häufiger nach einem ipsilateralen Horner-Syndrom, allerdings existieren auch Fallberichte über ein Auftreten nach operativen Eingriffen am Auge und über rezidivierendes Auftreten mit Seitenwechsel ohne ein vorhergegangenes Horner-Syndrom.

Im Rahmen dieses Fallberichtes wollen wir auf dieses bisher selten beschriebene Syndrom der „tadpole-shaped pupil“ hinweisen, es handelt sich wahrscheinlich um eine intermittierende fokale spastische Kontraktion des M. dilatator pupillae, welches auch gehäuft in Clustern auftritt. Eine Hypersensibilität nach fokaler Denervierung wird als Ursache diskutiert, wobei die Pathophysiologie noch nicht endgültig geklärt ist.

P 303

### Acute stroke in patients with LVAD-implantation

Antje Giede-Jeppe<sup>1</sup>, Sebastian S. Roeder<sup>1</sup>, Tobias Engelhorn<sup>2</sup>, Kosmas Macha<sup>1</sup>, Bernd Kallmuenzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Neuroradiologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Background:** The number of patients with left ventricular assist devices (LVAD) is rapidly growing in industrialized countries. While cerebrovascular events comprise a frequent and highly relevant complication, data on stroke etiology, clinical management and functional long-term outcome are scarce.

**Objective:** To investigate patients with left ventricular assist device implantation (LVAD) and acute stroke.

**Methods:** Consecutive patients with ischemic or hemorrhagic stroke following LVAD implantation who received treatment at our university stroke center between 2010 and 2018 were included into a prospective registry. Functional outcome after three months was assessed by standardized telephone interviews.

**Results:** N=30 acute strokes were included (77 % ischemic, 23 % hemorrhagic), mean age was 58 ± 12 years, 87 % were male. 91 % of all events occurred with non-pulsatile devices, on average 9 (3-22) months after implantation. All patients were on treatment with vitamin K Antagonists (VKAs) in combination with an anti-platelet therapy. On admission the INR-values were outside the therapeutic range in 43 %. Ischemic strokes were predominantly of embolic origin (92 %) with mild to moderate clinical severity (median NIHSS: 6(4-10)) and showed a favorable functional outcome after three months in 61 %. Ischemic stroke recurrence rate was high (52.2 %). 4/7 patients with hemorrhagic stroke received immediate reversal of anticoagulation without any thrombotic complications.

**Conclusion:** The majority of patients with LVAD and stroke 14/23 (61.0 %) have a favorable functional outcome after three months. Thus, acute care requires a dedicated individualized strategy among these patients. The quality of anticoagulant treatment has a pivotal role for primary and secondary prevention.

P 430

### Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Svenja Stoll<sup>1</sup>, Kosmas Macha<sup>1</sup>, Armin Marsch<sup>1</sup>, Gabriela Siedler<sup>1</sup>, Lorenz Breuer<sup>1</sup>, Bastian Volbers<sup>1</sup>, Stefan Schwab<sup>1</sup>, Bernd Kallmünzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Hintergrund:** Vorhofflimmern stellt eine häufige Ursache des ischämischen Schlaganfalls dar. Einige der Patienten, die einen Schlaganfall bei bekanntem Vorhofflimmern erleiden, weisen jedoch eine konkurrierende Ursache auf. Nicht jeder Schlaganfall kann somit bei Patienten mit Vorhofflimmern einer kardioembolischen Genese zugeordnet werden.

Hieraus können sich zum einen unmittelbare Konsequenzen für die korrekte Behandlung des Schlaganfalls in der Akutphase, aber auch hinsichtlich der Empfehlung einer Sekundärprophylaxe zur Risikoreduktion weiterer Schlaganfälle ergeben.

**Ziele:** Zuordnung der Ätiologie des jeweiligen ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern zur besseren Therapieempfehlung für die Sekundärprophylaxe.

**Fragestellung:** Wie ist die Verteilung der Ätiologien bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall unter oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern und welche therapeutischen Konsequenzen können sich hieraus ergeben?

**Methoden:** Untersucht wurden die Daten aller Patienten aus unserem prospektiven Studienregister (ER-NOAC), die zwischen April 2016 und Dezember 2018 einen ischämischen Schlaganfall unter oraler Antikoagulation mit einem direkten oralen Antikoagulant (DOAC) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erlitten hatten. Zunächst wurde untersucht, ob die Patienten während des ischämischen Schlaganfalls eine suffiziente orale Antikoagulation eingenommen hatten. Die Einteilung erfolgte anhand der *time-in-therapeutic-range* (TTR) beim VKA sowie den korrekten Dosierungen der DOACs laut Fachinformation bei Aufnahme. Die Ätiologie des Schlaganfalles wurde durch zwei unabhängige Rater beurteilt und bei Diskrepanzen nach Einholen eines dritten Gutachters im Mehrheitsprinzip eingeordnet. Als Grundlage dienten definierte Kriterien für mikroangiopathische, makroangiopathische, kardioembolische und andere Ätiologien, die neben klinischen Befunden auch die zerebrale Bildgebung, den Gefäßstatus, die kardiologische Diagnostik, Begleiterkrankungen und Laborbefunde berücksichtigte.

**Ergebnisse:** Von den 468 Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA unter oraler Antikoagulation erlitten hatten, waren 179 bei Aufnahme auf einen VKA und 289 auf ein DOAC eingestellt. 33 % der Patienten mit einem VKA hatten eine TTR<70 % und 23 % der Patienten eine insuffiziente DOAC-Dosierung. Die endgültigen Daten der Zuordnung aller Schlaganfälle hinsichtlich ihrer Ätiologie werden beim Kongress vorgestellt.

**Schlussfolgerungen:** Häufige Ursache des ischämischen Schlaganfalls ist das Vorhofflimmern. Besonders bei Patienten mit suffizienter oraler Antikoagulation spielen jedoch auch konkurrierende Ursachen eine Rolle, die entscheidenden Einfluss auf die Akut-Therapie und Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls haben können.

P 511

## Analyse von Degenerationsmarkern im Liquor – ein möglicher Weg zur Differenzierung zwischen CAA und CAA-ri

Anne Assmann<sup>1,2</sup>, Valentina Perosa<sup>1,2</sup>, Cornelia Garz<sup>1,2</sup>, Frank Schreiber<sup>1,2</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1</sup>, Michael Görtler<sup>1</sup>, Stefan Vielhaber<sup>1</sup>, Stefanie Schreiber<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>DZNE Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die inflammatorische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA-ri, cerebral amyloid angiopathy related inflammation) ist eine seltene Untergruppe der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA), bei der zusätzlich zur Einlagerung von vaskulärem  $\beta$ -Amyloid (Ab) eine Entzündung der Gefäßwände der kleinen leptomeningealen und kortikalen Arterien auftritt. Klinisch präsentiert sich die CAA-ri mit epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, rascher Wesensveränderung oder dementieller Entwicklung innerhalb weniger Wochen sowie mit intrazerebralen Blutungen (ICB). Obwohl in den letzten Jahren bildgebende und klinische Kriterien zur Diagnosestellung der CAA-ri entwickelt wurden (Auriel et al., 2016), gestaltet sich im klinischen Alltag die therapeutisch hoch relevante Abgrenzung zwischen einer wahrscheinlichen CAA und einer CAA-ri zum Teil schwierig.

In unserer Analyse fokussieren wir uns auf die Bestimmung von Degenerationsmarkern im Liquor, mit dem Ziel zusätzliche Biomarker zur Differenzierung zwischen CAA und CAA-ri zu etablieren.

**Methoden:** Unsere Analyse umfasste insgesamt n=8 Patienten mit einer wahrscheinlichen CAA-ri (50 % mit Nachweis einer stattgehabten ICB), gemäß Auriel et al. (Auriel et al., 2016), n=19 Patienten mit einer wahrscheinlichen CAA gemäß der modifizierten Boston-Kriterien nach Linn et al. (Linn et al., 2010) (53 % mit stattgehabter ICB) sowie 11 altersgemachte Kontrollen. Im Liquor wurden A $\beta$  1-40, A $\beta$  1-42, phosphoryliertes Tau (p-Tau) und Gesamt-Tau (t-Tau) sowie Neurofilament-Leichtketten (NFL) bestimmt. Statistisch wurden nichtparametrische Testungen herangezogen (Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U)

**Ergebnisse:** Im Vergleich zur Kontrollgruppe, waren bei Patienten mit CAA und CAA-ri A $\beta$  1-40, A $\beta$  1-42 sowie p-Tau signifikant erniedrigt, und NFL signifikant erhöht (p<0,05). In der Subgruppen-Analyse zeigten CAA-ri- gegenüber CAA-Patienten signifikant niedrigere p-Tau-Werte (Median (Spanne) 33,5 pg/ml (22-45) vs. 57 pg/ml (22-164), p=0,001 und ein

erhöhtes NFL-Level 23179 pg/ml (1776 – 50000) vs. 5004 pg/ml (1620-50000),  $p=0,080$ ), sowie niedrigere A $\beta$  1-40- und A $\beta$  1-42-Werte (nicht signifikant). Das Vorliegen einer ICB hatte statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Liquormarker in der CAA-ri-Gruppe.

**Schlussfolgerungen:** Patienten mit CAA-ri zeigen im Vergleich zu Patienten mit wahrscheinlicher CAA pathologischere Degenerationsmarker im Liquor, was möglicherweise Ausdruck des aggressiveren Krankheitsverlaufes ist. Liquordegenerationsmarker könnten perspektivisch bei der oft schwierigen Differenzialdiagnose zwischen CAA und CAA-ri helfen, und so zur raschen Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie der CAA-ri führen. Studien an großen Kollektiven müssen zeigen, ob Liquordegenerationsmarker auch zum Monitoring der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolges bei CAA-ri herangezogen werden können.

P 535

### **Amyloid-Angiopathie-assoziierte Inflammation (CAA-RI): eine wichtige Differenzialdiagnose bei rasch progredienter Demenz mit Psychosyndrom**

Axel Schläger<sup>1</sup>, Stefan Krämer<sup>2</sup>, Matthias Reinhard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Esslingen, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Esslingen, Deutschland; <sup>2</sup>Klinikum Esslingen, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Esslingen, Deutschland

**Hintergrund:** In seltenen Fällen kommt es bei der cerebralen Amyloidangiopathie zu einer perivaskulären inflammatorischen Reaktion (CAA-RI), gelegentlich auch mit transmuraler Vaskulitis (A-beta-related Angiitis, ABRA). Bislang wird diese Exazerbation einer cerebralen Amyloid-Angiopathie klinisch selten diagnostiziert.

**Ziele:** Bericht über 2 Patienten mit unterschiedlichen Präsentationen einer akuten Amyloid-Angiopathie assoziierten Inflammation.

**Fallberichte:** **Patient 1:** „Rasch progrediente Demenz, Aphasie und delirantes Syndrom“. Ein 79-jähriger Mann entwickelte wenige Wochen nach Beginn einer rasch progredienten Kurzzeitgedächtnisstörung eine Persönlichkeitsveränderung mit aggressiv abweisendem Verhalten sowie Entwicklung einer gemischten Aphasie. Begleitend bestand eine initial ausgeprägte Infektkonstellation mit erhöhtem CRP und PCT ohne dass ein Infektfokus identifiziert werden konnte. Das initiale CCT zeigte nicht raumfordernde, hypodense Marklagerveränderungen subkortikal linksbetont. Das kraniale MRT konnte aufgrund Intensivpflichtigkeit und starkem Delir erst nach 7 Tagen durchgeführt werden. Es zeigte sich in den ADC-Wichtungen überwiegend ein vasogenes Ödem bei Nachweis multipelster lobärer Mikroblutungen. Liquordiagnostisch zeigte sich bei mittelgradiger Schrankenstörung und unauffälliger Zellzahl ein erniedrigtes  $\beta$ -Amyloid 1-42. Hinweise auf infektiöse oder autoimmun vermittelte Erkrankungen fanden sich nicht.

Wir behandelten mit zunächst 500mg Methylprednisolon/Tag über 5 Tage mit anschließendem Ausschleichschema. Hierunter waren die Aphasie und das Delir innerhalb von 3 Wochen deutlich rückläufig. Im Verlaufs-MRT 14 Tage nach Beginn der Kortisontherapie zeigte sich das vasogene Ödem rückläufig mit Nachweis von 4 punktförmigen subkortikalen Infarkten.

**Patient 2:** „Epileptischer Anfall bei intracerebraler Blutung“. Eine 77-jährige Frau wurde nach erstmaligem generalisiertem epileptischem Anfall bei kleiner lobärer intrazerebraler Blutung rechts frontal unter Rivaroxaban mit nachfolgend protrahiertem Delir aufgenommen. Fremdanamnestisch wurde eine über wenige Wochen zunehmende Verwirrtheit berichtet. Die cMRT konnte aufgrund des Delirs erst 4 Tage nach Aufnahme erfolgen und zeigte neben der bereits aus den initialen CT Untersuchungen bekannten rechts hochfrontal, direkt subkortikal gelegenen Blutung multiple Mikroblutungen sowie ausgedehnte posteriore ADC-signalangehobene T2 hyperintense Marklagerveränderungen. Liquordiagnostisch zeigte sich bei unauffälliger Zellzahl und Schrankenfunktion ebenfalls ein erniedrigtes  $\beta$ -Amyloid 1-42. Wir behandelten mit 1 mg Prednisolon/KG/Tag entsprechend 80mg. Hierunter bildete sich das Delir zurück. Das Verlaufs-MRT 9 Tage nach Beginn der Therapie zeigte bereits eine deutliche Rückbildung der MRT-Signalanhebungen.

**Schlussfolgerungen:** Wir gehen in beiden Fällen aufgrund typischer Bildgebung und guter Rückbildung unter Kortisontherapie von einer CAA-RI aus, bei Pat. 1 aufgrund der im Verlauf aufgetretenen punktförmigen Infarkte auch mit stärkerer vaskulitischer Beteiligung im Sinne einer ABRA. Die Pathogenese des überwiegend vasogenen Ödems bei CAA-RI könnte in einer exazerbierten Autoregulationsstörung bei perivaskulärer Inflammation in Verbund mit fokaler Störung der Blut-Hirn-Schranke liegen. Der Schlüssel zur Diagnose ist das MRT mit Nachweis von T2-hyperintensiven Marklagerveränderungen.

ungen in Kombination mit multiplen Mikroblutungen. Die Therapie mit Kortison ist auch in unseren Fällen gut wirksam gewesen, so dass auf eine Biopsie verzichtet werden konnte. Eine CAA-RI sollte bei allen subakuten Psychosyndromen oder rasch progredienten dementiellen Syndromen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.



## Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB II

P 104

### Moderate protein restriction protects against focal cerebral ischemia in mice by mechanisms involving anti-inflammatory and anti-oxidant responses

Tayana Silva de Carvalho<sup>1</sup>, Eduardo Sanchez-Mendoza<sup>1</sup>, Luiza Martins Nascentes Melo<sup>1</sup>, Adriana Schultz Moreira<sup>1</sup>, Maryam Sardari<sup>1</sup>, Egor Dzyubenko<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, Neurology, Essen, Germany

**Background:** Food composition influences stroke risk, but its effects on ischemic injury and neurological deficits are poorly examined.

**Goals:** While severe reduction of protein content was found to aggravate neurological impairment and brain injury as a consequence of combined energy-protein malnutrition, moderate protein restriction not resulting in energy deprivation was recently suggested to protect against perinatal hypoxia-ischemia.

**Methods:** Male C57BL6/j mice were exposed to moderate protein restriction by providing a normocaloric diet containing 8 % protein (control: 20 % protein) for 7, 14 or 30 days. Intraluminal middle cerebral artery occlusion was then induced. Mice were sacrificed 24 hours later.

**Results:** Irrespective of the duration of food modification (that is, 7-30 days), protein restriction reduced neurological impairment of ischemic mice, as revealed by a global and focal deficit score. Prolonged protein restriction over 30 days also reduced infarct volume, brain edema and blood-brain barrier permeability and increased the survival of NeuN+ neurons in the core of the middle cerebral artery territory (i.e., striatum). Neuroprotection by prolonged protein restriction went along with reduced brain infiltration of CD45+ leukocytes and reduced expression of inducible NO synthase and interleukin-1 $\beta$ . As potential mechanisms, increased levels of the NAD-dependent deacetylase sirtuin-1 and anti-oxidant glutathione peroxidase-3 were noted in ischemic brain tissue. Independent of the duration of protein restriction, a shift from pro-oxidant oxidative stress markers (NADPH oxidase-4) to anti-oxidant markers (superoxide dismutase-1/2, glutathione peroxidase-3 and catalase) was found in the liver.

**Conclusion:** Moderate protein restriction protects against ischemia in the adult brain.

P 110

### Identification of stroke mimics via magnetic resonance imaging (MRI) in emergency department setting

Christian Benignus<sup>1</sup>, Thomas Trottenberg<sup>2</sup>, Ludwig Niehaus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Rems-Murr-Klinikum Winnenden, Neurologie, Winnenden, Deutschland

**Background:** Stroke mimics (SM) are non-vascular conditions that present with an acute neurological deficit. One-third of SM are due to seizures or postictal deficits.

**Objective:** Diffusion weighted imaging (DWI) was applied to distinguish between stroke and mimics presenting with stroke-like symptoms (e.g. hemiparesis, hemisensory disturbance, aphasia, conjugated eye deviation) in the emergency department setting.

**Problem:** How to identify stroke mimics via magnetic resonance imaging (MRI).

**Methods:** Advanced MR imaging with DWI, T2 gradient echo (GRE) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences was performed in all patients with a tentative diagnosis of stroke within 24 hours after admission to the casualty ward. Between December 2015 and November 2018 we retrospectively identified 7 patients (8 cases) presenting with an acute non-vascular brain injury caused by periictal changes or nonconvulsive status epilepticus.

**Results:** Aphasia occurred in 7 cases (88 %), hemiparesis in 5 cases (63 %), impaired consciousness in 3 cases. Furthermore, conjugated eye deviation in 3 cases and hemisensory disturbance as well as memory disorder and facial nerve palsy in 1 case each (each with 13 %) was determined. In all patients MRI scans showed abnormal signal intensities in DWI with reduced apparent diffusion coefficient (ADC) values representing excitotoxic edema. The cortex was affected in 6 cases (75 %), thalamus additionally in 3 cases (38 %). Unilateral hippocampal changes occurred in 2 cases (25 %) and bilateral changes in 1 case (13 %). Additional perfusion imaging (arterial spin labelling = ASL) were performed in 2 cases revealing hyperperfusion corresponding to diffusion restricted areas. In only 3 of 7 patients EEP revealed epileptiform discharges.

**Conclusion:** MRI with diffusion imaging may be used to confirm the diagnosis of stroke mimics caused by prolonged seizure activity. Signal abnormalities are typically located to cortical areas lacking arterial distribution. Detection of this imaging pattern may assure optimal treatment in patients with stroke mimics.

P 178

### Neuroprotection induced by energy and protein-energy undernutrition is phasedependent after focal cerebral ischemia in mice

Tayana Silva de Carvalho<sup>1</sup>, Eduardo Sanchez-Mendoza<sup>1</sup>, Luiza Martins Nascentes Melo<sup>1</sup>, Adriana Schultz Moreira<sup>1</sup>, Maryam Sardari<sup>1</sup>, Egor Dzyubenko<sup>1</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, Essen, Germany

**Background:** Malnutrition predisposes to poor stroke outcome. In animal models, undernutrition protected against ischemic injury in some, but not other studies. In view of diverse stroke models and food restriction paradigms, the consequences of undernutrition are poorly understood

**Method:** Herein, we exposed mice to energy-reduced and protein-energy-reduced diets for 7-30 days and subsequently induced intraluminal middle cerebral artery occlusion

**Results:** Short-lasting 7 days of protein-energy undernutrition, but not energy undernutrition decreased post-ischemic brain leukocyte infiltration and microglial activation and reduced brain *Il-1 $\beta$*  mRNA, but did not protect against ischemic injury. 14 days of energy and protein-energy undernutrition, on the other hand, reduced ischemic injury despite absence of anti-inflammatory effects. Anti-oxidant genes (*Sod-1*, *Sod-2*, *Cat* mRNAs) were regulated in the liver and, to lesser extent, the ischemic brain, indicating an adapted, compensated stage. Conversely, 30 days energy and protein-energy undernutrition caused progressive animal exhaustion associated with post-ischemic hypoperfusion, rise of metabolic markers (*Sirt-1* and *Glut-1* mRNAs) in the ischemic brain and reregulation of pro- and anti-oxidant markers (now also *Nox-4* and *Gpx-3* mRNAs) in the liver. In the latter condition, no neuroprotection was noted.

**Conclusion:** Our study suggests an adaptation of metabolic systems that provides neuroprotection in a circumscribed time-window.

**Keywords:** Cerebral blood flow, diet modification, ischemic stroke, malnutrition, neuroinflammation, neuroprotection.

## Funktionelle Konnektivität bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie

Maximilian Schulz<sup>1</sup>, Felix Fischer<sup>1</sup>, Marlene Heinze<sup>1</sup>, Julian Schröder<sup>1</sup>, Bastian Cheng<sup>1</sup>, Eckhard Schlemm<sup>1</sup>, Iris Lettow<sup>1</sup>, Caroline Malherbe<sup>1</sup>, Jens Fiehler<sup>2</sup>, Axel Larena<sup>3</sup>, Christian Gerloff<sup>4</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinik und Poliklinik für Neurologie - CSI-Labor, Hamburg, Deutschland;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Zentrum für Radiologie und Endoskopie, Klinik und Poliklinik für

Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

(UKE), Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH (UHZ), Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Hamburg, Deutschland;

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Kopf- und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Studien zu neurodegenerativen Erkrankungen und Alterung zeigen, dass fokale Hirnläsionen neben strukturellen Netzwerkveränderungen auch das funktionelle Netzwerk betreffen. Bisher gibt es allerdings nur sehr wenige Daten, die sich mit dem Einfluss von zerebraler Mikroangiopathie auf funktionelle Hirnnetzwerke beschäftigen. Vor diesem Hintergrund haben wir die funktionellen Netzwerkeigenschaften und kognitive Funktion bei Patienten mit Mikroangiopathie mittels resting-state fMRI (rs-fMRI) und standardisierten kognitiven Tests untersucht.

**Ziele:** Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zerebraler Mikroangiopathie, funktioneller Konnektivität des Gehirns und kognitiver Funktion

**Fragestellung:** Finden sich Veränderungen in Netzwerkeigenschaften funktioneller Hirnnetzwerke bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie und stehen diese in Zusammenhang mit kognitiver Funktion?

**Methoden:** In einer Querschnittsuntersuchung wurden Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie ohne Zeichen der vaskulären Demenz, sowie gesunde Kontrollprobanden vergleichbaren Alters mittels rs-fMRI, strukturellem MRT und einer Auswahl kognitiver Tests (MMST, DemTec, TMT-A/B, Stroop-Test, CDT) untersucht. Hyperintensitäten der weißen Substanz als Ausdruck der zerebralen Mikroangiopathie wurden semi-automatisch segmentiert und quantifiziert. Die Definition der Knoten des Netzwerks erfolgte über eine Parzellierung des gesamten Gehirns mittels Freesurfer. Die funktionelle Konnektivität wurde als lineare Korrelation des BOLD-Signals zwischen den Knoten des Netzwerks berechnet. Davon ausgehend wurden folgende Graphentheorie-basierte Netzwerkparameter wurden berechnet: Degree, Global Efficiency, Clustering Coefficient und Modularity. Die Parameter wurden zwischen Patienten und Kontrollprobanden verglichen. Der Vergleich wurde unter Anwendung verschiedener Schwellenwerte auf die Korrelationsmatrizen wiederholt.

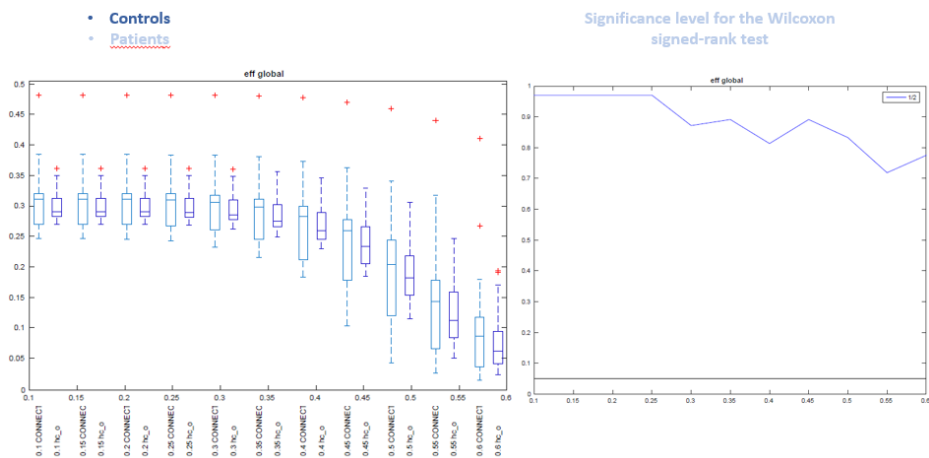


Abb.1

**Ergebnisse:** Es wurden 18 Patienten (10 Frauen, mittleres Alter 74,5 Jahre) und 26 Kontrollprobanden (9 Frauen, mittleres Alter 63,5 Jahre) untersucht.

Patienten zeigten signifikant schlechter Performance in den Trail-Making-Tests (A/B), sowie im Stroop-Test. Bei der Durchführung des Clock-drawing-tests, zeigten die Patienten ebenfalls signifikant schlechtere Werte, die sich allerdings im Mittel nicht im pathologischen Bereich befanden.

In der Analyse der funktionellen Netzwerkeigenschaften zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für Degree, Global Efficiency, Clustering Coefficient und Modularity zwischen den Gruppen. Die Abbildung zeigt beispielhaft die Ergebnisse für Global Efficiency.

**Schlussfolgerungen:** In unserer Stichprobe zeigten Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie trotz Hinweisen auf kognitive Dysfunktion in der neuropsychologischen Testung keine Unterschiede in Graphentheorie-basierten Netzwerkparametern der globalen funktionellen Konnektivität des Gehirns im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dies weist auf eine mögliche funktionelle Kompensation der strukturellen Schäden durch vaskuläre Läsionen hin. Möglicherweise entgehen Netzwerk-spezifische Veränderungen auch einer globalen Analyse und funktionelle Veränderungen zeigen sich nur in der Analyse spezifischer Subnetzwerke.

P 352

## Fokale Vaskulitiden der Arteria carotis interna als Ursache von zerebralen Infarkten

Julian Haaf<sup>1</sup>, Mareike Huber<sup>1</sup>, Stephane Weil<sup>1</sup>, Kerstin Schröder<sup>1</sup>, Matthias Maschke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Abteilung für Neurologie, Neurophysiologie und neurologische Frührehabilitation mit Schlaganfallereinheit, Trier, Deutschland

**Hintergrund:** Vaskulitiden sind trotz ihrer vielfältigen Erscheinungsbilder insgesamt seltene Ursachen des cerebralen Infarktes. Fokale Vaskulitismanifestationen an den Carotiden, beispielsweise postinfektiöser Genese, aber auch im Rahmen von Systemerkrankungen wie der Riesenzell- oder Takayasu-Arteriitis führen dabei zu Stenosen und Kontrastmittelenhancement in der cerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) der betroffenen Gefäße.

**Ziele und Fragestellung:** Untersuchung von vaskulitischen Veränderungen an der Arteria carotis interna mit unterschiedlichen klinischen Verläufen im Hinblick auf die KM-Aufnahme der Gefäßwand im vessel-wall imaging.

**Methoden:** Analyse von drei weiblichen Patienten im Alter von 31-, 35- und 65 Jahren, die sich mit Infarkten im Stromgebiet der Arteria cerebri media vorstellten, wofür jeweils eine im MRT kontrastmittelaufnehmende Stenose der zuführenden Carotiden ursächlich war.

**Ergebnisse:** Bei der Jüngsten der drei Patientinnen zeigte sich eine Liquorpleozytose von 112/3 Zellen/  $\mu$ L ohne Erregernachweis. Hinweise für eine systemische Erkrankung konnten in der Umfelddiagnostik nicht abgegrenzt werden, sodass wir bei der typischen Lokalisation an der Carotisendstrecke von einer parainfektösen Ursache der fokalen Vaskulitis ausgingen.

Ein Prednisolonstoß mit 100 mg über 5 Tage und einer sukzessiven Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 10 mg führte zu einer Regredienz der Stenose und der wandständigen Kontrastmittelaufnahme; Rezidive traten nicht mehr auf. Bei der zweiten Patientin (35-jährig) ist ätiologisch bei unauffälliger Liquorpunktion, aber zum ersten Fall vergleichbarer Entzündungslokalisation, fehlender systemischer Beteiligung und einer Endometritis sowie Gastroenteritis in den letzten zwei Monaten ebenfalls von einer postinfektösen Genese auszugehen.

Nach einem initialen Kortisonstoß mit 250 mg Prednisolon und einer Erhaltungsdosis von 20 mg besserten sich die Gefäßstenose und KM-Aufnahme nicht; zudem waren bildmorphologisch neue klinische Stumme Infarkte abgrenzbar. Im dritten Fall, einer 65-jährigen Patientin, wurde aufgrund des Lebensalters und fehlenden Hinweisen für eine systemische Erkrankung initial an eine klassische arterio-arteriell embolische Genese bei hochgradiger Carotisstenose gedacht.

Als sich ohne Therapie die Stenose aber vollständig zurückbildete und nach einem Jahr erneute cerebrale Ischämien auftraten erhielt die Patientin für 5 Tage 250 mg Prednisolon, worunter es zu einer erstmal vollständigen Regredienz der kernspintomographischen und sonographischen Befunde kam.

Die Liquoruntersuchung war gänzlich unauffällig. Im Verlauf erlitt die Patientin aber trotz Prednisolonerhaltungsdosis von 20 mg und Azathioprintherapie (2x50 mg) weitere ischämische Ereignisse (jeweils mit erneuten hochgradigen Stenosen mit KM-Aufnahme und Regredienz unter Prednisolon), sodass eine Cyclophosphamidtherapie initiiert wurde,

welche aber nach der erstmaligen Gabe aufgrund einer anhaltenden Lymphopenie nicht fortgeführt werden konnte. Schließlich wurde die Patientin bei Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis auf Methotrexat 15 mg und 400 mg Hydroxichloroquin eingestellt.

**Schlussfolgerungen:** Diese drei unterschiedlichen Verläufe unterstreichen die differenzialdiagnostische Schwierigkeit bei isolierten Vaskulitiden. Gegen ebenfalls in Betracht kommende reversible Vasokonstriktionssyndrom spricht in allen drei Fällen das klare KM-Enhancement der Gefäßwand im vessel-wall imaging. Fraglich bleibt aber die Zuverlässigkeit der KM-Aufnahme bei isolierten Vaskulitiden als alleiniges diagnostisches Kriterium und zur Überprüfung des Therapieerfolges bei fehlenden serologischen Markern.

P 380

### Intrahemisphärielle funktionelle Netzwerke sind robust gegenüber chronischer Hypoperfusion durch unilaterale asymptomatische Carotisstenose

Felix Fischer<sup>1</sup>, Caroline Malherbe<sup>1</sup>, Julian Schröder<sup>1</sup>, Marlene Heinze<sup>1</sup>, Bastian Cheng<sup>1</sup>, Eckhard Schlemm<sup>1</sup>, Maximilian Schulz<sup>1</sup>, Jens Fiehler<sup>2</sup>, Axel Larena<sup>3</sup>, Christian Gerloff<sup>1</sup>, Götz Thomalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Gefäßmedizin, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Zum Einfluss einer asymptomatischen unilateralen Stenose der A. carotis interna auf funktionelle Konnektivität und kognitive Fähigkeiten existieren nur wenige und teils widersprüchliche Daten.

**Ziele:** Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses einer chronischen Hypoperfusion bei hochgradiger asymptomatischer unilateraler Carotisstenose auf cerebrale funktionelle Konnektivität im *resting-state*-fMRT (rsfMRT).

**Fragestellung:** Es wurden zwei Fragen untersucht: 1. Führt eine unilaterale Carotisstenose zu einer Veränderung der Struktur kortikaler funktioneller Netzwerke? 2. Sind diese Veränderungen nach operativer oder interventioneller Therapie der Stenose reversibel?

**Methoden:** 26 Patienten mit unilateraler Carotisstenose ohne strukturelle Läsionen, die sich in unserem Zentrum zur interventionellen oder operativen Therapie vorstellten, und 25 gesunde Kontrollprobanden gleicher Altersverteilung wurden mittels strukturellem MRT, rsfMRT sowie neuropsychologischer Testung (MMSE, DemTecT, Trail-Making-Test, Stroop-Test) untersucht. Bei 22 der Patienten wurde die Untersuchung 3 Monate nach erfolgreicher Behandlung der Stenose wiederholt.

Die fMRT-Daten wurden einer Standard-Vorverarbeitung (räumliches *realignment*, *smoothing*, GLM, filtern) unterzogen. Die strukturellen MRT-Bilder wurden im Individualraum mittels *freesurfer* in anatomische Regionen segmentiert. Diese bildeten die Knoten des untersuchten funktionellen Netzwerkes, dessen Verbindungen durch die linearen Korrelationskoeffizienten der mittleren fMRT-Signale definiert wurden. Getrennt für die intrahemisphäriellen funktionellen Netzwerke der beiden Hemisphären jedes Probanden berechneten wir graphentheoretische Maße von Zentralität (*degree*, *betweenness*), funktioneller Integration (*characteristic path length*, *global efficiency*) und funktioneller Segregation (*clustering coefficient*, *modularity*). Da die Wahl des richtigen Schwellenwertes zur Trennung niedriger Korrelationen, die zufälliges Hintergrundrauschen repräsentieren, von den „wahren“ Verbindungen eines Netzwerkes ein ungelöstes Problem ist, wurden die Parameter über eine Spanne proportionaler Schwellenwerte zwischen 0 und 0.7 untersucht. Zusätzlich zum Rohwert wurde stets auch der normalisierte Wert jedes Parameters relativ zum Mittelwert dieses Parameter von 1000 randomisierten Netzwerken mit gleicher Degree-Verteilung untersucht, um für den Einfluss der Degree-Verteilung zu korrigieren.

Die Parameter wurden bei jedem Schwellenwert mit einem Wilcoxon-Sign-Rank-Test zwischen den Gruppen verglichen. **Ergebnisse:** Das mittlere Alter der Patienten lag bei 66 Jahren, der Stenosegrad bei 16 Patienten bei 70-80 %, bei 10 ≥ 90 % nach NASCET. 19 Patienten wurden mittels Carotis-Endarterektomie, 7 mittels Stenting behandelt. In der neuropsychologischen Testung zeigte die Patientengruppe bis auf ein schlechteres Abschneiden im Stroop-Test keinen Unterschied zur Kontroll-Gruppe.

Bei keinem der untersuchten Parameter zeigte sich ein Unterschied zwischen den Eigenschaften intrahemisphärieller funktioneller Netzwerke ipsilateral zur Stenose, kontralateral zur Stenose und bei den gesunden Kontrollen. Ebenso zeigte sich keine signifikante Veränderung der funktionellen Netzwerkeigenschaften nach Therapie der Stenose.

**Schlussfolgerungen:** Die chronischen Perfusionsveränderungen durch unilaterale asymptomatische Carotisstenose zeigten keinen Einfluss auf die Struktur intrahemisphärieller *resting-state*-Netzwerke. Dies spricht für die Robustheit funktioneller Netzwerke des Gehirns gegenüber Perfusionsveränderungen, so lange diese nicht zur strukturellen Hirnläsionen führen.

P 451

## Langzeit-Follow-up unterstreicht unzureichende Sekundärprophylaxe bei jungen Schlaganfall-Patienten

Ruben Ruschin<sup>1</sup>, Ramona Schuppner<sup>1</sup>, Andrea Pinkernelle<sup>1</sup>, Hans Worthmann<sup>1</sup>, Gerrit Maximilian Grosse<sup>1</sup>, Siegfried Geyer<sup>2</sup>, Hermann Haller<sup>3</sup>, Ralf Lichtinghagen<sup>4</sup>, Karin Weissenborn<sup>1</sup>, Florian Limbourg<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Soziologie, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Hypertoniezentrum, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland; <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Bei Patienten, die in jungen Jahren bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, sind die arterielle Hypertonie, sowie die Hypercholesterinämie wichtige modifizierbare Risikofaktoren zur Verhinderung eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses

**Ziele/Fragestellung:** Ziele der Untersuchung waren zum einen die Darstellung der Versorgungsrealität in Deutschland, zum anderen die vergleichende Untersuchung zwischen Patienten mit und ohne Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren hinsichtlich verschiedener Surrogatparameter der Atherosklerose und der eingenommenen medikamentösen Sekundärprophylaxe.

**Methoden:** In die prospektive Untersuchung wurden alle Patienten im Alter von 35-55 Jahren (Männer) oder 35-60 Jahren (Frauen) eingeschlossen, die in den Jahren 2000 bis 2010 mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke in der Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden und einen begleitenden arteriellen Hypertonus hatten. Erhoben wurden neben der modifizierten Rankin Skala (mRS), der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und dem Barthel-Index, die aktuelle Sekundärprophylaxe, die Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen (Schlaganfälle und Herzinfarkte), der Praxis-Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit, der 24-h-Langzeitblutdruck, die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis, der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin und das LDL-Cholesterin im Serum.

**Ergebnisse:** Von 346 angeschriebenen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, meldeten sich 101 Patienten zurück, hiervon willigten 48 in die Studienteilnahme ein. Das Alter der eingeschlossenen Patienten bei Schlaganfall lag im Mittel bei 50,8 Jahren, der NIHSS bei Indexereignis lag im Median bei 2 [0-18]. Die Follow-up Untersuchung fand im Mittel 8,6 Jahre nach dem Ereignis statt [5-16]. 16 Patienten (33 %) hatten in der Zwischenzeit ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erlitten. In der Praxisblutdruckmessung zeigten 25 (53 %) und in der Langzeit-Messung 20 (45 %) Patienten einen unkontrollierten Blutdruck ( $\geq 140/90$ mmHg), 4 Patienten (9 %) wiesen eine maskierte Hypertonie auf. Vier (16 %) Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck erhielten keine antihypertensive Therapie. 21 (44 %) Patienten wiesen ein unkontrolliertes S-LDL auf ( $\geq 100$ mg/dl), von diesen hatten 67 % keine lipidsenkende Therapie. Die Kombination aus mangelnder Blutdruck- und LDL-C-Kontrolle zeigten 9 Patienten (19 %). Patienten mit einer unzureichenden Sekundärprophylaxe bezogen auf Praxisblutdruck und LDL-Cholesterin zeigten einen signifikant höheren Albumin-Kreatinin-Quotienten ( $p=0,008$ ). Patienten mit und ohne erneutes kardiovaskuläres Ereignis unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Intima-media-Dicke ( $p=0,033$ ) und den 24h-Blutdruck-Mittelwerten in der Langzeit-Messung ( $p=0,025$ ) bei der Follow-up Untersuchung.

**Schlussfolgerungen:** Über 50 % der jungen Schlaganfallpatienten wiesen eine unzureichende Sekundärprophylaxe auf. 1/3 der Patienten erlitt im Langzeitverlauf ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis. Patienten mit Rezidiv hatten signifikant höhere Langzeit-Blutdruckwerte, Patienten mit guter Sekundärprophylaxe eine signifikant niedrigere Albuminurie. Junge Schlaganfallpatienten sollten engmaschig bezüglich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren überwacht und leitliniengerecht therapiert werden.

P 460

## Klinische Studienergebnisse beim akuten Schlaganfall: Wie relevant sind Unterschiede zwischen Intention-to-treat- und Per-protocol-Analysen?

Kolja Schürmann<sup>1</sup>, Hilla Rashid<sup>1</sup>, Pardes Habib<sup>1</sup>, Omid Nikoubashmann<sup>2</sup>, Jörg B. Schulz<sup>1</sup>, Arno Reich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Aachen, Neurologie, Aachen, Deutschland; <sup>2</sup>Uniklinikum Aachen, Neuroradiologie, Aachen, Deutschland

**Hintergrund:** In Therapiestudien wird das klinische Behandlungsergebnis nach akutem ischämischen Schlaganfall (AIS) typischerweise mittels Erhebung der modifizierten Rankinskala 90 Tage nach Ereignis (mRS d90) ermittelt. Aufgrund des Zeitintervalls zwischen Behandlung und dessen Ergebnis besteht das Risiko, Patient aus unterschiedlichen Gründen bis zur Abschlussuntersuchung zu verlieren, insbesondere in nicht-randomisierten Studien und dezentral-organisierten Gesundheitssystemen.

**Ziele:** Anhand eines prospektiven monozentrischen Schlaganfallregisters sollten die Fragen beantwortet werden, wie groß der numerische Unterschied zwischen den initial behandelten („intention-to-treat“) und nach 3 Monaten auswertbaren („per-protocol“) Patienten ist und ob es spezifischen Gruppencharakteristika gibt. Zudem wurde abgeschätzt, inwieweit die Unterschiede zu einer Ergebnisverzerrung führen könnten.

**Fragestellung:** Im prospektiven Register der Schlaganfallpatienten nach Reperfusionstherapie am Uniklinikum Aachen, lag die mRS nach 90 Tagen mittels verblindetem Telefoninterview im Zeitraum 01/2010-05/2016 in 76,2 % vor. Um auszuschließen bzw. nachzuweisen, dass Patienten, welche nicht erreicht wurde, schwerer betroffen waren oder häufiger Komplikationen erlitten, wurden die telefonisch kontaktierten mit den nicht erreichbaren Patienten verglichen (mRS d90 vorliegend vs. fehlend).

**Methoden:** Der Vergleich der Basischarakteristika, Schlaganfallschweregrad, Behandlungskomplikationen und -erfolg erfolgte mittels retrospektiver Kohortenanalyse nicht stationär verstorbenen Patienten nach AIS und Reperfusionstherapie. Die Sterblichkeit innerhalb von 90 Tagen nach Schlaganfall der 162 in Aachen heimische Patienten, welche zuvor mittels verblindetem Telefoninterview nicht erreicht wurden wurde durch offizielle Auskunft des lokalen Einwohnermeldeamtes ermittelt. Diese wurde mit der Mortalität der 858 Patienten, welche im selben Zeitraum behandelt und erfolgreich kontaktiert wurden. Um den Einflussfaktor der Sekundärverletzungen zur Thrombektomie zu minimieren, wurden die Patienten auch nach Rekanalisationsmaßnahmen (systemisch vs. endovaskulär (inkl. Kombinationsbehandlung)) ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die telefonisch erreichbaren Patienten (mRS d90 vorliegend) waren im Mittel jünger (70,1 vs. 74,5 Jahre,  $p < 0,001$ ) und litten weniger häufig an Diabetes (23,9 % vs. 34,8 %,  $p = 0,004$ ) oder vorrausgegangenen Schlaganfällen (21,8 % vs. 30,1 %,  $p = 0,026$ ). Die Geschlechtsverteilung und weiteren vaskulären Risikofaktoren unterschieden sich nicht signifikant. Der Schweregrad der Schlaganfälle (NIHSS und mRS bei Aufnahme) sowie das funktionelle Ergebnis bei Entlassung (mRS) unterschied sich nicht wesentlich weder bei systemisch thrombolysierten noch endovaskulär behandelten Patienten zwischen den Gruppen. Nach systemischer Thrombolyse traten war die Pneumonierate in der mRS d90 vorliegend Gruppe höher (19,4 vs. 9,7 %,  $p = 0,008$ ). Unter nicht erreichbaren Patienten gab es einen statistisch nicht signifikanten Trend zu höheren intrakraniellen periinterventionellen Blutungskomplikationen (9,8 vs. 14,0 %,  $p = 0,449$ ). Auffällig war eine erhöhte Mortalität der nicht kontaktierten Patienten nach Entlassung, sowohl in der Lysegruppe (4,2 % vs. 9,7 %,  $p = 0,011$ ) und der endovaskulär behandelten Gruppe (4,6 % vs. 14,3 %,  $p = 0,029$ ).

**Schlussfolgerungen:** Trotzdem sich die Gruppen der nach 90 Tagen verlaufsbeurteilbaren bzw. nicht-verlaufsbeurteilbaren Patienten hinsichtlich Schweregrad und Komplikationen der Schlaganfälle sowie funktionellem Ergebnis zum Zeitpunkt der Entlassung nicht relevant unterschieden, verstarben letztere häufiger innerhalb von 90 Tagen nach Schlaganfall. Ursächlich könnten ein höheres Lebensalter und ggf. häufigere Vorerkrankungen sein. Um systematische Fehler zu vermeiden ist daher ein möglichst vollständiges Follow-up sowie Dokumentation von Hinderungsgründen notwendig. Bei unvollständigen longitudinalen Daten sollten zusätzlich Imputationsmethoden in der Analyse erwogen werden.

P 514

## Embolic stroke of undetermined source is associated with atrial fibrosis similar to atrial fibrillation

Peter Kühnlein<sup>1</sup>, Christian Mahnkopf<sup>2</sup>, Nazem Akoum<sup>3</sup>

<sup>1</sup>REGIOMED Klinikum Coburg, Neurologische Klinik, Coburg, Deutschland; <sup>2</sup>REGIOMED Klinikum Coburg, II. Med. Klinik

Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Coburg, Deutschland; <sup>3</sup>University of Washington School of Medicine, Heart Institute at UW Medical Center, Seattle, United States

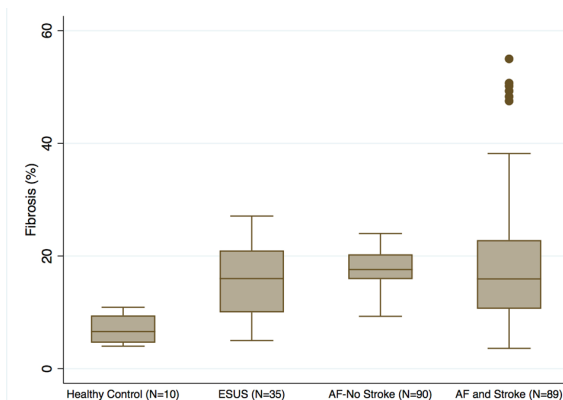
**Background:** Atrial fibrillation (AF) is often implicated in Embolic Stroke of Unknown Source (ESUS). Atrial fibrosis may be an underlying mechanism for both AF and ESUS.

**Objective:** To compare atrial fibrosis across 4 different groups of patients(pts): healthy controls, ESUS, Atrial Fibrillation and stroke, and AF without stroke.

**Methods:** We used late-gadolinium enhancement MRI (LGE-MRI) to compare left atrial fibrosis in 10 healthy controls, 35 pts with ESUS, 89 pts with AF and stroke, and 90 AF pts without stroke. Left atrial (LA) volume index, surface area and percent atrial wall fibrosis were compared between the groups.

**Results:** The mean age was  $65 \pm 14$  years and 52 % were female. ESUS patients had significantly more LA fibrosis than healthy controls ( $16.8 \% \pm 5.2$  vs.  $10.6 \% \pm 5.7$ ;  $p=0.026$ ), and similar fibrosis to that of AF patients with stroke ( $18.3 \% \pm 11.4$ ;  $p=0.66$ ) and AF pts without stroke ( $13.7 \pm 8.0$ ;  $p=0.24$ ). LA volume index (ESUS  $38 \pm 13$ ; Control  $35 \pm 13$ ; AF  $63 \pm 51$  ml/m<sup>2</sup>) and area (ESUS  $120 \pm 28$ ; Control  $109 \pm 30$ ; AF  $129 \pm 41$  cm<sup>2</sup>) were not significantly different. Fig 1 depicts medians and IQR of LA fibrosis compared using Wilcoxon rank-sum tests.

**Conclusion:** Patients with ESUS exhibit significantly more atrial fibrosis than control subjects, and similar to that seen in AF patients, supporting the hypothesis that atrial fibrosis is in the common causal pathway of cardioembolic stroke and independently, of AF. Prospective studies are needed to assess the role of anticoagulation in primary and secondary stroke prevention in patients with a high burden of atrial fibrosis.





## Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB III

P 18

### Was können Physiotherapie und Ergotherapie auf der Stroke Unit leisten?

Rüdiger Seitz<sup>1</sup>, Lea Andres-Radermacher<sup>1</sup>, Aschwin G. J. Kolman<sup>1</sup>, Sabine Robbers<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LVR-Klinikum Düsseldorf, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Abteilung Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Physiotherapie und Ergotherapie sind erfahrungswissenschaftlich begründete Behandlungsverfahren, mit deren Hilfe Patienten nach einem Schlaganfall neurologische Störungen überwinden und durch die Erkrankung verlorene Funktionen zurückerwerben können. Mittels bildgebender und neurophysiologischer Untersuchungen konnten die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der zerebralen Plastizität identifiziert werden. Dabei beruhen die Ergebnisse auf mehrwöchigen Interventionen im chronischen Krankheitsstadium, wenn die sogenannte Spontanerholung abgeschlossen ist.

Schlaganfallpatienten liegen aber typischerweise nur ca. 3 bis 7 Tage in einer Stroke-Unit und werden dann auf eine periphere Station oder in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt. Dennoch ist vorgeschrieben und abrechnungsrelevant, dass die Patientinnen und Patienten täglich Physiotherapie und Ergotherapie erhalten. In dieser frühen Krankheitsphase beruht die Erholung aber vor allem auf der sogenannten Spontanerholung, d. h. dem Rückgang von Funktionsstörungen, die auf Begleitphänomenen wie der Veränderung der neuronalen Erregbarkeit, dem begleitenden Hirnödem und resorptiven Vorgängen beruhen. Außerdem ist die Behandlungsdauer von wenigen Tagen zu kurz, um den Erfolg einer physiotherapeutischen oder ergotherapeutischen Intervention im Einzelfall und darüber hinaus gruppenstatistisch nachweisen zu können. Beide Faktoren vereiteln somit einen Effektivitätsnachweis.

**Ziele:** Wir haben daher in dieser Arbeit drei Ziele verfolgt:

1. Definition der Tätigkeit von Physiotherapie und Ergotherapie,
2. Definition von Therapiezielen auf der Schlaganfall-Einheit und
3. Definition von angemessenen Funktionsskalen

**Ergebnisse:** Zunächst ergab unsere systematische Analyse, dass die Therapeuten einen funktionellen Befund erheben, der einer differenzierten neurologischen Untersuchung entspricht. Auf diesem Befund aufbauend wird die Therapie so ausgelegt, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, sich wieder selbst versorgen können.

Das erste Therapieziel ist Mobilität im Bett, gefolgt von der Stabilität im Sitz und funktionelle Armaktivitäten anzubahnen. Dann kommt die Stabilität im Stand und schließlich die Mobilisation in den Gang. Darüber hinaus sind Nahrungsaufnahme, Körperhygiene und manuelle Tätigkeiten wichtige Therapieziele beim Einsatz der Arme. Hierbei ergänzen sich Physiotherapie und Ergotherapie. Wichtige weitere Aspekte sind außerdem das Entgegenwirken von Gelenkkontrakturen bei Lähmungen, die Atemunterstützung zur Pneumonieprophylaxe und die Unterstützung der Muskelpumpe in den Extremitäten zur Thromboseprophylaxe. Therapeutisch kommen neben passiven durch neuromuskuläre Fazilitationstechniken aktiv-assistive Bewegungsansätze und vorzugsweise selbstständige Bewegungen zum Tragen.

Funktionelle Skalen z. B. von Armmotorik und Gangfähigkeit ermöglichen die Funktionsstörung und -erholung zu objektivieren. Dies ist vor dem Hintergrund wichtig, dass der Krankheitsverlauf nach einem Schlaganfall Komplikationen beinhalten kann, die in unvorhersehbarer Weise den Zeitpunkt und das Ausmaß der Funktionserholung beeinträchtigen können. Dies erlaubt die Planung einer adäquaten Therapie bei Patienten mit bildmorphologisch nachgewiesenem Hirninfarkt oder Hirnblutung. Außerdem ist es mit dem differenzierten Repertoire an funktionsorientierten Skalen möglich, über Institutionen hinweg und gegenüber Kostenträgern das Ausmaß der neurologischen Schädigung und der Erholung in nachvollziehbarer Weise zu übermitteln. Damit kann die Planung einer adäquaten Rehabilitationsbehandlung verbessert werden.

**Schlussfolgerungen:** Der dargestellte Ansatz erlaubt das Erfordernis physio- und ergotherapeutischer Maßnahmen gegenüber den Kostenträgern nachzuweisen und kann dazu beitragen, einen zielgerichteten Einsatz der Therapeuten bei den knappen Ressourcen im Akutkrankenhaus zu bestimmen.

P 79

## Cardiovascular risk in persons with antihypertensive medication recommendation based on recent and previous American, European and International arterial hypertension guidelines in the German general population

Janine Gronewold<sup>1</sup>, Rene Kropp<sup>1</sup>, Nils Lehmann<sup>2</sup>, Andreas Stang<sup>2</sup>, Amir A. Mahabdi<sup>3</sup>, Klaus Berger<sup>4</sup>, Christian Weimar<sup>5</sup>, Martin Dichgans<sup>6</sup>, Susanne Moebus<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>5</sup>, Karl Heinz Jöckel<sup>2</sup>, Raimund Erbel<sup>2</sup>, Dirk M. Hermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, Neurology, Chair of Vascular Neurology, Dementia and Ageing Research, Essen, Germany;

<sup>2</sup>Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany;

<sup>3</sup>University Hospital Essen, Cardiology, West-German Heart and Vascular Center Essen, Essen, Germany; <sup>4</sup>Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany; <sup>5</sup>University Hospital Essen, Neurology, Essen, Germany;

<sup>6</sup>Institute for Stroke and Dementia Research, University Clinic Munich, Ludwig-Maximilians-University, München, Germany

**Background:** Arterial hypertension guidelines strongly differ between societies. The recommendations for antihypertensive treatment of the current American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline are wider than of previous and recent American, European and international guidelines. How cardiovascular risk differs between persons with and without antihypertensive medication recommendation has not been examined for different guidelines.

**Methods:** In the population-based Heinz Nixdorf Recall study comprising 4814 participants aged 45-75 years, we compared the prevalence of antihypertensive medication recommendation according to American (Joint National Committee 7 [JNC7], ACC/AHA 2017), European (European Society of Hypertension [ESH]/European Society of Cardiology [ESC] 2013/2018), and World Health Organization (WHO) 2003 guidelines. We furthermore compared prevalence and progression of subclinical atherosclerosis, assessed by baseline coronary artery calcification (CAC) and rapid CAC progression during 5-year follow-up, as well as incident cardiovascular events during 5-year follow-up between participants with and without antihypertensive medication recommendation.

**Results:** ACC/AHA 2017 recommended the highest percentage of participants that hitherto did not take antihypertensive medication for antihypertensive medication (45.8 %) compared to JNC7 (37.2 %), ESH/ESC 2013 (17.8 %), ESC/ESH 2018 (26.7 %) or WHO (20.3 %) guidelines. The recommendation to receive vs. not receive antihypertensive medication discriminated cardiovascular events during 5-year follow-up better using ACC/AHA 2017 (2.5 % vs. 1.1 %,  $p=0.003$ ) than other guidelines. Baseline CAC (median:31.4[Q1;Q3:1.0;173.9] vs. 1.3[0.0;30.6],  $p<0.001$ ), but not rapid CAC progression during 5-year follow-up (19.5 % vs. 17.9 %,  $p=0.310$ ) was increased in participants with vs. without antihypertensive medication recommendation.

**Conclusions:** Although its antihypertensive medication recommendation is widest, ACC/AHA 2017 discriminated cardiovascular risk better than other guidelines.

P 106

## Verbesserte Zeichenschärfe durch Verwendung des kleinen CT-Röhrenfokus in der Kopf-Hals-CTA

Johannes Roßkopf<sup>1</sup>, Michael Braun<sup>2</sup>, Bernd Schmitz<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Radiologie, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>BKH Günzburg, Neuroradiologie, Günzburg, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Neuroradiologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Die Computertomographische Angiographie (CTA) ist ein klinisches Routineverfahren in der Bildgebung der Kopf-Hals-Gefäße. Daher wurden bereits eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze verfolgt, um eine Verbesserung der CT-Auflösung z. B. durch Anpassung der Röhrenspannung (kV) zu erzielen. Bisher wenig beachtet in der CT, aber aus der konventionellen Röntgendiagnostik bekannt, nimmt der Röhrenfokus Einfluss auf die Ortsauflösung.

**Ziele:** Ziel war es, das Optimierungspotential in der CTA auf die Zeichenschärfe der Kopf-Hals-Gefäße durch Veränderung des Röhrenfokus zu untersuchen.

**Fragestellung:** Kann die Zeichenschärfe der Kopf-Hals-Gefäße in der CTA durch Wahl eines kleinen Röhrenfokus verbessert werden?

**Methoden:** An 22 Patienten der klinischen Routine wurden Kopf-Hals-CTA Datensätze (Philips 40 Zeiler Brilliance CT) mit großem und kleinem Röhrenfokus akquiriert. Der HU Dichteanstieg an der Gefäßkante von insgesamt 544 Kopf-Hals-Gefäßsegmenten wurde in einem semi-automatischen Prozess in Winkelgrad bestimmt.

**Ergebnisse:** Durch Verwendung des kleinen Röhrenfokus zeigte sich ein signifikant steilerer HU Dichteanstieg an der Gefäßkante, im Schnitt um 10 % auf 82° Winkelgrad ( $p < 0.05$ ). Höhere Winkelgrade sind mit einer verbesserten Zeichenschärfe bzw. reduzierten geometrischen Unschärfe assoziiert.

**Schlussfolgerungen:** Ein kleiner Röhrenfokus kann die Zeichenschärfe der Kopf-Hals-Gefäße in der CTA verbessern.

P 237

### Stroke-ARTEV – Akute Regionale Telemedizinische Versorgungskette Karlsruhe

Joachim Scheffl<sup>1</sup>, Tanja Joseph<sup>1</sup>, Benjamin Büchele<sup>1</sup>, Georg Gahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

**Hintergrund:** Stroke-ARTEV steht für Akute Regionale Telemedizinische Versorgungskette Karlsruhe. Das telemedizinische Schlaganfallnetzwerk ist eine Kooperation des Städtischen Klinikums Karlsruhe, sowie vier regionalen Krankenhäusern im Einzugsgebiet um Karlsruhe sowie länderübergreifend bis nach Rheinland-Pfalz.

Die Projektleitung ist an der Neurologischen Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe angesiedelt. Teilnehmende Kliniken sind: Asklepios Südpfalzklinik Kandel, Vinzentius-Krankenhaus Landau, Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal, das Klinikum Mittelbaden GmbH und bis 2017 das Klinikum Speyer. Das Einzugsgebiet des telemedizinischen Netzwerkes beträgt ca. 650.000 Einwohner.

Die telekonsiliarische Leistung ist auf die Behandlung von Patienten im 6-h-Zeitfenster sowie auf instabile Patienten oder Patienten mit unklarer neurologischer Symptomatik beschränkt. In den Kooperationskliniken finden regelmäßige Schulungen für die akute Schlaganfallbehandlung statt. Zusätzlich werden zentrale Schulungsveranstaltungen in Karlsruhe durchgeführt sowie Hospitationen für ärztliches und pflegerisches Personal.

**Ergebnisse:** Seit der Inbetriebnahme 2011 wurden bis Ende 2018 insgesamt 2513 Patienten mit steigender Tendenz telemedizinisch von Karlsruhe aus betreut. Bei 672 (26,7 %) Patienten wurde eine i.v. Thrombolyse durchgeführt, 233 (9,2 %) Patienten wurden zur weiteren interventionellen Versorgung an das Städtische Klinikum Karlsruhe übernommen. Allein im Jahr 2017 und 2018 wurden 100 Patienten aus den telemedizinisch betreuten Kliniken übernommen. Insgesamt wurde in diesem Zeitraum bei 312 Schlaganfallpatienten eine neuroradiologische Intervention durchgeführt.

**Schlussfolgerungen:** 2018 konnte am Fürst-Stirum-Klinikum Bruchsal eine Tele-Stroke-Unit nach DSG-Kriterien zertifiziert werden. Insgesamt können wir zeigen, dass mit einem regionalen Schlaganfall-Telemedizin-System eine wohnortnahe Versorgung der Schlaganfallpatienten im Stroke-ARTEV Einzugsgebiet praktikabel ist.

P 239

### Retinale Veränderungen nach Posteriorinfarkt zeigen unterschiedliche Muster in den temporalen und nasalen Sektoren

Laura Börker<sup>1</sup>, John-Ih Lee<sup>1</sup>, Lena Gernerzki<sup>1</sup>, Rainer Guthoff<sup>2</sup>, Orhan Aktas<sup>1</sup>, Michael Gliem<sup>1</sup>, Sebastian Jander<sup>1</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Philipp Albrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Heinrich-Heine-Universität, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Augenheilkunde, Heinrich-Heine-Universität, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Eine häufige, aber oft nicht diagnostizierte Folge eines Schlaganfalls sind Gesichtsfelddefekte, welche einen negativen prognostischen Faktor für die Unabhängigkeit und die Lebensqualität betroffener Patienten darstellen. Sie entstehen durch Läsionen im visuellen System, wobei zumeist der visuelle Cortex oder die Radiatio optica im Stromge-

biet der A. cerebri posterior betroffen sind. Eine spontane Remission der Gesichtsfelddefekte erfolgt nur in begrenztem Ausmaß. Momentan fehlen effektive Behandlungsstrategien. Ein relevanter pathophysiologischer Mechanismus, welcher die visuellen Defekte langfristig verstärken kann, ist die transsynaptische retrograde Degeneration.

**Ziele und Fragestellung:** Ziel unserer Studie ist es, die Auswirkung von Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior auf das visuelle System zu analysieren und transsynaptische, retrograde Degeneration zu detektieren.

**Methoden:** In unserer prospektiven klinischen Studie wurden 21 Patienten mit einem Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri posterior mittels spektraler optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) sowie mittels multifokal visuell evozierter Potenziale (mfVEP) im Querschnitt sowie longitudinal über die Dauer eines Jahres untersucht. Hierbei wurden in der OCT symptomatische sowie asymptomatische temporale und nasale Hemifelder und die korrespondierenden Gesichtsfelder mittels mfVEP mit der kontralateralen Seite verglichen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich eine signifikante Schichtdickenabnahme der makulären symptomatischen nasalen retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der peripapillären symptomatischen temporalen RNFL nach 3–6 Monaten im Vergleich zur Ausgangsmessung. Die makuläre symptomatische temporale RNFL wies bereits während der Ausgangsmessungen eine geringere Schichtdicke auf als die asymptomatische. In der mfVEP-Ausgangsmessung des symptomatischen Gesichtsfeldes zeigte sich eine signifikant verlängerte erste Peak-Latenz im Vergleich zum asymptomatischen Gesichtsfeld. Amplitude und erste Peak-Latenz der nasalen Gesichtsfelder erholten sich unvollständig über die nächsten 3–6 Monate, verglichen mit der Ausgangsmessung.

**Schlussfolgerungen:** Die Dynamik der Ergebnisse der OCT- und mfVEP-Messungen variieren zwischen temporal und nasal. Wir folgern, dass sich die Dynamik der retrograden transsynaptischen Degeneration für die einzelnen temporalen und nasalen retinalen Sektoren nach Ischämien im Stromgebiet der A. cerebri posterior unterscheidet.

P 405

## Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ixolaris und Agaphelin beim experimentellen Schlaganfall

Jonas Leinweber<sup>1</sup>, Friederike Langhauser<sup>2</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Neurologische Klinik, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Agaphelin und Ixolaris sind zwei Proteine, die aus den Speicheldrüsen von Hämatophagen gewonnen werden. Agaphelin inhibiert die Neutrophilen-Elastase und vermindert dadurch die Cathepsin G induzierte Thrombozytenaggregation. Ixolaris inhibiert den Tissue Factor/FVII-Komplex und somit den extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade. Für beide Proteine konnte in früheren Studien eine starke antithrombotische Wirkung gezeigt werden, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen. Somit sind Agaphelin und Ixolaris zwei neue interessante Kandidaten für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls.

**Ziele:** Ziel dieses Projektes war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixolaris und Agaphelin im Mausmodell der zerebralen Ischämie aufzuklären.

**Methoden:** Bei Mäusen wurde durch 60 minütige Okklusion der Arteria cerebri media ein Schlaganfall ausgelöst. An Tag 1 und 7 nach Schlaganfall wurde die Infarktgröße mittels MRT und die neurologischen Defizite mittels neurologischer Testungen bestimmt. Um die Sicherheit von Agaphelin und Ixolaris im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung zu überprüfen, wurde das intrazerebrale Blutungsrisiko durch Quantifizierung von extravaskulärem Hämoglobin analysiert. Die Thrombusbildung und inflammatorische Prozesse wurden durch Western Blot und Immunhistochemie untersucht, sowie der Einfluss auf die Physiologie der Blut-Hirn-Schranke mit dem Marker Evans Blue bestimmt.

**Ergebnisse:** Mäuse die nach tMCAO pharmakologisch mit Agaphelin behandelt wurden, entwickelten deutlich kleinere Infarkte, zeigten ein verbessertes neurologisches Outcome und eine gesunkene Mortalität im Langzeitversuch. Dem protektiven Effekt von Agaphelin lagen eine verminderte intrazerebrale Thrombusbildung, eine abgeschwächte Entzündungsantwort und eine Stabilisierung der BHS zugrunde. Der antithrombotische Effekt von Agaphelin ging ohne erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen einher. Für die Behandlung mit Ixolaris nach tMCAO hingegen ergab sich zwar eine Reduktion der Infarktgröße, das neurologische Outcome aber war nicht verbessert. Zudem verursachte die Behandlung mit Ixolaris erhebliche intrazerebrale Blutungen und eine gestiegene Mortalität der Mäuse.

**Schlussfolgerungen:** Aufgrund der massiven Nebenwirkungen scheint Ixolaris kein geeigneter Kandidat für die humane Anwendung zu sein. Agaphelin hingegen ist eine interessante Substanz für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Inwieweit die Ergebnisse dieser Arbeit auf den Patienten übertragen werden können und ob Agaphelin für die klinische Anwendung geeignet ist, muss in weiteren Studien geklärt werden. Insgesamt stellt aber die Hemmung thromboinflammatorischer Prozesse, ohne eine Erhöhung der Blutungskomplikationen, eine vielversprechende Option zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls dar.

P 422

## **Erhöhte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe in Patienten mit intrakraniellen Aneurysmata – Ergebnisse einer ersten prospektiven Studie**

Sebastian Zaremba<sup>1</sup>, Luca Albus<sup>2</sup>, Ullrich Wüllner<sup>1</sup>, Hartmut Vatter<sup>3</sup>, Erdem Güresir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Neurologie, Bonn, Deutschland; <sup>2</sup>Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Deutschland;

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Bonn, Neurochirurgie, Bonn, Deutschland

**Hintergrund:** In retrospektiven Studien konnte ein gehäuftes Auftreten von Symptomen der obstruktiven Schlafapnoe [OSA] bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmata [IA] und subarachnoidalen Aneurysmablutungen [SAB] gezeigt werden. In unseren eigenen retrospektiven Daten was eine OSA verglichen zu anderen Schlafstörungen mit einem etwa 5-fach erhöhtes Risiko für eine SAB assoziiert. Denkbare pathophysiologische Mechanismen umfassen Blutdrucksteigerung, sowie inflammatorische und oxidative Stressoren. Es fehlen bisher zuverlässige prospektive Daten zur Prävalenz der OSA in Patienten mit IA.

**Ziele:** Durch diese Studie sollen erstmals zuverlässige prospektive Daten zur Prävalenz der OSA in Patienten mit IA, und deren Effekt auf den Blutdruck und den Verlauf des IA gewonnen werden.

**Fragestellung:** Wie hoch ist die Prävalenz der OSA bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmata, und benötigen OSA Patienten in dieser Population mehr Blutdruckmedikamente?

**Methoden:** In unserer aktuell noch laufenden Studie testen wir die Hypothese, dass Patienten mit IAs häufig an einer OSA leiden und dies mit einem vermehrten Bedarf an Antihypertensiva sowie einem schlechteren Outcome (Größenzunahme, Ruptur oder Interventionsbedarf) vergesellschaftet ist. Bisher wurden 74 Patienten mit IA eingeschlossen und mittels kardiorespiratorischer Polygraphie (KP) in häuslicher Umgebung untersucht. Die aktuelle Medikation und Komorbiditäten bei Einschluss, sowie die Größenzunahme und Ruptur Rate der IA über 5 Jahre werden zwischen Patienten mit und ohne OSA verglichen. (ClinicalTrials.gov: NCT02880059)

**Ergebnisse:** Bei 63 der 74 eingeschlossen Patienten konnte eine komplette KP abgeleitet und ausgewertet werden. Basierend auf diesen Messungen litten 57,1 % der Männer (n=7) und 25,4 % der Frauen (n=56) an einer OSA. Patienten mit OSA nahmen signifikant mehr Antihypertensiva ein ( $1.52 \pm 0.3$  vs.  $0.62 \pm 0.2$ ;  $p=0.015$ , CI 95 % 0.190 - 1.623). Der gemessene Blutdruck, BMI, Alter und Raucherstatus unterschieden sich bei Studieneinschluss zwischen Patienten mit und ohne OSA nicht.

**Schlussfolgerungen:** Unsere prospektiven Daten zeigen eine hohe Prävalenz der OSA in Patienten mit IA. OSA Patienten wurden an Baseline deutlich mehr Antihypertensiva verschrieben als den Kontrollen. Wir werden diese Ergebnisse in weiteren Patienten bestätigen und den weiteren klinischen Verlauf über 5 Jahre beobachten.

P 536

## Telemedizin – viel mehr als nur Patientenversorgung

Uta Meyding-Lamadé<sup>1</sup>, Christian Jacobi<sup>1</sup>, Burc Bassa<sup>1</sup>, Eva Maria Craemer<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Krankenhaus Nordwest GmbH, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland

**Hintergrund:** In Deutschland, aber auch weltweit haben wir bereits einen dramatischen Fachkräfte-Mangel, Telemedizin kann helfen den Menschen weltweit Zugang zu spezialisierter medizinischer Versorgung zu ermöglichen. Ein transkontinentales Telemedizinprojekt zwischen der Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt und dem Brunei Neuroscience Stroke and Rehabilitation Centre, Brunei Darussalam zeigt, dass Telemedizin viel mehr ist, als reine Patientenversorgung.

**Methoden:** Ein Schwerpunkt neben der Patientenversorgung liegt in der Ausbildung von Fachkräften vor Ort, Ärzte, Therapeuten und Pflegepersonal. Einzigartig und innovativ an diesem Programm ist, dass neben der Ausbildung vor Ort, der Großteil aller Inhalte telemedizinisch aus Deutschland vermittelt wird. Neben telemedizinischen Vorlesungen erfolgen auch regelmäßige Patientenvorstellungen. So werden nicht nur neurologische Untersuchungsmethoden und Krankheitsbilder interaktiv besprochen, es erfolgen auch regelmäßige Patientenvorstellungen, so dass bruneiische Ärzte auch mit in Südostasien eher seltener auftretenden neurologischen Krankheiten Erfahrung sammeln können. Spezielle neurologische Untersuchungsmethoden wie beispielsweise das EEG und EMG werden telemedizinisch gemeinsam befundet. Auch neuroradiologische Inhalte werden regelmäßig durch die hiesige Neuroradiologie besprochen. Die bruneiischen Ärzte können somit auch von dem Wissen eines sehr breit aufgestellten Teams profitieren, ohne das Land verlassen zu müssen. Als synergistischer Effekt ist zu sehen, dass hierdurch mehrjährige Auslandsaufenthalte von vor Ort dringend gebrauchtem Personal vermieden werden können. Im Rahmen dieses Projektes ist es auch erstmalig gelungen einen Facharzt für Neurologie in Brunei und mit Hilfe der Telemedizin, maßgeschneidert an die Bedürfnisse des Landes in einem fünfjährigen Curriculum auszubilden und abschließend erfolgreich durch unabhängige Gutachter prüfen zu lassen. Zur bestmöglichen Patientenversorgung wurde von Beginn an auch im Bereich Neurorehabilitation angeleitet. In einem Land, das über keinerlei Rehakliniken, Pflegeeinrichtungen verfügt, die Patienten stabil sind um sie aus der Klinik zu entlassen, haben wir eine weitere Telematikinfrastruktur geschaffen. Die Tele-Reha sowie die Home-based-Care. In Anbetracht dessen, dass es weltweit in vielen Regionen an neurologischem Fachwissen sowie auch an Wissenschatlern mangelt, wurden von Anfang an wissenschaftliche Projekte durchgeführt. Hier wurden junge Wissenschaftler strukturiert angeleitet, ohne dass sie Jahre bis hin zu Jahrzehnten zur Ausbildung außer Landes gingen.

**Ergebnisse:** Wir haben den weltweit ersten telemedizinisch Facharzt ausgebildet. Mit nur 5 Pflegekräften konnten wir 1.000 Patienten in das Home-based-Care einschließen.

**Schlussfolgerungen:** Der Aufbau eines Neurologischen Zentrums inkl. Stroke Unit, Rehabilitation und Wissenschaft mittels Telemedizin zeigt, dass es möglich ist über eine große Distanz den Zugang zu deutscher Spitzenmedizin zu gewährleisten. Nach einer erfolgreichen und raschen Aufbauphase, war es mögliche eine akut neurologische Versorgung dorthin zu bringen, wo es die Menschen benötigen. Dieses Leuchtturmprojekt, nicht nur Brunei Darussalam, hat gezeigt, dass es möglich ist, die Behandlung in einer Entfernung von 12.000 Kilometer zu ermöglichen, neurologisches Fachwissen und Behandlungsmöglichkeiten zu vermitteln. Telemedizin viel mehr, als nur reine Patientenversorgung.

P 618

## Representation of blood flow in perforating basal ganglia arteries of patients with cerebral small vessel disease (CSVD) at 7 Tesla MRI

Valentina Perosa<sup>1,2,3</sup>, Tine Arts<sup>4</sup>, Anne Assmann<sup>1</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1,2</sup>, Stefanie Schreiber<sup>1,2</sup>, Emrah Duezel<sup>2,3,5</sup>, Jaco Zwanenburg<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; <sup>2</sup>DZNE, Magdeburg, Deutschland; <sup>3</sup>IKND, Magdeburg, Deutschland; <sup>4</sup>University Medical Center Utrecht, Department of radiology, Utrecht, Netherlands; <sup>5</sup>University College London, London, United Kingdom

**Background:** Interest in the small vessels' pathology is growing because of its contribution to cognitive impairment (Pantoni *et al.*, 2009) and its possible interaction with AD-related pathology (Boyle *et al.*, 2018). CSVD affects vessels (small arteries and veins, arterioles and capillaries), including the perforating arteries of the basal ganglia. Because of their small dimension, *in vivo* analysis of blood flow in these arteries is challenging.

**Methods:** We applied an innovative 2D-Flow sequence at 7 Tesla MRI (Bouvy *et al.*, 2016) in order to assess the blood flow velocity and pulsatility index (PI) of these arteries in 20 CSVD patients (mean [SD] age 71 [9] years, 65 % male) and 28 healthy elderly controls (70 [9] years, 62 % male). Vascular risk factors were also available in this cohort. Furthermore, we obtained MRI measures of 8 participants approximately a year from baseline. Using a MATLAB-based tool, we calculated the individual and average blood flow velocity curve and the PI value. We hypothesized to observe a relation between these measures, age and vascular risk factors, as well as a difference between healthy controls and CSVD and when comparing CSVD subtypes, i.e. hypertensive arteriopathy and cerebral amyloid angiopathy.

**Results:** A positive correlation between age and PI ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$ ) was demonstrated, irrespective of presence of CSVD (healthy controls:  $r = 0.52$ ,  $p = 0.007$ ; CSVD:  $r = 0.71$ ,  $p = 0.001$ ). As opposed to a previous study (Geurts *et al.*, 2018), we observed no difference in PI values and blood velocity neither between CSVD and controls, nor within CSVD subgroups. Furthermore, the analysis of longitudinal measures did not show significant changes over one year time.

**Conclusion:** Our results suggest that age might be a main factor influencing small vessels' stiffness, as it has already been shown in larger vessels, such as the medial cerebral artery (Zarrinkoob *et al.*, 2016). We possibly failed to observe differences between groups because not all CSVD subjects in our cohort were severely affected by the disease, when compared to previous studies (Geurts *et al.*, 2018).

## Industrieposter

### Autoimmunerkrankungen: andere als Multiple Sklerose

IP 182

#### Changes in concomitant immunosuppressive therapy use during a phase 3 open-label study of Eculizumab in adults with generalized Myasthenia Gravis: an interim analysis

Richard J. Nowak<sup>1</sup>, Srikanth Muppidi<sup>2</sup>, Said R. Beydoun<sup>3</sup>, Fanny O'Brien<sup>4</sup>, Marcus Yountz<sup>2</sup>, James F. Howard Jr.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Yale University, Yale School of Medicine, Department of Neurology, New Haven, United States; <sup>2</sup>Stanford University School of Medicine, Department of Neurology and Neurosciences, Stanford, United States; <sup>3</sup>University of Southern California, Department of Neurology, Los Angeles, United States; <sup>4</sup>Alexion Pharmaceuticals, Boston, United States; <sup>5</sup>University of North Carolina, Department of Neurology, Chapel Hill, United States

**Background:** Immunosuppressive Therapy (IST) use is associated with side effects and compromised quality of life in some people with myasthenia gravis (MG).

**Aim:** This interim analysis reports changes in concomitant IST use during a phase 3 open-label extension (OLE) study of eculizumab in adults (aged  $\geq 18$  years) with anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (gMG) (NCT02301624).

**Question:** Are there changes in the use of concomitant IST in patients treated with eculizumab?

**Methods:** The OLE enrolled 117 adults who had completed REGAIN, a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study of eculizumab. During REGAIN, changes in concomitant MG therapies were not permitted. During the OLE, participants received eculizumab 1200 mg every 2 weeks following a 4-week blinded induction phase. Adjustments to concomitant MG therapies, including ISTs, were at the investigator's discretion but were not a protocol requirement. Concomitant medication use was recorded at all scheduled visits, and at unscheduled visits for an MG crisis/clinical deterioration. The data cut-off for this interim analysis was 31 December 2017.

**Result:** Median eculizumab treatment duration from OLE baseline was 22.7 months (range, 1 day to 37.3 months; 227 patient-years' exposure). At OLE baseline, 98.3 % (115/117) of participants were receiving at least one IST. Thereafter, 67.5 % (79/117) stopped or decreased the dose of an IST on 439 occasions in total, most commonly because of MG symptom improvement (46.2 % [54/117] of participants on 256/439 occasions), and 53.8 % (63/117) started or increased the dose of an IST on 189 occasions, most commonly because of MG symptom worsening (32.5 % [38/117] of participants on 89/189 occasions).

**Conclusion:** In eculizumab-treated adults with gMG, a numerically larger proportion stopped or decreased the dose of a concomitant IST than started or increased the dose. MG symptom improvement and MG symptom worsening were the most common reasons for stopping/decreasing and starting/increasing IST, respectively.



IP 194

## Efficacy and safety of eculizumab in patients with anti-acetylcholine receptor antibody positive generalized refractory myasthenia gravis previously treated with rituximab

Francesco Patti<sup>1</sup>, Tahseen Mozaffar<sup>2</sup>, Marcus Yountz<sup>3</sup>, Fanny O'brien<sup>3</sup>, Zaeem A. Siddiqi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Catania, Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies, G.F. Ingrassia, Catania, Italy; <sup>2</sup>University of California Irvine, ALS and Neuromuscular Center, Orange, United States; <sup>3</sup>Alexion Pharmaceuticals, Boston, United States; <sup>4</sup>University of Alberta, Edmonton, Department of Medicine, Division of Neurology, Alberta, Canada

**Background:** The phase 3 REGAIN study and its open-label extension (OLE) evaluated efficacy and safety of eculizumab in patients with anti-acetylcholine receptor antibody positive refractory generalized myasthenia gravis (gMG). Although not approved for MG, rituximab has been used to treat such patients.

**Aim:** To assess the response to eculizumab in individuals with refractory gMG previously treated with rituximab.

**Question:** How do patients who were previously treated with rituximab respond to eculizumab?

**Methods:** This retrospective analysis of REGAIN compared baseline disease characteristics, safety and response to eculizumab in patients who had previously received rituximab (prior rituximab group) and those who had not. Rituximab was not permitted within 6 months of screening or during REGAIN/OLE.

**Result:** Of 125 patients in REGAIN, 14 had received rituximab (placebo, n = 7; eculizumab, n = 7). Patients with and without prior rituximab exposure had comparable mean baseline MG Activities of Daily Living (MG-ADL) total scores (10.6 vs.10.1). A higher proportion of patients in the prior-rituximab group had used ≥4 immunosuppressants (57.1 % vs.16.2 %) (Table). Patients who had received rituximab and were treated with eculizumab for 18 months (26 weeks REGAIN, 52 weeks OLE; n = 6) experienced similar clinical improvements to those who had not (n = 43) (mean [SD] change in MG-ADL total score from REGAIN baseline to OLE week 52, -3.8 [3.54] and -5.3 [3.49], respectively). Eculizumab safety was consistent with its known profile.

	Prior rituximab (n = 14)	No prior rituximab (n = 111)
Sex, n (%)		
Female	12 (85.7)	70 (63.1)
Male	2 (14.3)	41 (36.9)
MG history		
Age at MG diagnosis, years, mean (SD)	27.6 (14.8)	39.4 (18.7)
Duration of MG, years, mean (SD)	13.9 (10.5)	9.0 (7.8)
Time to gMG if first clinical presentation was oMG, months, mean (SD)	5.1 (6.6)	16.3 (31.6)
Treatment history		
Used only two ISTs, n (%)	1 (7.1)	57 (51.4)
Used only three ISTs, n (%)	5 (35.7)	34 (30.6)
Used at least four ISTs, n (%)	8 (57.1)	18 (16.2)
Used IVIg, n (%)	14 (100.0)	85 (76.6)
Used PLEX, n (%)	9 (64.3)	51 (45.9)
Baseline MG-ADL total score, mean (SD)	10.6 (3.48)	10.1 (2.76)

Table. Patient sex, disease-, treatment history and MG-ADL total scores at REGAIN baseline.

gMG, generalized myasthenia gravis; IST, immunosuppressive therapy; IVIg, intravenous immunoglobulin; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; oMG, ocular myasthenia gravis; PLEX, plasma exchange; SD, standard deviation.

**Conclusion:** Patients in the prior-rituximab group with refractory disease, experienced similar long-term clinical improvement with eculizumab to those in the no prior-rituximab group (NCT01997229, NCT02301624).

**Disclosure:** Research funding was provided by Alexion Pharmaceuticals. Dr. Patti has received speaker's fees from and is an advisory board member for Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi and TEVA. Dr. Mozaffar has served as a consultant and site investigator for Alexion. Drs O'Brien and Yountz are employees of Alexion Pharmaceuticals and own Alexion stocks. Dr Siddiqi has received unrestricted educational grants from CSL Behring, Grifols and Sanofi Genzyme, and is an advisory board member for Alexion.

IP 333

### **Efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of patients in SAKuraSky: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)**

Takashi Yamamura<sup>1</sup>, Ingo Kleiter<sup>2</sup>, Kazuo Fujihara<sup>3,4</sup>, Jacqueline Palace<sup>5</sup>, Benjamin Greenberg<sup>6</sup>, Beata Zakrzewska-Pniewska<sup>7</sup>, Francesco Patti<sup>8</sup>, Albert Saiz<sup>9</sup>, Masayuki Haramura<sup>10</sup>, Yusuke Terada<sup>10</sup>, Yuichi Kawata<sup>10</sup>, Jerome De Seze<sup>11</sup>

<sup>1</sup>National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience, Multiple Sclerosis Center, Kodaira, Japan; <sup>2</sup>St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; <sup>3</sup>Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Koriyama, Japan; <sup>4</sup>Fukushima Medical University, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima, Japan; <sup>5</sup>John Radcliffe Hospital, Department of Clinical Neurology, Oxford, United Kingdom; <sup>6</sup>University of Texas Southwestern Medical Center : Library, Department of Neurology, Dallas, United States; <sup>7</sup>Warsaw Medical University, Department of Neurology, Warsaw, Poland; <sup>8</sup>University of Catania, Department G.F. Ingrassia, Neuroscience Section, Catania, Italy; <sup>9</sup>Hospital Clinic and Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Service of Neurology, Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan; <sup>11</sup>Hôpital de Haute-pierre, Department of Neurology, Straßburg, France

**Background:** Satralizumab, a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, significantly reduced the risk of experiencing a protocol defined relapse (PDR) in NMOSD patients by 62 % compared with placebo, in addition to baseline treatment in the overall population of the SAKuraSky study. At baseline, 66.3 % of patients were aquaporin-4 (AQP4-IgG) autoantibody seropositive and 33.7 % were AQP4-IgG seronegative.

**Aim:** To evaluate the efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of the SAKuraSky study (NCT02028884).

**Methods:** SAKuraSky is a randomized, double-blind, phase 3 study of satralizumab compared to placebo as add-on to baseline treatment (immunosuppressants and/or corticosteroids, both at a stable dose). Subjects were randomized to satralizumab (120 mg s.c.) or placebo administered at weeks 0, 2, 4, and Q4W thereafter. The primary endpoint was time to first PDR, adjudicated by a clinical endpoint committee. Pre-specified subgroup analyses included assessing the response to treatment by AQP4-IgG serostatus, baseline treatment, and region. Between-group hazard ratios (HRs) were based on Cox proportional hazards models.

**Results:** Satralizumab showed a 79 % risk reduction of PDR compared to placebo in the NMO/NMOSD AQP4-IgG seropositive subgroup (HR, 0.21; 95 % confidence interval (CI), 0.06-0.75). The proportion relapse free at weeks 48 and 96 were 91.5 % (95 % CI, 69.6-97.8 %) and 91.5 % (95 % CI, 69.6-97.8 %) with satralizumab and 59.9 % (95 % CI, 36.3-77.3 %) and 53.3 % (95 % CI, 29.3-72.4 %) with placebo, respectively. For the NMO/NMOSD AQP4-IgG seronegative subgroup, satralizumab showed a risk reduction of PDR of 34 % compared to placebo (HR, 0.66; 95 % CI, 0.20-2.23), and the proportion relapse free at weeks 48 and 96 were 84.4 % (95 % CI, 50.4 %-95.9 %) and 56.3 % (95 % CI, 24.2 %-79.2 %) with satralizumab, and 75.5 % (95 % CI, 41.6 %-91.4 %) and 67.1 % (95 % CI, 34.2 %-86.2 %) with placebo, respectively.

**Conclusion:** The subgroup data show that satralizumab is effective in reducing PDR, especially in NMO/NMOSD AQP4-IgG seropositive patients. Results and conclusions from additional subgroups will be presented at the conference.

IP 334

## PREVENT: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of eculizumab in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder

Sean Pittock<sup>1</sup>, Achim Berthele<sup>2</sup>, Kazuo Fujihara<sup>3,4,5</sup>, Ho-Jin Kim<sup>6</sup>, Michael Levy<sup>7,8</sup>, Jacqueline Palace<sup>9</sup>, Ichiro Nakashima<sup>3,10</sup>, Murat Terzi<sup>11</sup>, Natalia Totolyan<sup>12</sup>, Shanthi Viswanathan<sup>13</sup>, Kai-Chen Wang<sup>14</sup>, Amy Pace<sup>15</sup>, Kenji Fujita<sup>15</sup>, Roisin Armstrong<sup>15</sup>, Dean Wingerchuk<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; <sup>2</sup>Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>3</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; <sup>4</sup>Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima City, Japan; <sup>5</sup>MS & NMO Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience (STRINS), Koriyama, Japan; <sup>6</sup>Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South; <sup>7</sup>Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States; <sup>8</sup>Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States; <sup>9</sup>Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; <sup>10</sup>Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan; <sup>11</sup>Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey; <sup>12</sup>Department of Neurology, First St. Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, St Petersburg, Russian Federation; <sup>13</sup>Department of Neurology, Kuala Lumpur Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia; <sup>14</sup>Cheng-Hsin General Hospital and School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; <sup>15</sup>Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA, United States; <sup>16</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, United States

**Background:** Complement-mediated central nervous system damage occurs in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). PREVENT, a randomized, double-blind, placebo-controlled study, evaluated the efficacy and safety of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG)-positive NMOSD.

**Aims and Objective:** To report efficacy and safety results from PREVENT.

**Methods:** Adults (N = 143) were randomized 2:1 to eculizumab (four 900 mg weekly doses, then 1200 mg every two weeks from week 5) or placebo. Concomitant stable-dose immunosuppressive therapy (IST) was permitted. The primary endpoint was time to first adjudicated on-trial relapse.

**Results:** Baseline annualized relapse rates (ARRs; eculizumab, mean = 1.94 [standard deviation = 0.896]; placebo, 2.07 [1.037]) and baseline IST use (eculizumab, 78.1 %; placebo, 72.3 %) were similar between groups. The trial was stopped after 23 adjudicated on-trial relapses in 23 patients (eculizumab, 3/96; placebo, 20/47). Eculizumab had a significant effect on time to first adjudicated on-trial relapse compared with placebo, reducing relapse risk by 94.2 % (hazard ratio: 0.058 [95 % confidence interval (CI): 0.017–0.197];  $p < 0.0001$ ). At 48 weeks, more eculizumab-treated patients were relapse-free compared with placebo (97.9 % [95 % CI: 91.8–99.5 %] versus 63.2 % [95 % CI: 46.8–75.8 %]). Adjudicated on-trial ARR rates were 0.016 (95 % CI: 0.005–0.050) for eculizumab and 0.350 (95 % CI: 0.199–0.616) for placebo (rate ratio: 0.045 [95 % CI: 0.013–0.151];  $p < 0.0001$ ). Data on treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported and most TEAEs were mild to moderate (Table). One on-trial death occurred (pulmonary empyema; eculizumab group); no meningococcal infections were reported.

	Eculizumab (n = 96) 173 patient-years			Placebo (n = 47) 53 patient-years		
	Events, n	Rate (events per 100 patient-years)	Patients, n (%)	Events, n	Rate (events per 100 patient-years)	Patients, n (%)
<b>Total AEs</b>	1288	745	88 (92)	599	1127	43 (91)
<b>Related AEs</b>	366	212	49 (51)	87	164	27 (57)
<b>Total SAEs</b>	46	27	25 (26)	29	55	13 (28)
<b>Related SAEs</b>	13	8	9 (9)	13	24	9 (19)
<b>AEs leading to discontinuation</b>	0	0	0	3	6	2 (4)

Table. Treatment-emergent adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) excluding NMOSD

Neuromyelitis optica spectrum disorder relapses are not included, but could be reported as SAEs if they led to hospitalization (eculizumab, seven events in seven patients; placebo, 18 events in 16 patients).

**Conclusion:** Eculizumab significantly reduced relapse risk in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD and has a similar safety profile to its use in atypical hemolytic uremic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and generalized myasthenia gravis.

**Disclosure:** This trial was supported by Alexion Pharmaceuticals.

## Epilepsie & Neuroonkologie

IP 152

### Safety Profile of Eslicarbazepine Acetate in Elderly Patients with Focal Onset Seizures: From Clinical Studies to 8 Years of Post-Marketing Experience

José Serratos<sup>1</sup>, Kate Gilling<sup>2</sup>, Luís M. Magalhães<sup>3</sup>, Raquel Costa<sup>3</sup>, Mariana Vieira<sup>2</sup>, Joana Moreira<sup>3</sup>, Helena Gama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland;

<sup>3</sup>Bial – Portela & Ca. S.A, Porto, Portugal

**Objective:** Evaluate the safety profile of eslicarbazepine acetate (ESL) in elderly patients diagnosed with focal seizures (FS) from clinical studies to 8-years of clinical experience.

**Material and Methods:** Data from double-blind and open-label phase II/III clinical studies in patients with FS (BIA-2093-201,-301(Part I-IV),-302(Part I-II),-303(Part I-II),-304(Part I),-311(Part I), and -401) were pooled and analysed for elderly ( $\geq 65$ -years-old) and non-elderly ( $< 65$ -years-old) adult patients. Post-marketing safety data since first launch (1-Oct-2009) up to 21-Oct-2017 were obtained from safety reports received spontaneously, from health authority, literature, non-interventional studies, and other solicited sources as part of pharmacovigilance activities.

**Results:** In clinical trials, at least one Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) occurred in 82.5 % (99/120) of elderly vs. 77.0 % (1434/1863) non-elderly patients, with 51.7 % reported as possibly-related TEAEs in elderly vs. 54.5 % non-elderly. 20 % of elderly patients discontinued treatment due to TEAEs vs. 16.9 % non-elderly. Serious TEAEs were more common in elderly patients (22.5 %) than in non-elderly (7.6 %), with 6.7 % and 2.5 % assessed at least possibly-related, respectively. Most frequently reported TEAEs in elderly patients were dizziness (10.8 % vs. 20.3 % non-elderly), somnolence (9.2 % vs. 12.6 % non-elderly), hyponatremia (6.7 % vs. 1.5 % non-elderly), fatigue (5.8 % vs. 3.5 % non-elderly), and headache (5.8 % vs. 8.3 % non-elderly).

After 8-years of post-marketing experience, 473 and 2406 Adverse Drug Reactions (ADRs) were reported for elderly and non-elderly patients, respectively. Most frequent reported ADRs (elderly vs. non-elderly) were hyponatremia (14.6 % vs. 6.8 %), drug dose titration not performed (7.0 % vs. 5.4 %), product use in unapproved indication (4.9 % vs. 1.9 %), and off-label use (3.4 vs. 2.2 %); followed by dizziness (3.4 % vs. 3.5 %), fatigue (1.3 % vs. 1.9 %) and somnolence ( $< 1.0$  % vs. 1.8 %).

**Conclusions:** The qualitative safety profile of ESL in elderly patients after 8-years of clinical experience is consistent with data obtained from clinical studies.

IP 173

### Long-term efficacy of eslicarbazepine acetate (ESL): results from BIA-2093-311/EXT study – the 2-year open-label extension of the ESL monotherapy study (BIA-2093-311)

Rodrigo Rocamora<sup>1</sup>, Bärbel Schillinger<sup>2</sup>, Joana Moreira<sup>3</sup>, Ana Pereira<sup>3</sup>, Fabio Ikedo<sup>3</sup>, Helena Gama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>Bial – Portela & Ca. S.A, Porto, Portugal

**Introduction:** Eslicarbazepine acetate (ESL) was approved by the European Medicines Agency as monotherapy treatment for newly diagnosed adults with focal seizures based on a phase III, randomized, double-blind (DB), active-controlled (controlled-release carbamazepine, CBZ-CR), non-inferiority study (Trinka et al., *Epilepsia*:59:479-491, 2018). The patients concluding the DB study were allowed to continue to a 2-year open-label extension (OL) study. The aim was to evaluate the response to ESL in long-term use.

**Material and Methods:** Patients previously treated with CBZ-CR (N= 97) in the DB study switched to ESL in the OL (CBZ-ESL), whilst those treated with ESL (N=109) continued with their last evaluated dose in the DB study, 800 mg, 1200 mg or 1600 mg QD (ESL-ESL). Efficacy was analyzed using incidence of treatment failure due to intolerable AE or lack of efficacy, seizure freedom, responder rate (at least 50 % reduction in seizure frequency compared DB baseline), and overall treatment satisfaction.

**Results:** 172 (83.5 %) of 206 patients entered the OL study completed the 2-year extension study. The majority of the ESL-ESL maintained the same ESL dose (92.7 %), and 85.3 % of 109 were seizure-free during the 2-year study. For CBZ-ESL, 12 (12.4 %) of 97 increased the ESL dose during the OL study, with a seizure-freedom rate of 76.3 % (74/97). Regarding the primary reason for discontinuation, only one subject (0.5 %) discontinued due to lack of efficacy (inadequate seizure control), and 12 (5.8 %) due to an adverse event. The responders at end of study visit (EOS) were 171 (83.0 %) of 206. The treatment satisfaction was very good or good for 170 (98.8 %) of 172 patients who completed the 2-year extension study, and for 171 (99.4 %) of the investigators.

**Conclusions:** The efficacy of ESL was sustained during long-term treatment of patients with refractory focal epilepsy, supporting the potential use of ESL as long-term monotherapy.

IP 174

### Long-term safety and tolerability of eslicarbazepine acetate (ESL): results from BIA-2093-311/EXT study – the 2-year open-label extension of the ESL monotherapy study (BIA-2093-311)

José Serratos<sup>1</sup>, Sergejus Butovas<sup>2</sup>, Luís Magalhães<sup>3</sup>, Raquel Costa<sup>3</sup>, Mariana Vieira<sup>3</sup>, Joana Moreira<sup>3</sup>, Helena Gama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland;

<sup>3</sup>Bial – Portela & Ca. S.A., Porto, Portugal

**Introduction:** Eslicarbazepine acetate (ESL) was approved by the European Medicines Agency as monotherapy treatment for newly diagnosed adults with focal seizures based on a phase III, randomized, double-blind (DB), active-controlled (controlled-release carbamazepine, CBZ-CR), non-inferiority study (BIA-2093-311) (Trinka et al., *Epilepsia*;59:479–491,2018). The patients concluding the DB study were allowed to continue to 2-year open-label (OL) extension study (BIA-2093-311/EXT). Here, it is presented the safety/tolerability of ESL in long-term use.

**Material and Methods:** Patients previously treated with CBZ-CR (N=97) in the DB study switched to ESL in the OL (CBZ-ESL group), whilst those treated with ESL (N=109) continued with their last evaluated dose in the DB study, 800mg, 1200mg or 1600mg QD (ESL-ESL group). Safety/tolerability was analyzed through treatment emergent adverse events (TEAEs), serious TEAEs, and TEAEs leading to treatment discontinuation.

**Results:** 172 (83.5 %) of 206 patients who entered the OL study completed the 2-year extension study. Median treatment duration was 734 for ESL-ESL and 731 days for CBZ-ESL groups, whilst median daily dose was 800.0mg and 796.2mg, respectively. At least one TEAE occurred in 57.8 % (63/109) patients of ESL-ESL and in 67.0 % (65/97) of CBZ-ESL, with 20.2 % and 20.6 % reported as possibly-related TEAEs respectively. The majority of TEAEs were of mild-moderate intensity (80.7 % ESL-ESL vs.88.7 % CBZ-ESL), with blood creatine phosphokinase increased (3.7 %), gamma-glutamyltransferase increased (3.7 %) and somnolence (2.8 %) the most frequently reported TEAEs considered at least possibly-related. Overall, 17.4 % (ESL-ESL group) and 15.5 % (CBZ-ESL group) of patients discontinued treatment prematurely, 6.4 % and 5.2 % due to TEAEs, respectively. Serious TEAEs reported were similar in ESL-ESL group (9.2 %, 10/109) and in CBZ-ESL group (7.2 %, 7/97), nevertheless only one serious TEAE (preferred-term, seizure) in CBZ-ESL group was considered at least possibly-related (1.0 %, 1/97).

**Conclusions:** Long-term safety data obtained supported the use of ESL as monotherapy, including in those patients previously treated with CBZ-CR.

IP 589

## The use of TTFields for newly diagnosed glioblastoma patients in Germany in routine clinical care (TIGER: TTFields in Germany in routine clinical care)

Martin Glas<sup>1</sup>, Oliver Bähr<sup>2</sup>, Ghazaleh Tabatabai<sup>3</sup>, Rainer Fietkau<sup>4</sup>, Roland Goldbrunner<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Strahlenklinik, Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Neurochirurgie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

**Background:** Survival in glioblastoma (GBM), which is the most common brain tumor, has remained virtually unchanged since 2005 despite various clinical phase 3 trials conducted. Tumor treating fields (TTFields) are alternating electric fields with low-intensity and intermediate frequency that inhibit the division of cancer cells. In a phase 3 trial (EF-14), adding TTFields to adjuvant temozolomide (TMZ) demonstrated significant prolongation of median overall, progression-free, and long-term survival in patients with newly diagnosed GBM (ndGBM).

**Aims:** As there is tremendous interest among prescribing physicians in Germany to further assess these results in routine clinical care, the goal of this study is to evaluate safety and efficacy of TTFields in routine clinical care as well as reasons for patients refusing TTFields treatment, changes in quality of life within 4 months after start of therapy, treatment duration and compliance.

**Question:** Is the treatment with TTFields in routine clinical care of glioblastoma patients feasible and safe? What are the reasons for patients opting against TTFields?

**Methods:** The TTFields in Germany in routine clinical care (TIGER) study is a multi-center, prospective, non-interventional study in Germany (NCT03258021). Patients with ndGBM who are eligible for TTFields therapy are asked for consent for study participation and comprehensively introduced to the therapy to allow them to make a conscious positive or negative therapy decision. At baseline and 2-4 months after treatment start in the scope of clinical care routine, demographic data, as well as the quality of life (QoL) and reasons for therapy decision, are evaluated applying the EORTC-QLQ-C30/BN-20 and TTFields questionnaire, respectively. Planned number of patients is about 1000 (500 in each arm with positive and negative treatment decision, respectively) with a follow-up period of 18 months.

**Results:** At the time point of the last data cut-off (September 2018), more than 240 patients in the trial have made a decision for or against treatment with TTFields. At this point, more than 75 % of patients agreed to undergo TTFields therapy, within this population. As expected, the most common adverse event was skin reaction with an incidence of 20.6 %, which was already reported in the EF-14 phase 3 trial.

**Conclusion:** The TIGER trial enables systematic and prospective data analysis for the use of TTFields in routine clinical care including patient's therapy decision. Moreover, the study supports the assessment of treatment duration and compliance, which could drive future analysis of TTFields treatment duration. Most recent data will be presented at the annual meeting of the German Society of Neurology.

## Motoneuronerkrankungen

IP 206

### Survival of motor neuron (SMN) protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 spinal muscular atrophy (SMA) compared with healthy subjects

Heidemarie Kletzl<sup>1</sup>, Yumi Cleary<sup>1</sup>, Stefan Sturm<sup>1</sup>, Arndt Manzel<sup>2</sup>, Andreas Günther<sup>1</sup>, Giovanni Baranello<sup>3</sup>, Eugenio Mercuri<sup>4</sup>, Laurent Servais<sup>5,6</sup>, John W. Day<sup>7</sup>, Nicolas Deconinck<sup>8,9</sup>, Andrea Klein<sup>10,11</sup>, Basil Darras<sup>12</sup>, Riccardo Masson<sup>3</sup>, Janbernd Kirschner<sup>13</sup>, Nathalie Goemans<sup>14</sup>, Maria Carmela Pera<sup>4</sup>, Claudia A. Chiriboga<sup>15</sup>, Dirk Fischer<sup>16</sup>, Ksenija Gorni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; <sup>3</sup>Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; <sup>4</sup>Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; <sup>5</sup>Institute of Myology, Paris, France; <sup>6</sup>Reference Center for Neuromuscular Disease, Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Liège, Belgium; <sup>7</sup>Stanford University, Department of Neurology, Palo Alto, CA, United States; <sup>8</sup>Queen Fabiola Children's University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; <sup>9</sup>Neuromuscular Reference Center UZ Ghent, Ghent, Belgium; <sup>10</sup>University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>11</sup>Inselspital, Bern, Switzerland; <sup>12</sup>Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States; <sup>13</sup>Medical Center-University of Freiburg, Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Freiburg, Deutschland; <sup>14</sup>Neuromuscular Reference Centre, University Hospitals Leuven, Department of Paediatrics and Child Neurology, Leuven, Belgium; <sup>15</sup>Columbia University Medical Center, Department of Neurology, New York, NY, United States; <sup>16</sup>University Children's Hospital Basel, University of Basel, Division of Neuropediatrics, Basel, Switzerland

**Background:** Spinal muscular atrophy (SMA) is characterised by motor neuron loss and muscle atrophy as a result of reduced Survival of Motor Neuron (SMN) protein levels due to a loss of function in the *SMN1* gene. While *SMN1* encodes for the full-length SMN protein, a second gene, *SMN2*, generates low levels of functional SMN. Risdiplam (RG7916; RO7034067) is an investigational, orally administered, centrally and peripherally distributed small molecule that modulates *SMN2* pre-mRNA splicing to increase SMN protein levels.

**Objective:** To evaluate SMN protein levels measured in studies with risdiplam in patients with Type 1 SMA (FIREFISH - NCT02913482) and patients with Type 2 and 3 SMA (SUNFISH - NCT02908685; JEWELFISH - NCT03032172).

**Methods:** At data cut-off, SMN protein analyses were available from 63 patients with Type 2 and 3 SMA and from 21 patients with Type 1 SMA at baseline (prior to treatment) and after treatment with risdiplam. SMN protein levels in 49 healthy subjects had been collected in two previous studies. This is the first detailed comparison of SMN protein levels across a wide age range (3.3 months to 52 years) of patients with different SMA types versus healthy individuals focusing on copy numbers and longitudinal data in patients receiving risdiplam versus placebo. Procedures and assays used for SMN protein sample collection and analysis remained the same throughout the studies, enabling a robust comparison.

**Results:** In the SUNFISH and JEWELFISH studies, SMN protein increased in a dose-dependent manner after treatment with risdiplam, with a 2.5-fold median increase (range 1.5–3.5) at the highest dose. In the FIREFISH study, individual SMN protein increases of up to 6.5-fold (range 1.6–6.5) were observed at the highest treatment dose.

**Conclusions:** The described increases of SMN protein levels are expected to cause a significant clinical benefit, based on a comparison of SMN protein levels in different severe SMA types and healthy subjects.



IP 213

**JEWELFISH: risdiplam (RG7916) increases survival of motor neuron (SMN) protein in patients with spinal muscular atrophy (SMA) that have previously received therapies targeting SMN2 splicing**

Claudia A. Chiriboga<sup>1</sup>, Eugenio Mercuri<sup>2</sup>, Dirk Fischer<sup>3</sup>, Dominik Kraus<sup>4</sup>, Wai Yin Yeung<sup>5</sup>, Heidemarie Kletzl<sup>4</sup>, Marianne Gerber<sup>4</sup>, Yumi Cleary<sup>4</sup>, Arndt Manzel<sup>6</sup>, Sabine Fuerst-Recktenwald<sup>4</sup>, Ksenija Gorni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Columbia University Medical Center, Department of Neurology, New York, NY, United States*; <sup>2</sup>*Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy*; <sup>3</sup>*University Children's Hospital Basel, University of Basel, Division of Neuropediatrics, Basel, Switzerland*; <sup>4</sup>*Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland*; <sup>5</sup>*Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom*; <sup>6</sup>*Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland*

**Background:** Spinal muscular atrophy (SMA) is characterised by motor neuron loss and muscle atrophy due to reduced levels of the Survival of Motor Neuron (SMN) protein following a loss of function in the *SMN1* gene. While *SMN1* produces the full-length SMN protein, a second gene, *SMN2*, generates low levels of functional SMN protein. Risdiplam (RG7916; RO7034067) is an investigational, orally administered, centrally and peripherally distributed small molecule that modulates *SMN2* pre-mRNA splicing with the aim to increase full-length SMN protein levels.

**Objective:** JEWELFISH (NCT03032172) is an ongoing, multicentre, open-label, exploratory study evaluating the safety, tolerability and pharmacokinetics of daily oral risdiplam in patients with Type 2 or 3 SMA.

**Methods:** Trial participants, aged 12–60 years, previously participated in a study with therapies targeting *SMN2* splicing. The study will soon be expanded to include patients >6 months of age with all SMA types. The pharmacodynamic (PD) effects of risdiplam on *SMN2* mRNA and SMN protein levels are being assessed.

**Results:** At data cut-off, 11 patients with Type 2 or 3 SMA in the JEWELFISH study had received risdiplam for a minimum of 3 weeks and a maximum of 13 months. To date, no drug-related adverse event leading to the withdrawal of patients has been reported. Preliminary PD data after 4 weeks of treatment in whole blood samples of 10 patients receiving risdiplam showed an up to 4-fold increase in SMN protein levels versus baseline.

**Conclusions:** While patient numbers in JEWELFISH are limited, the magnitude of the elevation in SMN protein levels as well as the safety profile are thus far comparable to observations in patients with Type 2 and 3 SMA who have not previously received *SMN2*-targeting therapy in the SUNFISH Part 1 study (NCT02908685). A JEWELFISH update, including safety and PD data, will be presented. The JEWELFISH study is currently recruiting in sites in Europe and the US.

IP 250

**FIREFISH Part 1: one-year results on motor function in babies with Type 1 SMA**

Giovanni Baranello<sup>1</sup>, Arndt Manzel<sup>2</sup>, Laurent Servais<sup>3,4</sup>, John W. Day<sup>5</sup>, Nicolas Deconinck<sup>6,7</sup>, Eugenio Mercuri<sup>8</sup>, Andrea Klein<sup>9,10</sup>, Basil Darras<sup>11</sup>, Riccardo Masson<sup>1</sup>, Heidemarie Kletzl<sup>12</sup>, Yumi Cleary<sup>12</sup>, Muna El-Khairi<sup>13</sup>, Timothy Seabrook<sup>12</sup>, Marianne Gerber<sup>12</sup>, Coralie Nguyen<sup>12</sup>, Kristina Gelblin<sup>12</sup>, Dominik Kraus<sup>12</sup>, Ksenija Gorni<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; <sup>2</sup>Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; <sup>3</sup>Institute of Myology, Paris, France; <sup>4</sup>Reference Center for Neuromuscular Disease, Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Liège, Belgium; <sup>5</sup>Stanford University, Department of Neurology, Palo Alto, CA, United States; <sup>6</sup>Queen Fabiola Children's University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; <sup>7</sup>Neuromuscular Reference Center UZ Ghent, Ghent, Belgium; <sup>8</sup>Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; <sup>9</sup>University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>Inselspital, Bern, Switzerland; <sup>11</sup>Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States; <sup>12</sup>Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; <sup>13</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom

**Background:** Type 1 SMA is a debilitating neuromuscular disease, due to which untreated babies fail to achieve major motor milestones and which typically causes death before the age of 2 years. SMA is caused by a reduction in Survival of Motor Neuron (SMN) protein levels due to deletions and/or mutations in the *SMN1* gene. A second SMN gene, *SMN2*, generates low levels of functional SMN protein. Risdiplam (RG7916/RO7034067) is an investigational, orally administered, centrally and peripherally distributed small molecule that modifies *SMN2* pre-mRNA splicing with the aim to increase full-length SMN protein levels.

**Objective:** To determine the effect of risdiplam on motor function in babies with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) in the FIREFISH Part 1 dose-finding study.

**Methods:** FIREFISH (NCT02913482) is an ongoing, multicenter, open-label, operationally seamless study of risdiplam in babies aged 1–7 months at enrollment with Type 1 SMA and two *SMN2* gene copies. The exploratory Part 1 (n=21) assesses the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of different risdiplam dose levels. The confirmatory Part 2 (n=40) evaluates the safety and efficacy of risdiplam.

**Results:** In a Part 1 interim analysis at 8 months, 93 % of babies (13/14) had  $\geq 4$ -point improvement in the CHOP-INTEND total score (Day 245), with a median change of 16 points compared to baseline. From baseline to Day 245, the number of babies meeting the following HINE-2 motor milestones increased: full head control (6/14, 43 %), horizontal or upward kicking (7/14, 50 %), rolling to side or from prone to supine (4/14, 29 %) and sitting with or without support (6/14, 43 %). To date, no drug-related safety findings have led to the withdrawal of any baby and no significant ophthalmological findings have been observed. We will present one-year motor milestone data from FIREFISH Part 1.

**Conclusions:** In the FIREFISH Part 1 dose-finding study, risdiplam improved motor function in babies with Type 1 SMA. Part 2 of the worldwide FIREFISH study is currently ongoing.

IP 261

## Update from SUNFISH Part 1: Safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916)

Eugenio Mercuri<sup>1</sup>, Mia Tichy<sup>2</sup>, Giovanni Baranello<sup>3</sup>, Janbernd Kirschner<sup>4</sup>, Laurent Servais<sup>5,6</sup>, Nathalie Goemans<sup>7</sup>, Maria Carmela Pera<sup>1</sup>, Wai Yin Yeung<sup>8</sup>, Heidemarie Kletzl<sup>2</sup>, Marianne Gerber<sup>2</sup>, Yumi Cleary<sup>2</sup>, Arndt Manzel<sup>8</sup>, Ksenija Gorni<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; <sup>2</sup>Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; <sup>3</sup>Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; <sup>4</sup>Medical Center-University of Freiburg, Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Freiburg, Deutschland; <sup>5</sup>Institute of Myology, Paris, France; <sup>6</sup>Reference Center for Neuromuscular Disease, Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Liège, Belgium; <sup>7</sup>Neuromuscular Reference Centre, University Hospitals Leuven, Department of Paediatrics and Child Neurology, Leuven, Belgium; <sup>8</sup>Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

**Background:** SMA is caused by a reduction in Survival of Motor Neuron (SMN) protein levels due to deletions and/or mutations in the *SMN1* gene. While *SMN1* produces the full-length SMN protein, a second gene, *SMN2*, generates low levels of functional SMN protein. Risdiplam (RG7916/RO7034067) is an investigational, orally administered, centrally and peripherally distributed small molecule that modifies *SMN2* pre-mRNA splicing with the aim to increase full-length SMN protein levels.

**Objective:** To evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) in patients with Type 2 or 3 SMA who received risdiplam for the duration of the SUNFISH Part 1 dose-finding study, and analyze exploratory efficacy data in patients treated for at least 1 year in Part 1 of the study.

**Methods:** The SUNFISH trial (NCT02908685) is an ongoing multicenter, double-blind, placebo-controlled, operationally seamless study (randomized 2:1, risdiplam:placebo) of patients aged 2–25 years with Type 2 or 3 SMA. Part 1 of the study (n=51) assesses safety, tolerability and PK/PD of different risdiplam dose levels. Part 2 (n=180) is pivotal and evaluates the safety and efficacy of a risdiplam dose selected based on results from Part 1.

**Results:** Part 1 of the SUNFISH study included patients with a wide spectrum of ages and functional characteristics. To date, after 1 year of risdiplam treatment, a sustained >2-fold increase of median SMN protein levels was observed compared to baseline. Adverse events were mostly mild, resolved despite ongoing treatment and reflected the underlying disease. No drug-related adverse events have led to the withdrawal of a patient. We will present safety, tolerability and PK/PD data from all patients in Part 1 and exploratory efficacy data from patients treated for at least 1 year.

**Conclusions:** To date, risdiplam has been well tolerated, and risdiplam treatment has led to sustained increases of SMN protein levels. Despite not being designed and powered to detect efficacy, patients on risdiplam experienced an improvement on the Motor Function Measure over 12 months compared to untreated patients (natural history).

## Multiple Sklerose

IP 19

### Ozanimod-Treated patients exhibited improvements in cognitive processing speed in the Phase 3 SUNBEAM Trial of relapsing Multiple Sclerosis

John DeLuca<sup>1</sup>, Deren Huang<sup>2</sup>, Jeffrey Cohen<sup>3</sup>, Bruce Cree<sup>4</sup>, Yu Chen<sup>5</sup>, James K. Sheffield<sup>5</sup>, Giancarlo Comi<sup>6</sup>, Ludwig Kappos<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Rutgers - New Jersey Medical School, Kessler Foundation, West Orange and Departments of Physical Medicine and Rehabilitation, and Neurology, Newark, United States; <sup>2</sup>MDH Research and Mount Carmel Neurology, Westerville, United States; <sup>3</sup>Cleveland Clinic, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, United States; <sup>4</sup>University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; <sup>5</sup>Celgene Corporation, Summit, United States; <sup>6</sup>Vita-Salute San Raffaele University, San Raffaele Scientific Institute, Department of Neurology, Milan, Italy; <sup>7</sup>University Hospital and University of Basel, Neurologic Clinic and Policlinic, Basel, Switzerland

**Background:** Slowed processing speed, common in multiple sclerosis (MS), is associated with impaired quality of life. Ozanimod, an oral, once-daily immunomodulator selectively targeting sphingosine 1-phosphate 1 and 5 receptors, is in clinical development for relapsing multiple sclerosis (RMS). In the phase 3 SUNBEAM study, ozanimod demonstrated significant reductions in clinical and magnetic resonance imaging disease activity versus interferon (IFN)  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g, with no clinically significant bradycardia or second- or third-degree atrioventricular block following first dose or serious infections.

**Aim/Question:** To report on the effect of ozanimod on Symbol Digit Modalities Test (SDMT) performance in SUNBEAM (NCT02294058).

**Methods:** In total, 1,346 patients with RMS were randomized to  $\geq 12$  months of once-daily oral ozanimod HCl 1 or 0.5 mg (equivalent to ozanimod 0.92 and 0.46 mg, respectively) or once-weekly intramuscular IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g. SDMT was a component of a secondary endpoint in SUNBEAM. In post hoc analyses, least-squares mean (LSM) changes from baseline to month 12 in SDMT score were determined using a mixed model for repeated measures adjusted for baseline SDMT score and stratification factors, with the interaction between treatment and time point as fixed effects. For longitudinal binary data, an adjusted generalized estimating equation model was used (interaction between treatment and time point assumed an unstructured within-subject covariate structure). For simple binary data, an adjusted generalized model with log transformation was used.

**Results:** LSM changes in SDMT score demonstrated improvements for ozanimod HCl 1 mg (difference: 1.6,  $P=0.0013$ ) and 0.5 mg (1.2,  $P=0.0188$ ) vs. IFN. Rate ratios (RR) for ozanimod HCl 1 and 0.5 mg versus IFN on the proportions of patients with clinically meaningful improvements in processing speed ( $\geq 4$ -point increase in SDMT score) at month 12 were 1.3 (95 % confidence interval [CI]: 1.05, 1.55;  $P=0.0156$ ) and 1.2 (0.94, 1.40;  $P=0.1689$ ), respectively. More patients had  $\geq 4$ -point increase in SDMT score at months 6 and 12 with ozanimod HCl 1 mg (RR, 1.7; 95 % CI: 1.25, 2.32;  $P=0.0007$ ) and 0.5 mg (1.5; 1.09, 2.05;  $P=0.0130$ ) versus IFN.

**Conclusion:** Significantly greater mean increases in SDMT score at month 12 were seen in the ozanimod versus IFN group. Significantly more ozanimod HCl 1 mg-treated vs. IFN-treated patients exhibited clinically meaningful ( $\geq 4$  points) improvements in processing speed.

Previously presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 10–12, 2018; Berlin, Germany.

IP 34

## Gray matter volume loss is increased in younger patients with relapsing Multiple Sclerosis but minimized by Ozanimod: experience from the Ozanimod Phase 3 Program

Sven Schippling<sup>1</sup>, Bruce Cree<sup>2</sup>, Xavier Montalban<sup>3</sup>, Douglas L. Arnold<sup>4</sup>, Ludwig Kappos<sup>5</sup>, Giancarlo Comi<sup>6</sup>, Karthik Bodhinathan<sup>7</sup>, Yu Chen<sup>7</sup>, James K. Sheffield<sup>7</sup>, Diego Silva<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Department of Neurology, University Hospital and University of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States; <sup>3</sup>Division of Neurology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada, and Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Canada; <sup>5</sup>Neurologic Clinic and Policlinic, University Hospital and University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>Department of Neurology, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; <sup>7</sup>Celgene Corporation, Summit, United States

**Background:** Brain volume (BV) changes in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) differ across age groups. Limited prospective, longitudinal data exist for changes in cortical gray matter (CGM) and thalamic volume (TV).

**Aim/Question:** To assess effects of ozanimod across age groups on gray matter volume change in patients with RMS in RADIANCE, a 24-month, phase 3 study of ozanimod.

**Methods:** In RADIANCE (NCT02047734), a multicenter, randomized, double-blind study, RMS patients aged 18 to 55 years received ozanimod HCl 0.5 or 1 mg/d or intramuscular interferon  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g/wk. Treatment effect on serial BV was evaluated for ozanimod HCl 1 mg versus interferon by patient age ( $\leq 25$  years,  $>25$ - $<35$  years,  $\geq 35$  years) at baseline in this post hoc analysis of 12- and 24-month magnetic resonance imaging data.

**Results:** There were 1,313 patients (16.2 %  $\leq 25$  years; 31.8 %  $>25$ - $<35$  years; 52.0 %  $\geq 35$  years) in the ITT population (ozanimod HCl 1 mg, n=433; ozanimod HCl 0.5 mg, n=439; interferon, n=441). Patients aged  $\leq 25$  years had greater BV, but more active disease (GdTI lesions) at baseline. Compared with older groups, younger patients ( $\leq 25$  years) experienced greater BV loss at 12 and 24 months; changes in TV varied more by age than did changes in CGM. At 24 months, ozanimod HCl 1 mg reduced BV loss versus interferon across all age groups in all structures evaluated. Compared with interferon, between-group differences in adjusted mean (95 % confidence interval) percentage change from baseline in CGM in ozanimod-treated patients in each age category were 0.88 (0.517-1.240), 0.68 (0.399-0.954), and 0.63 (0.434-0.830) at 24 months; for TV loss, corresponding differences were 0.71 (-0.116-1.539), 0.49 (-0.150-1.125), and 0.40 (-0.051-0.858) at 24 months.

**Conclusions:** RMS patients  $\leq 25$  years of age had greater BV changes than older patients, particularly loss of CGM and TV. Ozanimod HCl 1 mg reduced BV loss across all age groups versus interferon; the effect was greatest for CGM and TV in the younger patient population.

Previously presented at the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 4–10, 2019; Philadelphia, Pennsylvania.

IP 35

## Ozanimod efficacy in relapsing Multiple Sclerosis supported by open-label, long-term extension of two Phase 3 Trials

Lawrence Steinman<sup>1</sup>, Giancarlo Comi<sup>2</sup>, Bruce Cree<sup>3</sup>, Amit Bar-Or<sup>4</sup>, Krzysztof Selmaj<sup>5</sup>, Douglas L. Arnold<sup>6</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>7</sup>, Xavier Montalban<sup>8</sup>, Eva Havrdova<sup>9</sup>, James K. Sheffield<sup>10</sup>, Vivian Huang<sup>10</sup>, Diego Silva<sup>10</sup>, Ludwig Kappos<sup>11</sup>, Jeffrey Cohen<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurology and Neurological Sciences, Beckman Center for Molecular Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, United States; <sup>2</sup>Department of Neurology, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; <sup>3</sup>Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States; <sup>4</sup>Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics, and Multiple Sclerosis Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; <sup>5</sup>Center for Neurology, Łódź, Poland and Collegium Medicum, Department of Neurology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; <sup>6</sup>NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Canada; <sup>7</sup>Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Deutschland; <sup>8</sup>Division of Neurology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada, and Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Department of Neurology and Center for Clinical Neuroscience, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>10</sup>Celgene Corporation, Summit, United States; <sup>11</sup>Neurologic Clinic and Policlinic, University Hospital and University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>12</sup>Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States

**Background:** Ozanimod, an immunomodulator that selectively targets sphingosine 1-phosphate receptors 1 and 5, significantly reduced annualized relapse rates (ARR) in phase 3 trials.

**Aim/Question:** To evaluate long-term efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RMS) in an open-label extension (OLE) trial.

**Methods:** RMS patients who completed a phase 3 ozanimod clinical trial were eligible to enroll in an OLE (DAYBREAK: NCT02576717) where they received ozanimod HCl 1 mg/d. For this interim analysis of patients in the OLE (mean follow-up, 18.5 [0.03–29.8] months), ARR was analyzed for the intent-to-treat population who were initially randomized to intramuscular interferon  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g/wk or oral ozanimod HCl 0.5 or 1 mg/d for  $\geq 12$  (SUNBEAM: NCT02294058) or 24 months (RADIANCE: NCT02047734). Negative binomial regression was used to calculate ARR in the phase 3 (parent) and OLE trials, with adjustments for parent-treatment group, region (Eastern Europe vs.elsewhere), age at parent baseline, and parent-baseline number of gadolinium-enhancing lesions, with time on treatment as an offset.

**Results:** 2,394 patients completed the parent trials. 2,257 entered the OLE and are included in this analysis (N=741, 756, and 760 patients treated with interferon, ozanimod HCl 0.5 mg and 1 mg, respectively). The parent-trial ARR among those treated with ozanimod HCl 1 mg was 0.153 (95 % CI 0.125-0.187), which was sustained during the OLE at 0.133 (0.104-0.172). Patients treated with ozanimod HCl 0.5 mg in the parent trials (ARR 0.184, 95 % CI 0.151-0.224) had an ARR of 0.131 (0.101-0.169) in the OLE. Those treated with interferon had an ARR of 0.246 (95 % CI 0.204-0.297) during the parent trials, which decreased to 0.126 (0.097-0.163) after switching to ozanimod HCl 1 mg in the OLE. Additional outcomes will be presented.

**Conclusions:** Patients who continued ozanimod HCl 1 mg in the OLE had a sustained ARR reduction. ARR decreased among those who switched from ozanimod HCl 0.5 mg and interferon to ozanimod HCl 1 mg.

Previously presented at the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 4–10, 2019; Philadelphia, Pennsylvania.

IP 36

## Cardiac safety profile of ozanimod in pooled Phase-3-Studies in relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE)

Bruce Cree<sup>1</sup>, Giancarlo Comi<sup>2</sup>, Boaz Mendzelevski<sup>3</sup>, Brett Skolnick<sup>4</sup>, Nataliya Agafonova<sup>5</sup>, Ning Ding<sup>5</sup>, Neil Minton<sup>5</sup>, James K. Sheffield<sup>5</sup>, Robert Kleiman<sup>6</sup>

<sup>1</sup>University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; <sup>2</sup>Vita-Salute San Raffaele University, San Raffaele Scientific Institute, Department of Neurology, Milan, Italy; <sup>3</sup>Cardiac Safety Consultants, London, United States; <sup>4</sup>formerly Celgene Corporation, Summit, United States; <sup>5</sup>Celgene Corporation, Summit, United States; <sup>6</sup>eResearch Technology, Inc (ERT), Philadelphia, United States

**Background:** Ozanimod, an orally-active, selective sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor subtype 1 (S1P1) and 5 (S1P5) immunomodulator, has shown therapeutic benefit in clinical trials (SUNBEAM: NCT02294058; RADIANCE: NCT02047734) of relapsing multiple sclerosis (RMS). Ozanimod HCl is initiated with a low dose of 0.25 mg on days 1 to 4, followed by 0.5 mg on days 5 to 7, and 1 mg from day 8, if assigned to 1 mg (doses are equivalent to ozanimod 0.23 mg, 0.46 mg, and 0.92 mg, respectively). The dose escalation regimen of ozanimod mitigates the S1P modulation of initial heart rate reduction (chronotropic) and conduction (dromotropic) effects.

**Aims/Question:** To report the results of the pooled cardiac safety data from 2 phase 3 pivotal studies in RMS.

**Methods:** In the phase 3 studies (n=1,774 ozanimod-treated patients), day 1 cardiac monitoring included collection of vital signs prior to dosing and hourly for the first 6 hours after dosing with ozanimod HCl 0.25 mg (supine and standing heart rate [HR]) and electrocardiogram (ECG) prior to dosing and at hour 6. ECGs also were collected at week 2, and annually thereafter. Vital signs were collected at each visit.

**Results:** Six-hour postdose monitoring on day 1 demonstrated that the nadir supine HR (mean change from baseline -1.2 bpm) with ozanimod occurred at hour 5, with values returning towards baseline at hour 6 (mean reduction -0.2 bpm). Asymptomatic, transient supine HR reduction below 45 bpm (but not lower than 40 bpm) was observed in 4 patients, was not associated with atrioventricular (AV) block, and did not require treatment, with resolution toward >45 bpm within 1 to 2 hours and all patients continuing on study drug uneventfully. Asymptomatic bradycardia adverse events were reported in 0.5 % of patients taking ozanimod versus 0 % taking interferon  $\beta$ -1a (IFN) on the day of treatment initiation. After day 1, asymptomatic bradycardia was reported for 0.7 % of patients in the ozanimod HCl (0.5 mg and 1 mg) groups and 0.7 % in the IFN group. Incidence of serious adverse events in the cardiac system organ class was low and similar across the treatment groups. There were no reported occurrences of second- or third-degree AV block.

**Conclusions:** Ozanimod is a novel oral S1P agent with a favorable cardiac safety profile for RMS patients. There were no cases of ozanimod-related symptomatic reduction in HR and no occurrences of second- or third-degree AV block observed at the time of first dose, during dose escalation, or during chronic dosing.

Previously presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 10–12, 2018; Berlin, Germany.

IP 37

## Neurofilament light chains as a marker of concurrent and future active disease in relapsing Multiple Sclerosis: an analysis of baseline data from the Phase 3 Ozanimod Clinical Trials

Sarah Harris<sup>1</sup>, Giancarlo Comi<sup>2</sup>, Bruce Cree<sup>3</sup>, Lawrence Steinman<sup>4</sup>, James K. Sheffield<sup>1</sup>, Diego Silva<sup>1</sup>, Harry Southworth<sup>5</sup>, Ludwig Kappos<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Celgene Corporation, Summit, United States; <sup>2</sup>Vita-Salute San Raffaele University, San Raffaele Scientific Institute, Department of Neurology, Milan, Italy; <sup>3</sup>University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; <sup>4</sup>Stanford University Medical Center, Beckman Center for Molecular Medicine, Departments of Neurology and Neurological Sciences, Stanford, United States; <sup>5</sup>Data Clarity Consulting Ltd, Stockport, United Kingdom; <sup>6</sup>University Hospital and University of Basel, Neurologic Clinic and Policlinic, Basel, Switzerland

**Background:** Neurofilament light chain (NfL) is released into serum/plasma and cerebrospinal fluid following axonal/neuronal injury and may serve as a biomarker for ongoing neurologic damage.

**Aim/Question:** To explore the relationship between plasma NfL levels and relapsing multiple sclerosis (RMS) disease activity in phase 3 ozanimod trials.

**Methods:** In this post hoc analysis, NfL levels were measured in baseline serum samples from patients with RMS in two phase 3 trials (SUNBEAM: NCT02294058 and RADIANCE: NCT02047734) that compared the oral sphingosine 1-phosphate receptor-1 and -5 modulator ozanimod HCl 0.5 or 1 mg/d with intramuscular interferon  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g/wk. NfL levels were analyzed in the overall study populations and categorically based on the number of gadolinium-enhancing (GdE) and T2 magnetic resonance imaging lesions and on relapse rates.

**Results:** NfL levels were measured in 1,313 and 1,346 patients from RADIANCE and SUNBEAM, respectively; mean (SD) baseline NfL levels were 18.6 (19.8) pg/mL in RADIANCE and 19.6 (16.1) pg/mL in SUNBEAM. In both studies, baseline NfL levels were higher in patients with more GdE and T2 lesions and increased incrementally with escalating lesion counts.

No relationship was found between baseline NfL levels and number of relapses reported in the 12 or 24 months prior to initiation of treatment in either trial; however, patients who subsequently relapsed while on study treatment had higher baseline NfL levels than those who did not.

**Conclusions:** Based on data from the ozanimod phase 3 studies, these findings suggest that NfL levels may be used as a marker of acute disease in RMS, correlate with the number of GdE and T2 MRI lesions, and may be predictive of future relapses.

Previously presented at the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 4–10, 2019; Philadelphia, Pennsylvania.

IP 62

## Teriflunomide for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, non-interventional, prospective study in Germany (TAURUS-MS I)

Boris A. Kallmann<sup>1</sup>, Laura M. Quint<sup>2</sup>, Jennifer S. Kullmann<sup>2</sup>, Andrew Chan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Multiple Sclerosis Center Bamberg, Bamberg, Deutschland; <sup>2</sup>Sanofi, Neu-Isenburg, Deutschland; <sup>3</sup>Inselspital, Department of Neurology, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

**Background:** Prevalence data based on health insurance claims indicate that more than 200,000 people are diagnosed with MS in Germany. Approximately 85 % of patients with multiple sclerosis (MS) initially present with a relapsing disease course. Teriflunomide is a once-daily oral immunomodulator approved in more than 80 countries for the treatment of patients with relapsing forms of MS.

**Aims:** To evaluate the effectiveness, safety, tolerability, and patient satisfaction of teriflunomide treatment in real-world clinical practice in Germany.



**Methods:** TAURUS-MS I was conducted between January 2014 and April 2017. Eligible patients were  $\geq 18$  years of age, had relapsing-remitting MS (RRMS), provided informed consent, and received teriflunomide at the recommended dosage of 14 mg once daily. Patients were followed up as per routine clinical practice for 2 years. The frequency of MS relapses during the observation period as well as fatigue, patient satisfaction, and tolerability were assessed.

**Results:** There were 1128 patients in the per-protocol population (67.5 % female; mean age  $44.9 \pm 10.2$  years; mean time since diagnosis  $8.9 \pm 7.6$  years). Three-quarters (848/1128, 75.2 %) of patients had previously received MS-specific immune therapy and 24.8 % (280/1128) were treatment-naïve. Prior therapy had been discontinued due to adverse reactions in 59.0 % (500/848) of patients and for lack of efficacy in 24.2 % (205/848). Annualized relapse rates (ARR) over the 24 months of teriflunomide treatment was  $0.4 \pm 0.7$  compared with  $0.9 \pm 1.1$  in the 24 months before starting teriflunomide ( $p \leq 0.001$ ).

The ARR was reduced in patients from all age groups as well as in patients which had or had not received previous treatment the last 6 months before starting teriflunomide.

Teriflunomide was generally well tolerated. A total of 408 of 1139 patients in the safety analysis set experienced an adverse reaction (35.8 %), most commonly diarrhea (4.8 %), MS relapse (4.2 %), and hair thinning (3.3 %). The mean alanine transaminase values peaked after approximately 3 months followed by an overall reduction to baseline values within the observation period. The rate of serious adverse events was 13.0 %. 242 patients of 1128 (21.5 %) discontinued the treatment during the observational period. Of these, 97 patients (40.1 %) discontinued due to adverse events.

**Conclusion:** Teriflunomide demonstrated sustained effectiveness over 24 months in a diverse population of RRMS patients (e.g. patients of different age and different prior treatment status) treated in the real-world setting. The benefit-risk ratio of teriflunomide was favourable and consistent with that seen in clinical trials. ALT-value increase and blood pressure elevation was not pronounced and the incidence of hair thinning was lower than reported previously.

IP 71

## Teriflunomide use in clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: study design and baseline data from a non-interventional study in Germany (TAURUS-MS II)

Johannes Fischer<sup>1</sup>, Jennifer S. Kullmann<sup>2</sup>, Ulrich Engelmann<sup>2</sup>, Mathias Mäurer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facharztpraxis für Neurologie, NTC Study Group, Lappersdorf, Deutschland; <sup>2</sup>Sanofi, Neu-Isenburg, Deutschland; <sup>3</sup>Klinikum Würzburg Mitte, Juliusspital, Würzburg, Deutschland

**Background:** Teriflunomide is a once-daily oral immunomodulator approved in more than 80 countries for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). In two phase 3 clinical studies, TEMSO (NCT00134563) and TOWER (NCT00751881), teriflunomide 14 mg once daily reduced disease activity versus placebo, and had a well-characterized safety profile. TAURUS-MS II investigates the real-world efficacy and tolerability of teriflunomide in patients with RRMS in Germany.

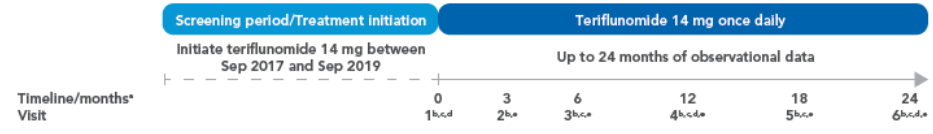
**Aims:** To present the study design and baseline data from TAURUS-MS II.

**Methods:** TAURUS-MS II is an ongoing non-interventional open-label, non-controlled, multicentre prospective observational study. Eligible patients are  $\geq 18$  years of age, have a diagnosis of RRMS, and have given informed consent. From September 2017 to September 2019 patients who started teriflunomide 14 mg once daily, based on the decision of their physician, will be included in the study. Data will be collected for up to 24 months during routine clinic visits, expected to be scheduled at 3 months, and every 6 months thereafter. The primary outcome is the number of relapses that occur during the course of the study (overall during the study, patients treated with corticosteroids, patients leading to hospitalization).

Additional endpoints include safety, treatment discontinuation, healthcare professional- and patient-reported outcomes (treatment satisfaction [TSQM-9], fatigue [FSS], and health-related quality of life [SF-36]), and adherence to therapy. Hospitalization and physician contact data are collected for economic analysis.

**Results:** Target enrolment is 1080 patients from approximately 360 centres in Germany. Patient recruitment is ongoing. An interim analysis will provide baseline data, including demographics and disease characteristics, in April 2019. To date, 429 patients were documented for Baseline visit.

**Conclusion:** The real-world, non-interventional TAURUS-MS II study will provide comprehensive information on treatment effectiveness, adherence, and safety with teriflunomide for the treatment of RRMS in Germany. The study will additionally provide insights on patient-related outcomes (including quality of life, fatigue, and treatment satisfaction).



<sup>a</sup>±1 month in Year 1 and ±2 months in Year 2; <sup>b</sup>Patient reported treatment satisfaction and health-related quality of life reported using Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication and Short Form-36, respectively <sup>c</sup>Fatigue reported using the Fatigue Severity Scale; <sup>d</sup>MRI data collected (T2 lesions and gadolinium-enhancing T1-weighted lesions); <sup>e</sup>number of relapses, relapses requiring corticosteroids, and relapses leading to hospitalisation reported

Figure 1. Study design for TAURUS-MS II

IP 72

## Evaluating infusion management practices, satisfaction with therapy, and health-related quality of life in patients with Relapsing-Remitting MS receiving Alemtuzumab: INFUSE-MS Study Design

Steffen Pfeuffer<sup>1</sup>, Jennifer S. Kullmann<sup>2</sup>, Sven G. Meuth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Münster, Klinik für Neurologie und Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland; <sup>2</sup>Sanofi, Neu-Isenburg, Deutschland

**Background:** Alemtuzumab is an anti-CD52 monoclonal antibody therapy that has been approved in more than 71 countries for treatment of patients with relapsing forms of MS. According to the Summary of Product Characteristics (SmPC), alemtuzumab is administered as 2 initial courses (Course 1: treatment initiation, 12 mg/day on 5 consecutive days; Course 2: 12 months later, 12 mg/day on 3 consecutive days), with the option, in the EU, to administer up to 2 additional courses (Courses 3 and 4: 12 mg/day on 3 consecutive days ≥12 months after the previous course) for disease activity defined by clinical or imaging features.

In two phase 3 trials (CARE-MS I: NCT00530348; CARE-MS II: NCT00548405), alemtuzumab significantly improved clinical and MRI outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years in patients with RRMS. Alemtuzumab had a consistent and manageable safety profile in clinical trials. Infusion-associated reactions (IARs) were the most frequently reported adverse events (AEs); infections were also reported. The SmPC advises pre-infusion treatment with corticosteroids, and potentially with antihistamines and/or antipyretics, for IAR prophylaxis. Antiviral pretreatment, continuing for 1 month after infusion, is recommended for herpetic infection prophylaxis.

**Aims:** Analysis of real-world administration of alemtuzumab in routine clinical practice; collection of data concerning therapy satisfaction, and health-related quality of life (HRQL).

**Methods:** INFUSE-MS is a 2-year, multicenter, uncontrolled, observational, non-interventional, prospective, open-label study in Germany, designed to collect data on infusion management of the initial 2 courses of alemtuzumab in routine clinical practice. Eligible patients will be prescribed alemtuzumab in accordance with the locally approved label, prior to and independently of the decision to participate in INFUSE-MS, and will provide written informed consent to participate in data collection. In accordance with the SmPC, patients will receive the approved initial 2 courses of alemtuzumab. Target enrollment is approximately 800 patients.

The primary aim is documentation of alemtuzumab infusion management on each infusion day, including medications administered prior to, during, and after completion of each treatment course. Secondary aims include evaluation of change from baseline to Months 12 and 24 on the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) and the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), and AEs. Patients will be followed up for safety monitoring in a regular health-care setting for 48 months after the last alemtuzumab infusion.

**Results:** INFUSE-MS enrollment commenced in Q3 2017 and is currently ongoing until Q3 2019. An interim analysis will provide baseline data in April 2019.

**Conclusion:** INFUSE-MS will increase knowledge of real-world alemtuzumab infusion management of the initial 2 courses in clinical practice, and provide insight into patient satisfaction with therapy and HRQL in RRMS patients treated with alemtuzumab.

IP 73

### Number needed to treat to prevent relapse and disability worsening among patients with relapsing MS treated with teriflunomide or cladribine

Aaron Boster<sup>1</sup>, Regina Berkovich<sup>2</sup>, Daniel Kantor<sup>3</sup>, Elisabeth M. Poole<sup>4</sup>, Nora Roesch<sup>4</sup>, Jeffrey Chavin<sup>4</sup>, Maxneil Guce<sup>4</sup>, Aaron E. Miller<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ohio University College of Medicine, Ohio, United States; <sup>2</sup>University of Southern California, California, United States; <sup>3</sup>Florida Atlantic University, Florida, United States; <sup>4</sup>Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States; <sup>5</sup>Mount Sinai Hospital, New York, United States

**Background:** Teriflunomide is an oral immunomodulator approved for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS). The recent approval of cladribine for highly active relapsing MS provides another oral MS treatment option. No head-to-head trials of teriflunomide and cladribine have been conducted. NNT analysis may be used to indirectly evaluate comparative efficacy of these treatments.

**Aims:** To report results of a comparative number needed to treat (NNT) analysis of teriflunomide and cladribine.

**Methods:** NNTs were derived from 2-year core study data from the Phase 3 CLARITY (NCT00213135) trial (cumulative dose of cladribine 3.5 mg per kilogram of bodyweight over 96 weeks) and the Phase 3 TEMSO (NCT00134563) and TOWER (NCT00751881) studies of once-daily teriflunomide 14 mg. NNTs to prevent 1 relapse (based on number of relapses [event rates]) or 1 patient experiencing 12-week confirmed disability worsening (12wCDW) are presented.

**Results:** Over 2 years, risk of relapse and proportions of patients with 12wCDW were significantly reduced with both teriflunomide and cladribine versus placebo. The NNT to prevent 1 event rate-based relapse was comparable for teriflunomide in TEMSO (5.9) and TOWER (5.2) versus cladribine in CLARITY (5.3). NNTs to prevent 12wCDW at Year 2 were comparable for teriflunomide in TEMSO (15.6) and TOWER (14.9) versus cladribine in CLARITY (15.9).

**Conclusion:** Using 2-year core study clinical data, this NNT analysis demonstrates a comparable effect of teriflunomide and cladribine on event rate-based relapses and 12wCDW. These results reinforce the established clinical efficacy of teriflunomide 14 mg for the treatment of relapsing MS and may help to further inform treatment decisions in daily clinical practice.

IP 80

### Efficacy and safety of Teriflunomide in patients of differing ages: analysis of pooled clinical trials

Jiwon Oh<sup>1</sup>, Sandra Vukusic<sup>2</sup>, Klaus Tiel-Wilck<sup>3</sup>, Mauro Zaffaroni<sup>4</sup>, Stanley Cohan<sup>5</sup>, Byoung Joon Kim<sup>6</sup>, Jihad Said Inshasi<sup>7</sup>, David Rog<sup>8</sup>, Darren P. Baker<sup>9</sup>, Kathleen Somera-Molina<sup>9</sup>, Yelena Pyatketvich<sup>9</sup>, Elisabeth M. Poole<sup>9</sup>, Keith Edwards<sup>10</sup>

<sup>1</sup>University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>2</sup>University Hospital of Lyon, Bron, France; <sup>3</sup>Neurologisches Fachärzteezentrum Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Gallarate Hospital, Gallarate, Italy; <sup>5</sup>Providence Brain and Spine Institute, Oregon, United States; <sup>6</sup>Samsung Medical Centre, Seoul, Korea, Rep. of South; <sup>7</sup>Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates; <sup>8</sup>Greater Manchester Neurosciences Centre, Salford, United Kingdom; <sup>9</sup>Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States; <sup>10</sup>MS Center of Northeastern New York, Latham, NY, United States

**Background:** MS affects individuals of all ages, and it is unknown whether the efficacy and safety of teriflunomide differs by age.

**Aims:** To report long-term safety and efficacy in subgroups defined by age in a pooled analysis of the Phase 2 (NCT01487096), and the Phase 3 TEMSO (NCT00134563; NCT00803049), TOWER (NCT00751881), TOPIC (NCT00622700), and TENERE (NCT00883337) core and extension studies.

**Methods:** Efficacy data (annualized relapse rate [ARR]) were pooled from the Phase 2 study (patients aged 18–65 years), TEMSO (18–55 years), TOWER (18–55 years), and TENERE (18+ years). Safety analyses (adverse events [AEs]) also included TOPIC (18–55 years). Patients receiving placebo or teriflunomide 14 mg in the core+extension studies were included and stratified by age at study entry ( $\leq 25$ ,  $>25$ – $\leq 35$ ,  $>35$ – $\leq 45$ , and  $>45$  years).

**Results:** In the core period, ARR was reduced significantly with teriflunomide versus placebo in all age groups: risk reduction (RR)=0.445,  $p=0.0005$  ( $\leq 25$  years); RR=0.732,  $p=0.0148$  ( $>25$ – $\leq 35$  years); RR=0.641,  $p=0.0002$  ( $>35$ – $\leq 45$  years); and RR=0.642,  $p=0.0096$  ( $>45$  years). The mean age (SD) was 36.8 (9.3). In the core+extension period, unadjusted ARR (95 % CI) was 0.228 (0.216, 0.241) overall in patients receiving teriflunomide, and in subgroups by age were: 0.269 (0.220, 0.317;  $\leq 25$  years), 0.303 (0.275, 0.330;  $>25$ – $\leq 35$  years), 0.201 (0.182, 0.219;  $>35$ – $\leq 45$  years), and 0.181 (0.159, 0.202;  $>45$  years). The proportion of patients experiencing AEs across all age groups in the core and core+extension periods was 82.6 % and 88.0 % ( $\leq 25$  years), 87.5 % and 87.0 % ( $>25$ – $\leq 35$  years), 90.3 % and 90.7 % ( $>35$ – $\leq 45$  years), and 91.1 and 89.3 % ( $>45$  years), respectively. Approximately 60 % of patients completed the study.

**Conclusion:** Teriflunomide 14 mg significantly reduced ARRs across all age groups versus placebo in the core studies. Similar safety outcomes were observed in teriflunomide-treated patients regardless of age in core+extension studies.

IP 83

## Teriflunomide use in participants with relapsing-remitting MS enrolled in the NARCOMS-registry

Lobat Hashemi<sup>1</sup>, Amber Salter<sup>2</sup>, Tuula Tyry<sup>3</sup>, Samantha Lancia<sup>2</sup>, Robert J. Fox<sup>4</sup>, Kathryn Munoz<sup>1</sup>, Thomas Carattini<sup>1</sup>, Alden Smith<sup>1</sup>, Gary Cutter<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States; <sup>2</sup>Washington University in St Louis, St Louis, MO, United States; <sup>3</sup>Dignity Health, St Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, United States; <sup>4</sup>Mellen Center for Multiple Sclerosis, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States; <sup>5</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, United States

**Background:** NARCOMS is a voluntary self-report registry that collects longitudinal health-related information from people with MS.

**Aims:** To describe demographic/clinical characteristics of North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) participants with relapsing-remitting MS (RRMS) receiving teriflunomide for 1 year.

**Methods:** Participants were identified from data collected in semi-annual update surveys between April 2012 and April 2017. Inclusion criteria were a diagnosis of RRMS, teriflunomide initiation and completion of a follow-up survey 1 year later. Demographic/clinical characteristics were analyzed and are summarized as descriptive statistics: sex, age, and disability level, as measured by the Patient-Determined Disease Steps (PDDS) scale, Performance Scales, and NARCOMS depression scale (DS).

**Results:** Out of 668 participants who ever received teriflunomide, 147 were eligible for analysis. Among them, 83.7 % were female, 84.3 % were white, and mean (SD) age at initiation was 46.3 (9.1) years, with a mean (SD) disease duration of 17.1 (8.8) years. At baseline, 91 participants (61.9 %) reported no gait disability or early gait disability (PDDS  $\leq 3$ ); scores remained stable at follow-up in 90 (61.2 %) participants, with 28 (19.0 %) improving (data not available for  $n=7$ ). Minimal to severe fatigue was reported at baseline by 122 (83.0 %) participants; at follow-up, 77 (52.4 %) participants reported no change, 34 (23.1 %) reported improvement, and 25 (17.0 %) reported worsening fatigue. At initiation, 81 (55.1 %) respondents reported minimal or greater depression, and at follow-up 108 (73.5 %) had stable or improved DS scores. One or more corticosteroid-treated relapses were listed by 22 (15.0 %) participants in the 12 months before initiating teriflunomide and by 29 (19.7 %) in the following 12 months.

**Conclusion:** Demographic/clinical characteristics of the teriflunomide-treated cohort were similar to those of the overall RRMS population in the NARCOMS Registry. After 1 year of teriflunomide treatment, most respondents reported stability or improvement of disability, fatigue, and depression.

IP 84

## Real-World Effectiveness of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting MS Patients in Germany: Interim Results of the TREAT-MS Study

Katja Akgün<sup>1</sup>, Robin White<sup>2</sup>, Raimar Kern<sup>1</sup>, Ulrich Engelmann<sup>2</sup>, Rocco Haase<sup>1</sup>, Benjamin Guikema<sup>3</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Carl Gustav Carus University Hospital, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Sanofi, Neu-Isenburg, Deutschland; <sup>3</sup>Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States

**Background:** In the CARE-MS studies (NCT00530348; NCT00548405), alemtuzumab 12 mg/day (baseline, 5 days; 12 months later, 3 days) significantly improved clinical/MRI outcomes versus SC IFNB-1a in RRMS patients over 2 years. Efficacy was maintained over 8 years in 2 consecutive extension studies (NCT00930553; NCT02255656); safety was consistent and manageable.

**Aims:** Report interim results from the TREAT-MS study (Paul-Ehrlich-Institut registry: 281) assessing real-world effectiveness of alemtuzumab in an RRMS cohort in Germany.

**Methods:** TREAT-MS is a 5-year, observational, longitudinal, retrospective/prospective study of alemtuzumab-treated patients (max: 1600), with a 4-year follow-up after the last treatment course (C).

**Results:** As of October 1, 2018, 779 patients were enrolled. At baseline, 70.6 % of patients were female, with mean (SD) time since first MS symptoms/diagnosis of 8.0 (6.6)/7.3 (6.3) years. Mean (SD) numbers of relapses in 12/24 months pre-enrollment were 1.6 (1.2)/2.2 (1.8). Mean (SD) baseline EDSS score was 2.9 (1.7); 60.8 % had EDSS score  $\leq$  3. 18.6 %, 21.4 %, 31.1 %, 18.0 %, and 10.9 % of patients received 0, 1, 2, 3, or  $\geq$  4 prior DMTs, respectively. Treatments immediately prior to enrollment included fingolimod (21.6 %), natalizumab (14.9 %), IFNB preparations (9.0 %), glatiramer acetate (5.8 %), other/unknown (34.0 %), or none (14.8 %). Mean (SD) observational time: 1.9 (1.2) years after initiating alemtuzumab; 99.2 % of patients received alemtuzumab C1 and 69.2 % received C2. Annualized relapse rate post-alemtuzumab initiation was 0.21; 87.2 % were relapse-free between C1 and C2, and 84.8 % were relapse-free post-C2. Mean (SD) change from baseline in EDSS score was 0 (1.1); changes in mean (SD) Clinical Global Impression (CGI) scores were -0.1 (1.7; physician), and -0.1 (1.6; patient). Safety was similar to registration trials.

**Conclusion:** Results from these interim analyses show reduced relapses and stable EDSS and CGI scores with alemtuzumab, supporting registration study findings. TREAT-MS will provide further understanding of safety monitoring and sequencing to/from alemtuzumab in a real-world setting.

IP 86

## Improved clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, in Alemtuzumab-Treated RRMS patients: 8-year follow up of CARE-MS I (TOPAZ Study)

Daniel Pelletier<sup>1</sup>, Douglas L. Arnold<sup>2</sup>, Alexey N. Boyko<sup>3</sup>, Giancarlo Comi<sup>4</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>5</sup>, Eva Kubala Havrdova<sup>6</sup>, Jihad Said Inshasi<sup>7</sup>, Pamela McCombe<sup>8</sup>, Kunio Nakamura<sup>9</sup>, Celia Oreja-Guevara<sup>10</sup>, Carlo Pozzilli<sup>11</sup>, Krzysztof W. Selmaj<sup>12</sup>, Thomas F. Scott<sup>13</sup>, Luke Chung<sup>14</sup>, Nadia Daizadeh<sup>14</sup>, Salman Afsar<sup>14</sup>, Bart Van Wijmeersch<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Keck School of Medicine of University of Southern California, Los Angeles, CA, United States; <sup>2</sup>McGill University, Montréal Neurological Institute, NeuroRxResearch, Montréal, QC, Canada; <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research University & Demyelinating Diseases Center, Usupov Hospital, Moscow, Russian Federation; <sup>4</sup>University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy; <sup>5</sup>Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Deutschland; <sup>6</sup>First Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; <sup>7</sup>Rashid Hospital and Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates; <sup>8</sup>University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; <sup>9</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States; <sup>10</sup>University Hospital San Carlos, Madrid, Spain; <sup>11</sup>University of Rome, Rome, Italy; <sup>12</sup>University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; <sup>13</sup>Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA, United States; <sup>14</sup>Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States; <sup>15</sup>Rehabilitation and MS-Centre Overpelt, BIOMED, Hasselt University, Hasselt, Belgium

**Background:** In CARE-MS I (NCT00530348), alemtuzumab 12 mg/day (baseline: 5 days; 12 months later: 3 days) significantly improved clinical/magnetic resonance imaging (MRI) outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years in treatment naive patients. Efficacy was maintained in a 4-year extension (NCT00930553), in which patients could receive additional

alemtuzumab (12 mg/day on 3 days;  $\geq 12$  months apart) as needed for disease activity or other disease-modifying therapy (DMT) per investigator discretion. Patients completing the initial 4-year extension could enroll in TOPAZ (NCT02255656), an additional 5-year extension.

**Aims:** To evaluate efficacy/safety of alemtuzumab over 8 years in relapsing-remitting MS (RRMS) patients from CARE-MS I.

**Methods:** Patients in TOPAZ can receive additional alemtuzumab ( $\geq 12$  months apart) or other DMT (at any time), both per investigator's discretion.

**Results:** 290/376 patients (77 %) completed year 2 of TOPAZ (year 8 after initiating alemtuzumab). 56 % of patients received neither additional alemtuzumab nor other DMT through year 8. At year 8, annualized relapse rate was 0.14; 88 % were relapse-free. From core study baseline through year 8, 78 % of patients had stable/improved EDSS scores, and mean EDSS score change was +0.07. Through year 8, 71 % of patients were free of 6-month confirmed disability worsening; 41 % experienced 6-month confirmed disability improvement. In year 8, 60 % of patients achieved no evidence of disease activity, 67 % were free of MRI disease activity, 87 % were free of new Gd-enhancing lesions, and 67 % were free of new/enlarging T2 hyperintense lesions. Median cumulative brain volume loss (BVL) from baseline through year 8 was  $-1.83$  %; BVL was  $\leq 0.22$  % annually in years 3 to 8. Incidence of overall adverse events (AEs) and infections decreased over time. Thyroid AE incidence peaked at 15 % in year 3, declining thereafter.

**Conclusion:** Efficacy of alemtuzumab on clinical, MRI, and BVL outcomes was maintained over 8 years in the absence of continuous treatment in CARE-MS I patients, with a consistent and manageable safety profile.

IP 94

## The effect of cladribine tablets on delaying the time to conversion to CDMS or McDonald MS is consistent across subgroups in the ORACLE-MS study

James Bowen<sup>2</sup>, Doris Damian<sup>3</sup>, Yann Hyvert<sup>4</sup>, Fernando Dangond<sup>5</sup>, Megan Grosso<sup>6</sup>, Thomas Leist<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Neurologie, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>MS Center at the Swedish Neuroscience Institute, Seattle, WA, United States; <sup>3</sup>Director, Biostatistics, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>4</sup>Senior Clinical Research Scientist, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>5</sup>Executive Medical Director, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>6</sup>Scientific Director, EMD Serono, Inc., Rockland, MA, United States; <sup>7</sup>Jefferson Medical College, Division of Clinical Neuroimmunology, Philadelphia, PA, United States

**Objectives:** To analyze the effect of cladribine tablets vs. placebo on conversion to CDMS and McDonald MS across ORACLE-MS patient subgroups based on baseline characteristics.

**Background:** In the Phase 3 randomized ORACLE-MS trial in 616 subjects with a first demyelinating event at high risk of converting to multiple sclerosis (MS), treatment with cladribine tablets 10 mg (3.5 mg/kg or 5.25 mg/kg cumulative dose over 2 years [CT3.5 and CT5.25, respectively]) significantly delayed both time to conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) according to Poser criteria (67 % or 62 % risk reduction [RR], respectively; both  $p < 0.0001$ ) and time to conversion to 2005 McDonald MS (50 % or 57 % RR, respectively; both  $p < 0.0001$ ), compared with placebo.

**Methods:** In this post-hoc analysis, time to conversion to CDMS or McDonald MS over the double-blind period was analyzed for patients treated with CT5.25 (N=204), CT3.5 (N=206) or placebo (N=206) across different subgroups. Subgroups were defined by baseline characteristics which have been investigated as potential predictors of CDMS conversion (age [ $< 30$  or  $\geq 30$  years]), gender, first classification demyelinating event [monofocal or multifocal], presence of T1 Gd+ lesions and number of T2 lesions [ $< 9$  or  $\geq 9$  lesions]).

**Results:** Treatment with CT3.5 or CT5.25 was consistently efficacious across the subgroups examined on conversion to CDMS compared with placebo for most comparisons (RR range: CT3.5, 39 %–72 %; CT5.25, 36 %–79 %). Similarly, treatment effect of both doses on conversion to 2005 McDonald MS was consistent across subgroups (CT3.5, 40 %–59 %; CT5.25, 42 %–79 %).

**Conclusions:** This post-hoc analysis suggests that the effect of cladribine tablets on delaying the time to conversion to CDMS, or to McDonald MS, is consistent across subgroups.

The Poster was presented at American Academy of Neurology (AAN) 2019; 04–10 May 2019; Philadelphia, PA, USA

IP 96

## Industrieposter: Cladribine tablets were associated with rapid onset of improvements in MRI outcomes in the ORACLE-MS trial

Susan Scarberry<sup>2</sup>, Doris Damian<sup>3</sup>, Yann Hyvert<sup>4</sup>, Fernando Dangond<sup>5</sup>, Lori Lebson<sup>6</sup>, Thomas Leist<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>Medical Director, Sanford Health Multiple Sclerosis Center, Fargo, ND, United States; <sup>3</sup>Director, Biostatistics, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>4</sup>Clinical Research Scientist, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>5</sup>Executive Medical Director and Therapeutic Area Head, EMD Serono, Inc., Billerica, MA, United States; <sup>6</sup>Medical Director, EMD Serono, Inc., Rockland, MA, United States; <sup>7</sup>Division of Clinical Neuroimmunology, Thomas Jefferson University, Jefferson Medical College, Philadelphia, PA, United States

**Objectives:** To analyze the timing of effects of cladribine tablets on MRI outcomes in ORACLE-MS.

**Background:** The Phase 3 randomized, placebo-controlled 96-week ORACLE-MS trial in 616 subjects with a first demyelinating event at high risk of converting to multiple sclerosis, demonstrated that cladribine tablets 10 mg (3.5 mg/kg or 5.25 mg/kg cumulative dose over 2 years) significantly delayed the time to conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS), and reduced the number of new or persisting T1 gadolinium-enhancing (T1 Gd+), new/enlarged or active T2 and combined unique active (CUA) lesions.

**Methods:** MRI scans were performed at screening and every 12 weeks, for those not converting to CDMS during the study. MRI-based endpoints were analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) and negative binomial models. The temporal effects of the first yearly treatment course of cladribine tablets (CT) and placebo on T1 Gd+, active T2, and CUA lesions will be presented graphically.

**Results:** Over 96 weeks, the reduction in mean T1 Gd+, active T2, or CUA lesion number per patient per scan was nominally significantly greater for CT compared with placebo ( $p < 0.0001$ ). An early change in Gd+ lesion volume was also found (change from baseline at Week 13: CT,  $-155.73 \text{ mm}^3$ ; placebo,  $-14.76 \text{ mm}^3$ ). Similarly, there were comparatively larger reductions in mean active T2 and CUA lesion numbers with CT at Week 13 compared with placebo (active T2: CT,  $-1.25$ ; placebo,  $-1.43$ ; CUA: CT,  $-1.56$ ; placebo,  $-2.41$ ). The mean number of T1 Gd+ lesions at 13 weeks following CT was 0.37 compared with 1.0 with placebo.

**Conclusions:** These MRI data from ORACLE-MS in subjects with a first demyelinating event at high risk of converting to CDMS suggest the first yearly treatment course of cladribine tablets has a rapid onset of action, with beneficial treatment effects on active lesion number and volume evident within 13 weeks.

The Poster was presented at American Academy of Neurology (AAN) 2019; 04–10 May 2019; Philadelphia, PA, USA

IP 100

## Effect of Alemtuzumab on Serum Neurofilament Light Chain Levels: Comparison to SC IFNB-1a and Assessment Over 7 Years (CARE-MS I)

Jens Kuhle<sup>1</sup>, Nadia Daizadeh<sup>2</sup>, Christian Barro<sup>1</sup>, Zuzanna Michalak<sup>1</sup>, David Leppert<sup>1</sup>, Jean Godin<sup>2</sup>, Srinivas Shankara<sup>3</sup>, Tarek A. Samad<sup>3</sup>, Alan Jacobs<sup>2</sup>, Luke Chung<sup>2</sup>, Nora Roesch<sup>2</sup>, Carina Kaiser<sup>4</sup>, Ludwig Kappos<sup>1</sup>, Evis Havari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologic Clinic and Polyclinic, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Sanofi, Cambridge, MA, United States; <sup>3</sup>Sanofi, Framingham, MA, United States; <sup>4</sup>Sanofi, Baar, Switzerland

**Background:** Serum neurofilament light (sNfL) is a promising biomarker of neuroaxonal damage. In CARE-MS I (NCT00530348), alemtuzumab significantly improved clinical/MRI outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years in treatment naive RRMS patients. Alemtuzumab efficacy was maintained over 7 years in 2 extension studies (NCT00930553; NCT02255656).

**Aims:** To assess the effect of alemtuzumab on sNfL levels in RRMS patients versus SC IFNB-1a over 2 years, and of alemtuzumab over 7 years.

**Methods:** CARE-MS I patients received SC IFNB-1a 44 µg 3x/week or alemtuzumab 12 mg/day (baseline: 5 days; 1 year later: 3 days; further 3-day courses  $\geq 12$  months apart in the extensions as needed). A single-molecule array (SIMOA) assay was used to determine sNfL levels. P values comparing sNfL levels between treatment groups were derived using ranked ANCOVA adjusted for age and baseline sNfL.

**Results:** Median sNFL levels were similar in alemtuzumab-treated (n=354) and SC IFNB-1a-treated (n=159) patients at baseline (31.7 pg/mL versus 31.3 pg/mL). Median sNFL levels were significantly lower with alemtuzumab at 6 months post-treatment versus SC IFNB-1a (17.2 pg/mL versus 21.4 pg/mL;  $p < 0.0001$ ), with significant differences persisting at Month 24 (13.2 pg/mL versus 18.7 pg/mL;  $p < 0.0001$ ). At Month 24, more alemtuzumab-treated patients had reduction in sNFL levels (81 % versus 72 %), more had a reduction of  $\geq 50$  % (69 % versus 57 %), and fewer patients had a sNFL level above the age-adjusted 80th percentile of non-MS healthy controls (12 % versus 30 %;  $p = 0.0003$ ). sNFL levels remained stable and low in alemtuzumab-treated patients at Month 84 (median, 12.7 pg/mL), despite 57 % receiving no additional treatment after the initial 2 courses.

**Conclusion:** Alemtuzumab was more effective than SC IFNB-1a in reducing sNFL levels in treatment-naive patients with RRMS. Post-alemtuzumab levels comparable with healthy controls persisted at Month 84. These findings are consistent with the effect of alemtuzumab on clinical and MRI outcomes.

IP 109

### Adherence among patients with multiple sclerosis newly initiating once- or twice-daily oral disease-modifying drugs

Jacqueline Nicholas<sup>2</sup>, Natalie C. Edwards<sup>3</sup>, Danielle E. Harlow<sup>4</sup>, Amy L Phillips<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>Ohio Health Multiple Sclerosis Center, Columbus, OH, United States;

<sup>3</sup>Health Services Consulting Corporation, Boxborough, MA, United States; <sup>4</sup>EMD Serono, Inc., US Medical Affairs - Neurology & Immunology, Rockland, MA, United States; <sup>5</sup>EMD Serono, Inc., Data Analytics & Value Assessment, Rockland, MA, United States

**Background:** Improvements in disease-modifying drug (DMD) adherence may reduce disease burden in patients with multiple sclerosis (MS). Data on adherence can help inform treatment decisions for patients initiating therapy and those needing to switch treatment. Treatment options with improved adherence may result in reduced resource utilization and related costs.

**Objective:** To describe adherence among US patients with MS newly initiating once- or twice-daily oral DMDs.

**Methods:** This retrospective administrative claims study used data from the IQVIA™ RWD Adjudicated Claims - US database from 7/1/2012–6/30/2017. Eligibility criteria were:  $\geq 2$  MS diagnosis claims between 7/1/2013–6/30/2015,  $\geq 1$  claim for a once- or twice-daily oral DMD between 7/1/2013–6/30/2015, continuous eligibility with commercial insurance 1 year before (baseline) and 2 years after (follow-up) oral DMD initiation, no baseline oral DMD use, and age 18–63 years. Adherence was characterized using medication possession ratio ([MPR]; sum of days' supply excluding overlapping days per time period from first to last pharmacy claim) and proportion of days covered ([PDC]; sum of days' supply excluding overlapping days per 2-year follow-up).

**Results:** A total of 4,193 patients met eligibility criteria. Mean (SD) age was 45.4 (9.9) years and 76.3 % were female. MPR and PDC results highlighted differences in adherence for dispensing period vs. 2-year follow-up. Mean (SD) MPR and PDC were 0.86 (0.14) and 0.66 (0.32), respectively. Patient distribution across MPR grouping categories was: 0–<0.2: 0.4 %; 0.2–<0.4: 1.6 %; 0.4–<0.6: 5.0 %; 0.6–<0.8: 13.6 %; and 0.8–1.0: 79.5 %. Patient distribution across PDC categories was: 0–<0.2: 15.4 %; 0.2–<0.4: 9.3 %; 0.4–<0.6: 9.4 %; 0.6–<0.8: 13.2 %; and 0.8–1.0: 52.6 %.

**Conclusions:** Using common threshold definitions for adherence (MPR and PDC  $\geq 0.8$ ), 79.5 % were adherent to once- or twice-daily DMDs based on MPR, while only 52.6 % were adherent based on PDC. These findings suggest that although many patients may be adherent to treatment while on therapy, a large proportion may discontinue their index oral DMD treatment during the 2-year follow-up period. Differences between MPR and PDC distributions should be carefully evaluated during structuring of value-based contracts for MS therapies.

**Study sponsorship:** EMD Serono, Inc., Rockland, MA, USA (a business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

The Poster was accepted for presentation at Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting 2019, 25–28 March 2019; San Diego, CA, USA



IP 111

## Rapid reduction of lesion accumulation in specific white matter tracts as assessed by lesion mapping in relapsing remitting MS patients treated with IFN beta-la

Antonio Giorgio<sup>2</sup>, Marco Battaglini<sup>2</sup>, Giordano Gentile<sup>2</sup>, Maria Laura Stromillo<sup>2</sup>, Andrea Visconti<sup>3</sup>, Nicola De Stefano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>University of Siena, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Siena, Italy; <sup>3</sup>Merck Serono S.p.A., Medical Affairs Department, Rome, Italy

**Introduction:** It is well known that the administration of interferon (IFN) beta-1a in patients with relapsing-remitting (RR) MS reduces brain lesion accumulation over time, as assessed by magnetic resonance imaging (MRI). It is less clear, however, whether such reduction may have treatment-specific spatio-temporal characteristics.

**Objective:** To assess spatio-temporal characteristics of active MRI lesions in patients treated with IFN beta-la or placebo, by using a lesion mapping approach on monthly-acquired MRI data.

**Methods:** We performed a post-hoc analysis of MRI data in RRMS patients from the IMPROVE study, a randomized (2:1) clinical study (ClinicalTrials.gov identifier NCT00441103) comparing patients treated with IFN beta-la 44 mcg given subcutaneously three times per week (n= 120) versus placebo (n=60). We used MRI examinations acquired at weeks 4, 8, 12 and 16 to create lesion probability maps (LPMs) of the cumulative combined unique active (CUA) lesions in each patient group. At each time-point, differences in lesion location between treated and placebo groups were assessed along several white matter (WM) tracts by using predefined anatomic WM atlases. Differences in lesion frequency were assessed with a voxelwise comparison between treated and placebo groups within the general linear model framework and using nonparametric permutation test ( $p < 0.05$ , cluster-corrected).

**Results:** The progressive involvement of the WM area occupied by CUA lesions was half in the treated (41 cm<sup>3</sup> at week 4, 95 cm<sup>3</sup> at week 16, mean: 24 cm<sup>3</sup>/month) than in the placebo group (62 cm<sup>3</sup> at week 4, 196 cm<sup>3</sup> at week 16, mean: 48 cm<sup>3</sup>/month). Similar results were obtained with the WM tract analysis, with a reduction of lesion accumulation in the treated group in the order of 50 % in the corticospinal tract (CST), 52 % in the anterior thalamic radiation (ATR) and 65 % in the superior longitudinal fascicle (SLF). At voxelwise analysis, LPM of the treated group showed lower frequency of CUA lesions than that of the placebo group since week 4. This became particularly pronounced at week 16 in the left CST ( $p < 0.005$ ), left ATR ( $p < 0.005$ ) and right SLF ( $p < 0.02$ ).

**Conclusions:** Treatment with IFN beta-la, in comparison to placebo, rapidly reduces lesion accumulation in RRMS patients along specific WM tracts, reaching the highest local differences in clinically eloquent WM tracts such as CST, SLF and ATR.

The Poster was presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress (ECTRIMS), 10-12 October 2018, Berlin, Germany

IP 117

## Reduced rate of brain atrophy in patients with PPMS receiving Ocrelizumab earlier and continuously versus those initiating Ocrelizumab later: results of ORATORIO 5-Year follow-up

Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Douglas L. Arnold<sup>2,3</sup>, Gavin Giovannoni<sup>4</sup>, Stephen Hauser<sup>5</sup>, Ludwig Kappos<sup>6</sup>, Xavier Montalban<sup>7,8</sup>, Jerry Wolinsky<sup>9</sup>, Karine Coutant<sup>10</sup>, Kalpesh Prajapati<sup>10</sup>, Fabian Model<sup>10</sup>, Lahar Mehta<sup>11</sup>, Anthony Traboulsee<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Heinrich Heine University Duesseldorf, Department of Neurology, UKD, Center of Neurology and Neuropsychiatry and LVR-Klinikum, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>McGill University, Montreal, Canada; <sup>3</sup>NeuroRx Research, Montreal, Canada; <sup>4</sup>Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>5</sup>University of California San Francisco, San Francisco, United States; <sup>6</sup>University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, Canada; <sup>8</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>McGovern Medical School, UTHealth, Houston, United States; <sup>10</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>11</sup>Genentech, South San Francisco, United States; <sup>12</sup>University of British Columbia, Vancouver, Canada

**Background:** Prior analyses of ORATORIO and ORATORIO OLE demonstrated not only that ocrelizumab reduced the risk of 24-week confirmed disability progression versus placebo in the double-blind period (DBP) by 25 % (p=0.037), but also had a consistent and sustained treatment benefit over 5 years of DBP/open-label extension (OLE) favoring earlier and continuous treatment with ocrelizumab. For whole brain volume (WBV), a 17.5 % (p=0.02) relative reduction of brain volume loss from Week 24 to Week 120 was demonstrated in the DBP (secondary endpoint).

**Objective:** To assess the efficacy of switching to or maintaining ocrelizumab therapy on brain atrophy in the OLE of the ORATORIO Phase III trial (NCT01194570) in primary progressive multiple sclerosis (PPMS) through 5 years of follow-up.

**Methods:** At the end of the ORATORIO DBP (after 132–216 weeks on-treatment), patients remained on randomized treatment until the trial outcome was ascertained. Patients entered the OLE ~3–9 months after DBP cut-off and either continued ocrelizumab or switched from placebo to ocrelizumab. Changes in WBV are reported for Week 120 (last MRI assessment during DBP) and for Week 96 of the OLE (~240–336 weeks after randomization).

**Results:** At Week 120, the percentage change from baseline in WBV was -1.472 %/-1.304 % for placebo/ocrelizumab ( $\Delta=0.168$  %; p=0.085). For Week 96 of the OLE, the corresponding percentage change from original study baseline was -2.960 %/-2.595 % ( $\Delta=0.366$  %; p=0.043). Consistent trends were observed for cortical gray and white matter volumes.

**Conclusions:** ORATORIO uniquely demonstrates a long-term reduction in brain atrophy with continuous ocrelizumab versus placebo-ocrelizumab switch in patients with PPMS, as measured over 5 years of DBP/OLE follow-up. Reduced rates of brain atrophy were consistently observed for whole brain, cortical gray and white matter volume in patients with PPMS receiving ocrelizumab earlier and continuously than when initiation of ocrelizumab was delayed.

IP 118

## Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exposure-Response Analyses of Ocrelizumab in patients with Multiple Sclerosis

Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Heidemarie Kletzig<sup>2</sup>, Ekaterina Gibiansky<sup>3</sup>, Claire Petry<sup>2</sup>, Francois Mercier<sup>2</sup>, Andreas Guenther<sup>2</sup>, Qing Wang<sup>2</sup>, Fabian Model<sup>2</sup>, Ludwig Kappos<sup>4</sup>, Stephen Hauser<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Heinrich Heine University Duesseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>F. Hoffmann-La Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; <sup>3</sup>QuantPharm LLC, North Potomac, United States; <sup>4</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>5</sup>University of California San Francisco, San Francisco, United States

**Background:** Ocrelizumab is a CD20<sup>+</sup> B-cell-selective monoclonal antibody approved for treatment of relapsing MS (RMS) and primary progressive MS (PPMS).

**Objective:** To describe the population pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exposure-efficacy/safety relationships of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis (MS).

**Methods:** Ocrelizumab Phase II/III data were analyzed using a non-linear mixed-effects model to describe ocrelizumab pharmacokinetics and assess covariate effects. Exposure-response relationships for clinical efficacy (annualised relapse rate [ARR], 12-/24-week confirmed disability progression [CDP]) and safety parameters (serious adverse events, serious infections, infusion-related reactions) were assessed.

**Results:** A two-compartment model with time-dependent clearance and body weight as main covariate described accurately ocrelizumab pharmacokinetics in patients with RMS (N=941) and PPMS (N=482). Exposure (area under the serum concentration-time curve) was 26 % higher in patients with RMS <60 kg and 21 % lower in those >90 kg versus a 75 kg reference patient. Blood B-cell depletion correlated with ocrelizumab exposure. Patients with RMS obtained similar benefit with regards to ARR independent of exposure, however, risk reductions in 12-/24-week CDP was exposure-dependent in patients with RMS (12-week CDP hazard ratios by exposure quartile 1-4: 0.77, 0.80, 0.45 and 0.33 versus interferon-beta 1a, respectively) and PPMS (12-week CDP hazard ratios by exposure quartile 1-4: 0.87, 0.83, 0.78 and 0.59 versus placebo, respectively). All safety parameters assessed were similar across exposure quartiles.

**Conclusions:** Higher ocrelizumab exposure led to greater B-cell depletion. Clinical benefit on ARR was independent of exposure, but greater risk reduction in CDP was observed with higher ocrelizumab exposure in patients with RMS and PPMS, suggesting that higher ocrelizumab exposure (and greater B-cell depletion) is important for control of disability progression. The fact that effects are more pronounced in patients in higher exposure groups indicates that the current approved dose is closer to the lower part of the dose-response curve. The safety profile was similar across all exposure quartiles.

IP 119

## Reduction in 48-week confirmed disability progression after 5.5 years of Ocrelizumab treatment in patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis

Hans-Peter Hartung<sup>1</sup>, Jerry Wolinsky<sup>2</sup>, Ludwig Kappos<sup>3</sup>, Xavier Montalban<sup>4,5</sup>, Fabian Model<sup>6</sup>, Lahar Mehta<sup>7</sup>, Stanislas Hubeaux<sup>8</sup>, Gavin Giovannoni<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>2</sup>McGovern Medical School, Houston, United Kingdom;

<sup>3</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>4</sup>University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, Canada; <sup>5</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Genentech Inc., South San Francisco, United States; <sup>8</sup>Queen Mary University of London, London, United Kingdom

**Background:** In the double-blind period (DBP) of ORATORIO, the risk of 24-week confirmed disability progression (CDP) was reduced by 25 % for ocrelizumab versus placebo (p=0.037). After 5.5 years' (264 weeks) follow-up, 12-week/24-week disability progression outcomes favored those on earlier and continuous treatment with ocrelizumab, compared with delayed initiation.

**Objective:** Previous studies demonstrated the efficacy of ocrelizumab on 12-week and 24-week CDP. We examine the efficacy of ocrelizumab versus placebo on 48-week CDP in the extended controlled treatment (ECT) period, and long-term outcomes in patients switching to or maintaining ocrelizumab therapy in the open-label extension (OLE) of the ORATORIO Phase III trial (NCT01194570) in primary progressive multiple sclerosis (PPMS).

**Methods:** At the end of the DBP, patients remained on randomized blinded treatment until the trial outcome was evaluated (ECT period). At the start of the OLE period, patients continued ocrelizumab or switched from placebo to ocrelizumab. Time to onset of 48-week CDP (CDP48) was analyzed for the ECT and OLE periods through Week 264.

**Results:** In the ECT period, ocrelizumab reduced the risk of CDP48 by 34 % (p=0.001) versus placebo. Overall, 72 % patients entered the OLE – the last after 240 weeks on randomized treatment. The proportion of patients with CDP48 was lower in the continuous ocrelizumab versus placebo-ocrelizumab group at Week 168 (30.5 % vs.44.4 %;  $\Delta=13.9$  %; p<0.001), Week 192 (34.8 % vs.48.5 %;  $\Delta=13.7$  %; p<0.001) and Week 264 (43.7 % vs.53.1 %;  $\Delta=9.4$  %; p=0.03). Analysis of 48-week Timed 25-Foot Walk, 9-Hole Peg Test and composite CDP will be presented.

**Conclusions:** These analyses indicate the effect of ocrelizumab on CDP48 was greater than on 12-week and 24-week CDP, potentially due to higher specificity for permanent disability accumulation. In accordance with previous analyses, CDP48 data demonstrate consistent and sustained benefit with ocrelizumab treatment, and advantages for accrued disability for patients starting earlier on continuous ocrelizumab.

IP 120

## Assessing the Long-term Outcomes of Ocrelizumab Treatment in Germany – CONFIDENCE Baseline Characteristics

Volker van Hall<sup>1</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>2</sup>, Petra Dirks<sup>3</sup>, Stefanie Hieke-Schulz<sup>3</sup>, Jost Leemhuis<sup>3</sup>, David Wormser<sup>4</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Center for Neurology, Saarbrücken-Dudweiler, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; <sup>4</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>5</sup>University of Technology, Carl Gustav Carus University Clinic, Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, Dresden, Deutschland

**Background:** Multiple sclerosis (MS) currently requires life-long therapy. Thus, treatments for MS must be safe, tolerable and effective over long treatment durations. Ocrelizumab (Ocrevus<sup>®</sup>), a humanized monoclonal antibody that targets CD20<sup>+</sup> B-cells, is approved for the treatment of active relapsing MS (RMS) and is the first medication approved for the treatment of early primary progressive MS (PPMS). Phase III clinical trials (OPERA I/II & ORATORIO) followed 1315 ocrelizumab-treated RMS and PPMS patients over 96–120 weeks. Nevertheless, long-term data on safety and effectiveness of ocrelizumab in real world patient populations are important to collect.

**Objective:** CONFIDENCE, the key component of the ocrelizumab global post-marketing program, assesses the long-term safety and effectiveness of ocrelizumab in the context of other disease modifying treatments (DMTs) in real-world RMS and PPMS populations.

**Methods:** CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is a long-term, prospective, non-interventional study that will include 3000 patients with RMS or PPMS treated with ocrelizumab and 1500 patients with RMS treated with other approved MS DMTs at approximately 250 centers in Germany. Patients must be newly treated with ocrelizumab or other MS DMTs to participate in the study. Data will be collected for up to 10 years. The primary outcome will assess long-term safety in patients treated with ocrelizumab. Secondary outcomes include long-term effectiveness (e.g. treatment success, annualized relapse rate, and change in Expanded Disability Status Scale [EDSS]) and the incidence of adverse events, serious infections, and malignancies.

**Results:** Recruitment began in April 2018. Preliminary data as of 28 February 2019 show that approximately 1078 patients have been enrolled in CONFIDENCE. Patients range from 18–78 years old (average, 44.6) and are 64.0 % female. 79.8 % of patients have RMS and 19.9 % have PPMS. A greater proportion of the RMS population are female (66.8 % RMS; 54.0 % PPMS). Although RMS patients are on average younger than PPMS patients, the age range is similar (18–78 and 19–76 years, respectively). Overall, 38.4 % of RMS and 65.9 % of PPMS patients have EDSS ≥4. Updated baseline characteristics and safety data will be presented at the conference.

**Conclusions:** CONFIDENCE is the key component in the ocrelizumab global post-marketing program. First analysis reflects the real-world population currently treated with ocrelizumab in Germany.

IP 141

## Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib (M2951) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis over 48 Weeks: a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study

Xavier Montalban<sup>1,2</sup>, Douglas L. Arnold<sup>3,4</sup>, Martin S. Weber<sup>5,6</sup>, Ivan Staikov<sup>7</sup>, Karolina Piasecka Strzyczynska<sup>8</sup>, Emily Martin<sup>9</sup>, Sana Syed<sup>9</sup>, Fernando Dangond<sup>9</sup>, Jerry Wolinsky<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>3</sup>Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canada; <sup>4</sup>NeuroRx Research, Montreal, Canada; <sup>5</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Institute of Neuropathology, Göttingen, Deutschland; <sup>6</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Department of Neurology, Göttingen, Deutschland; <sup>7</sup>Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Department of Neurology, Sofia, Bulgaria; <sup>8</sup>Hanka Hertmanowska MS Care Center, Outpatient Neurology Clinic, Plewiska, Poland; <sup>9</sup>EMD Serono, Global Clinical Development Center, Billerica, United States; <sup>10</sup>University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), McGovern Medical School, Houston, United States

**Background:** Evobrutinib is a highly specific oral inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK), a key regulator of B cell and macrophage functions implicated in multiple sclerosis (MS).

**Objective:** This phase 2 study compared the efficacy and safety of evobrutinib (M2951) with placebo in relapsing MS (RMS).

**Question:** Does evobrutinib demonstrate significant disease activity reduction in RMS?

**Methods:** In this double-blind study (NCT02975349), adult patients (≤65 years) with RMS were randomized to evobrutinib 25 mg QD, 75 mg QD, 75 mg BID, open-label dimethyl fumarate (240 mg BID; reference arm), or placebo for 48 weeks; placebo-treated patients switched to evobrutinib 25 mg QD after 24 weeks. The primary endpoint was the total number of T1 gadolinium-enhancing (T1Gd+) lesions at Weeks 12, 16, 20, and 24. Secondary endpoints included annualized relapse rate (ARR), MRI measures at Weeks 24 and 48, and safety.

**Results:** Of 267 randomized patients, 227 (85.0%) completed 48 weeks' treatment. The primary endpoint was met: evobrutinib 75 mg QD and BID significantly reduced the total number of T1Gd+ lesions at Week 12, 16, 20 and 24 versus placebo; a significant dose response was observed ( $p=0.001$ ). There was no evidence of change in effect on T1Gd+ lesions (mean±SD; Wilcoxon signed-rank test) between Weeks 24 and 48 with evobrutinib 75 mg QD ( $0.28 \pm 0.91$  to  $0.85 \pm 2.87$ ;  $p=0.57$ ) or 75 mg BID ( $0.24 \pm 0.88$  to  $0.49 \pm 1.22$ ;  $p=0.23$ ). ARR (unadjusted [95% CI]) was 0.25 (0.12–0.44) for evobrutinib 75 mg QD and 0.11 (0.04–0.25) for 75 mg BID over 48 weeks, and 0.37 (0.17–0.70) for placebo over 24 weeks (**Figure**). Evobrutinib appeared well-tolerated throughout the study at all doses. Shifts to Grade 3–4 ALT and AST elevations from normal (grade 0) occurred in 8 (5.4%) and 6 (3.9%) evobrutinib-treated patients respectively, driven by events with onset within the first 24 weeks.

**Conclusion:** Evobrutinib is the first BTK inhibitor to demonstrate disease activity reduction in RMS. The observed benefit-risk profile of evobrutinib supports further clinical development.

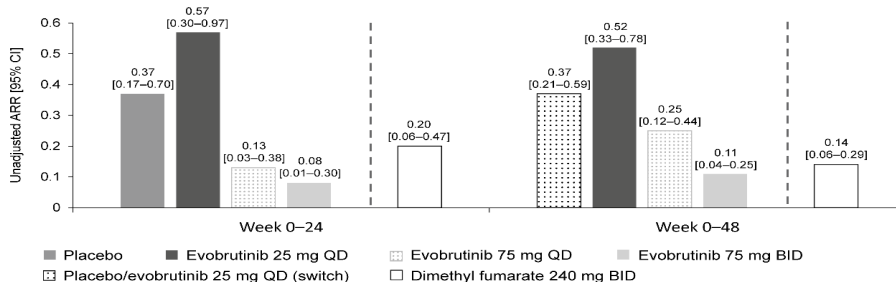


Figure. Annualized relapse rate at Week 24 and Week 48 (modified intention-to-treat population)

ARR, Annualized relapse rate; BID, twice daily; CI, confidence interval; QD, once daily; SD, standard deviation.

IP 148

## Long term, prospective, observational cohort study evaluating the safety profile in patients with highly active relapsing multiple sclerosis (RMS) newly started on oral cladribine – CLARION

Tjalf Ziemssen<sup>2</sup>, Pasi Korhonen<sup>3</sup>, Raimar Kern<sup>4</sup>, Cristina Pinuaga<sup>5</sup>, Housseem Khanfir<sup>3</sup>, Aida Aydemir<sup>6</sup>, Jenna Anderson<sup>3</sup>, Eva-Marie Kuhn-Gehrmann<sup>7</sup>, Meritxell Sabidó<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland;

<sup>3</sup>StatFinn and EPID Research (an IQVIA company), Espoo, Finland and Gothenburg, Sweden; <sup>4</sup>MedicalSyn GmbH, Stuttgart, Deutschland; <sup>5</sup>Merck S.L.U., Madrid, Spain; <sup>6</sup>EMD Serono Research and Development Institute, Inc. (a business of Merck KGaA), Billerica, MA, United States; <sup>7</sup>Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

**Background:** Oral cladribine is indicated for highly active relapsing multiple sclerosis (RMS). In clinical phase II and III studies in MS, 1976 patients have been treated with cladribine which corresponds to a subject exposure and observational follow-up of more than 9500 patient years. However, long-term safety data of patients under standard of care is scarce. CLARION is a prospective, multi-country, comparative, observational cohort study that involves 9 MS registries covering 15 countries. It evaluates the safety profile in terms of adverse events of special interest (AESI) of patients newly initiating oral cladribine (n=4000) versus those newly initiating fingolimod (n=4000). The objective is to describe the study design focusing on elements specific to Germany.

**Methods:** The study in Germany is based on primary data collection and projected to last for a maximum of 15 years consisting in a 5-year recruitment period and a follow-up of 10 years for each patient. Germany is anticipated to recruit 2750 patients from both fingolimod and cladribine from 275 participating centers, i.e., 34.3 % of total sample size. Patients are included if they are newly initiating oral cladribine or fingolimod according to the local label for MS after providing signed informed consent (at the date of oral cladribine or fingolimod treatment initiation or, at the latest, 24 weeks after oral cladribine or fingolimod treatment initiation). Patients are excluded if they received fingolimod prior to oral cladribine initiation or if they received oral cladribine prior to fingolimod initiation. According to routine practice, visits are every 6-12 months. Demographic and clinical data is collected by the treating neurologist. Data are entered online at study sites, using the software-based MS management system 3D (MSDS 3D). Adjusted incidence rates and adjusted incidence rate ratios of each AESI together with the 95 % confidence interval will be estimated.

**Discussion:** First patient in (FPI) occurred on 25th September 2018. As of 5th March 2019, 60 patients have been enrolled across 36 centers. CLARION will provide safety evidence for neurologists and patients and assist in treatment decisions for patients with highly active RMS.

IP 153

## Baseline Characteristics of patients enrolled in LemCourse, a trial assessing safety and effectiveness of a third course of Alemtuzumab in RRMS Patients

Tobias Ruck<sup>1</sup>, Sven G. Meuth<sup>1</sup>, Steffen Pfeuffer<sup>1</sup>, Robin White<sup>2</sup>, Ulrich Engelmann<sup>2</sup>, Benjamin Guikema<sup>3</sup>, Heinz Wiendl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Münster, Münster, Deutschland; <sup>2</sup>Sanofi, Neu-Isenburg, Deutschland; <sup>3</sup>Sanofi, Cambridge, MA, United States

**Background:** Alemtuzumab is initially administered as 2 courses (12 mg/day; baseline: 5 consecutive days; 12 months later: 3 consecutive days). According to the Summary of Product Characteristics, 2 additional courses may be given as needed due to disease activity. In the CARE-MS studies (NCT00530348; NCT00548405), alemtuzumab significantly improved clinical/MRI outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years in RRMS patients. Safety and efficacy was further evaluated in extension studies (NCT00930553; NCT02255656 [TOPAZ]). Over 7 years, 44 % of CARE-MS patients received  $\geq 3$  alemtuzumab courses.

**Aims:** Present baseline characteristics of RRMS patients in LemCourse, a 1-year, multicenter, single-arm, prospective, open-label, phase 3b trial in Germany evaluating the safety and efficacy of alemtuzumab Course 3 (C3).

**Methods:** Eligible patients previously received 2 alemtuzumab courses and no other disease-modifying therapy since alemtuzumab C2, and had  $\geq 1$  relapse within the past 12 months. Patients will receive alemtuzumab C3 (12 mg/day; 3 consecutive days). Co-primary endpoints: relapses and 6-month confirmed disability worsening.

**Results:** Of a target sample size of 100 patients, 56 were enrolled as of April 4, 2018 which is the final number of patients (79 % female; mean [SD] age 35.8 [9.2] years; mean [SD] disease duration 9.7 [7.1] years). Study enrollment is complete. Mean (SD) EDSS score at baseline was 3.1 (1.6); 87 % had an EDSS score  $\leq$ 4.5. Mean (SD) baseline Gd-enhancing and T2 hyperintense lesion number was 1.2 (2.6) and 2.7 (8.1), respectively. Mean (SD) prior MS therapies were 2.7 (1.7); most recent therapies before alemtuzumab were fingolimod (30 %), IFNB (20 %), natalizumab (18 %), dimethyl fumarate (16 %), glatiramer acetate (8 %), and others (8 %). Mean (SD) time from alemtuzumab C2–C3 was 19.1 (5.5) months. Mean (SD) relapses before alemtuzumab C3 were 1.4 (0.8).

**Conclusion:** Patients in LemCourse have higher EDSS scores and longer disease durations than patients in the pivotal trials. LemCourse will provide further evidence of the safety and efficacy of additional alemtuzumab courses in RRMS patients who have already received 2 alemtuzumab courses.

IP 168

### **VERISMO: A Post-Marketing safety study to determine the incidence of all malignancies and breast cancer in patients with Multiple Sclerosis treated with Ocrelizumab**

David Wormser<sup>1</sup>, Joanna Evershed<sup>2</sup>, Germano Ferreira<sup>1</sup>, Daniela Stokmaier<sup>1</sup>, Qing Wang<sup>1</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; <sup>3</sup>Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden University of Technology, Neurological Clinic, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Deutschland

**Background:** During the Phase III clinical trials of relapsing and primary progressive MS, an imbalance in the incidence of malignancies was observed between the ocrelizumab and control arms, driven by an imbalance in numbers of female breast cancer events in the ocrelizumab group.

**Objective:** The primary objective of VERISMO is to estimate the incidence rate of all malignancies and breast cancer among patients with multiple sclerosis (MS) newly treated with ocrelizumab under routine clinical care.

**Methods:** VERISMO (BA39731) is a multi-source, multi-country, noninterventional, longitudinal, observational, post-marketing safety study. Incidence rates of all malignancies/breast cancer will be compared between ocrelizumab-exposed patients and those newly treated with alternative approved MS disease-modifying therapies (DMTs), as well as general populations. Comparators include internal populations (patients with MS treated with alternative MS DMTs) and external populations (MSBase registry; Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Inverse probability of treatment weights will be used to control for important baseline confounders, including age, sex, MS disease status, and cancer risk factors.

The study will last 10 years, and patients will be followed for at least 5 years. Total patient years at risk will be calculated from the first ocrelizumab dose until the event, death, loss to follow-up, or end of study, whichever occurs first, irrespective of ocrelizumab exposure duration.

**Results:** Planned enrollment in VERISMO includes 6,360 adult patients from the US and Germany: 4,000 ocrelizumab-treated and 2,360 treated with alternative MS DMTs. The sample size and study duration will provide sufficient precision around the incidence rates to address the primary objective. The minimum detectable hazard ratio with 80 % power will be 1.46 for the rate of all malignancies and 2.00 for the rate of female breast cancer.

**Conclusions:** The VERISMO post-marketing safety study will advance the understanding of any potential risk of malignancy/breast cancer in ocrelizumab-treated patients with MS.

IP 171

## One-year interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior disease-modifying treatments

Thomas Leist<sup>1</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>2</sup>, Anthony Reder<sup>3</sup>, Robert Bermel<sup>4</sup>, Bianca Weinstock-Guttman<sup>5</sup>, Mark Freedman<sup>6</sup>, Gary Cutter<sup>7</sup>, James Stankiewicz<sup>8</sup>, Xiaoye MA<sup>9</sup>, Bruno Musch<sup>9</sup>, Csilla Csoboth<sup>9</sup>, Jerry Wolinsky<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Thomas Jefferson University, Philadelphia, United States; <sup>2</sup>Dresden University of Technology, Carl Gustav Carus University Clinic, Neurological Clinic, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Germany; <sup>3</sup>University of Chicago, Chicago, United States; <sup>4</sup>Mellen Center for MS, Cleveland Clinic, Cleveland, United States; <sup>5</sup>Department of Neurology, University at Buffalo, Buffalo, United States; <sup>6</sup>University of Ottawa, Ottawa, Canada; <sup>7</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States; <sup>8</sup>Partners MS Center, Boston, United States; <sup>9</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, United States; <sup>10</sup>McGovern Medical School, UTHealth, Houston, United States

**Background:** OCR demonstrated superior efficacy to interferon treatment in patients with relapsing MS. The effects of OCR in patients with a suboptimal responses to several DMTs requires additional assessment.

**Objective:** To report 1-year interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study (NCT02637856) evaluating ocrelizumab (OCR) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and a suboptimal response to previous disease-modifying treatment (DMT).

**Methods:** The CHORDS intention-to-treat (ITT) population includes 608 patients who discontinued a DMT after at least 6 months of stable use due to suboptimal response ( $\geq 1$  clinically reported relapse,  $\geq 1$  T1 gadolinium-enhancing [Gd+] lesion(s) or  $\geq 2$  new or enlarging T2 lesions). Patients receive OCR 600 mg every 24 weeks for up to 96 weeks. The primary endpoint is the proportion of patients free of protocol-defined clinical or MRI activity, evaluated in a modified ITT population excluding those who terminated treatment early for reasons other than lack of efficacy or death and had no evidence of clinical disease activity at the time of discontinuation. Safety was evaluated in the ITT population.

**Results:** All 608 patients (baseline mean [SD] time since diagnosis, 4.2 [3.03] years) had 48 weeks of follow-up by June 15, 2018. The adjusted annualized relapse rate in ITT patients was 0.065. Over 48 weeks, most patients in the modified ITT population did not experience protocol-defined relapse (92.6 %), have T1 Gd+ lesions (96.1 %) or new/enlarging T2 lesions (61.6 %), or 24-week confirmed disability progression (94.5 %). Overall, 54.5 % of patients were free of any of these events. Interim safety data were consistent with previous observations.

**Conclusions:** This interim analysis of the full CHORDS population provides a 1-year positive benefit/risk profile of ocrelizumab in patients who experienced a suboptimal treatment response on another DMT.



IP 201

## Ocrelizumab treatment reduced levels of neurofilament light chain and numbers of B cells in the cerebrospinal fluid of patients with relapsing multiple sclerosis in the OBOE study

Anne Cross<sup>1</sup>, Jeffrey Bennett<sup>2</sup>, Hans Christian von Büdingen<sup>3</sup>, Robert Carruthers<sup>4</sup>, Keith Edwards<sup>5</sup>, Robert Fallis<sup>6</sup>, Damian Fiore<sup>7</sup>, Jeffrey Gelfand<sup>8</sup>, Paul Giacomini<sup>9</sup>, Benjamin Greenberg<sup>10</sup>, David Hafler<sup>11</sup>, Christopher Harp<sup>7</sup>, Beverly Assman<sup>7</sup>, Ann Herman<sup>7</sup>, Carolina Ionete<sup>12</sup>, Ulrike Kaunzner<sup>13</sup>, Christopher Lock<sup>14</sup>, Xiaoye MA<sup>7</sup>, Bruno Musch<sup>7</sup>, Gabriel Pardo<sup>15</sup>, Fredrik Piehl<sup>16</sup>, Martin S. Weber<sup>17</sup>, Tjalf Ziemssen<sup>18</sup>, Amit Bar-Or<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Washington University School of Medicine, St. Louis, United States; <sup>2</sup>University of Colorado School of Medicine, Denver, United States; <sup>3</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; <sup>4</sup>University of British Columbia, Vancouver, Canada; <sup>5</sup>MS Center of Northeastern New York, Latham, New York, United States; <sup>6</sup>The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, United States; <sup>7</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, United States; <sup>8</sup>University of California, San Francisco, San Francisco, United States; <sup>9</sup>McGill University, Montreal, Canada; <sup>10</sup>UT Southwestern Medical Center, Dallas, United States; <sup>11</sup>Yale University School of Medicine, Department of Neurology, New Haven, United States; <sup>12</sup>University of Massachusetts Medical School, Worcester, United States; <sup>13</sup>Weill Cornell Medicine, New York, United States; <sup>14</sup>Stanford University, Stanford, United States; <sup>15</sup>Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, United States; <sup>16</sup>Karolinska University Hospital, Solna, Sweden; <sup>17</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; <sup>18</sup>Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden University of Technology, Dresden, Deutschland; <sup>19</sup>University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

**Background:** Serum and CSF levels of neurofilament light chain (NFL) and CSF lymphocyte numbers are emerging biomarkers of axonal damage and inflammation, respectively. Responses of these biomarkers to ocrelizumab (OCR) may improve the understanding of MS pathophysiology and therapeutic mechanism of action.

**Objective:** To provide interim analysis (IA) results from the relapsing multiple sclerosis (RMS) cohort of OBOE (Ocrelizumab Biomarker Outcome Evaluation; NCT02688985), a cerebrospinal fluid (CSF) and blood biomarker study.

**Methods:** Patients with RMS received OCR 600-mg infusions every 24 weeks. CSF samples were obtained by lumbar puncture (LP) before OCR and at 12, 24 or 52 weeks after initial OCR treatment. Patients in a nonrandomized RMS reference arm underwent two LPs 12 weeks apart prior to initiation of OCR. The primary endpoint is change in CSF NFL levels and lymphocyte numbers between pre- and posttreatment time points. All enrolled patients (n=100) are included in this IA.

**Results:** Pretreatment CSF and serum NFL levels correlated strongly ( $r=0.78$ ;  $p<0.001$ ). Both serum and CSF NFL levels correlated with numbers of T1 gadolinium-enhancing lesions and new/enlarging T2 lesions on brain MRI. OCR significantly reduced serum NFL (−13.1 %, −18.6 % and −30.8 %), CSF NFL (−24.5 %, −40.0 % and −54.7 %) and CSF B cells (−85.5 %, −84.8 % and −94.0 %) at Weeks 12, 24 and 52, respectively. CSF T cells were reduced by ≈60 % across the same time points, but reductions were significant only at Week 12. Reference-arm samples showed no significant changes in CSF/serum NFL or CSF lymphocyte numbers over 12 weeks.

**Conclusions:** In RMS patients, ocrelizumab significantly decreased CSF/serum NFL and CSF B cells, suggesting that treatment reduces ongoing axonal injury and compartmentalized CNS inflammation. CSF B cells were almost completely depleted in most patients at Weeks 12, 24 and 52, whereas CSF T cells were moderately reduced in many but not all patients.

IP 221

## FLOODLIGHT Open – A global, prospective, open-access study to better understand Multiple Sclerosis using smartphone technology

Björn Tackenberg<sup>1</sup>, Johan van Beek<sup>2</sup>, Rita Freitas<sup>2</sup>, Corrado Bernasconi<sup>2</sup>, Xavier Montalban<sup>3,4</sup>, Helmut Butzkueven<sup>5</sup>, Ludwig Kappos<sup>6</sup>, Jiwon Oh<sup>3</sup>, Gavin Giovannoni<sup>7</sup>, Riley Bove<sup>8</sup>, Laura Julian<sup>9</sup>, Shibeshih Belachew<sup>2</sup>, Mike Baker<sup>2</sup>, Michael Lindemann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Clinic Giessen and Marburg, Marburg, Germany; <sup>2</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; <sup>3</sup>University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, ON, Canada; <sup>4</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Central Clinical School, Monash University, Department of Neuroscience, Melbourne, Australia; <sup>6</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>8</sup>Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States; <sup>9</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, United States

**Background:** Smartphone-based active and passive measures may be more sensitive than periodic in-clinic assessments at assessing progression of multiple sclerosis (MS). A proof-of-concept 6-month study (NCT02952911) indicated that smartphone-based measures collected remotely and frequently from patients may enhance and refine in-clinic tests of hand motor function, mobility and cognition. However, there is a need to understand real-world patterns of use to inform the feasibility of collecting long-term sensor data using smartphones.

**Objective:** The primary objective of the FLOODLIGHT Open study is to understand the factors influencing long-term adherence to active and passive data collection on cognition and motor performance over 5 years in people living with MS. Secondary objectives include the assessment of associations between 1) adherence to test routine and test performance and 2) passive monitoring of spontaneous behavior and active testing of motor performance.

**Methods:** This is a global, prospective study open to adults with MS and interested people without MS. After providing electronic informed consent and downloading the smartphone app, study participants will be self-guided through tasks administered daily, weekly or biweekly. The app-based test battery measures cognition, hand motor function, gait and posture. In addition, the app will passively collect data on participants' mobility during the study. Adherence to sensor-based assessments will be quantified and evaluated for active tasks and passive data collected separately. Attempts will be made to improve adherence throughout the study by introducing controlled app variations.

**Results:** Approximately 10,000 participants are expected to be included in this 5-year study. Participants will be able to explore their data on the app or online through a dashboard using a dedicated portal. In addition, all anonymized sensor data generated during this study will be available for the purpose of secondary research from the portal and via application program interfaces.

**Conclusions:** The FLOODLIGHT Open study may provide further understanding of long-term adherence to smartphone-based data collection to assess cognition, hand motor function, gait/posture and mobility in people living with MS in a real-world setting. The availability of sensor data generated through this study for secondary research purposes may support a broad and collaborative community of MS researchers to advance the understanding of MS.

IP 223

## PANGAEA 2.0: Effectiveness and safety of fingolimod in young adult patients with disease activity switching from other DMTs in daily clinical routine

Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Ulf Schulze-Topphoff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

**Background:** Once-daily fingolimod is approved for the treatment of adults with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Recently, fingolimod was approved for pediatric MS patients aged 10 years and older.

**Objective:** To present interim results on the effectiveness and safety of fingolimod in two subgroups of young adults ( $\leq 20$  and  $>20$ – $\leq 30$  years of age) switching from other disease-modifying therapies (DMTs) due to disease activity in daily clinical practice.

**Methods:** PANGAEA 2.0 is an ongoing non-interventional study in Germany. As of February 2019, PANGAEA 2.0 included approximately 2354 patients with RRMS.

**Results:** At baseline, 50 patients  $\leq 20$  (mean age  $\pm$  SD:  $18.2 \pm 4.2$  years) and 543 patients  $>20$ – $\leq 30$  ( $26.3 \pm 2.7$  years) years groups had a mean annual relapse rate (ARR  $\pm$  SD) of  $1.47 \pm 0.98$  and  $1.31 \pm 0.99$ , respectively, compared to  $1.20 \pm 0.90$  in 1761 patients in the  $>30$  years age group ( $43.7 \pm 8.5$  years). Disease activity at baseline was highest in patient's  $\leq 20$ : with 82 % patients having relapses within the last 12 months prior to study inclusion and MRI-activity in 64 % of patients. The baseline EDSS scores were  $1.3 \pm 0.9$  ( $\leq 20$ ) and  $1.5 \pm 1.2$  ( $>20$ – $\leq 30$ ), respectively, versus  $2.4 \pm 1.7$  ( $>30$  age group). Most patients were treated with one DMT prior to fingolimod (48 %, 50 % vs. 40 %) and switched from interferons (32 %, 28 % vs. 30 %) glatiramer acetate (8 %, 22 % vs. 17.9 %) and dimethyl fumarate (16.0 %, 16.4 % vs. 15.8 %). The ARR ( $\pm 95$  %CI) improved over 12 months by 83 % ( $0.24 \pm 0.012$ ) in  $\leq 20$  years group and 74 % ( $0.34 \pm 0.05$ ) in  $>20$ – $\leq 30$  years group compared to 78 % ( $0.29 \pm 0.02$ ) in the  $>30$  years age group.

The EDSS scores remained stable over 12 months and were lower in young adults ( $\leq 20$  years:  $1.5 \pm 1.0$ ;  $>20$ – $\leq 30$ :  $1.7 \pm 1.2$ ) compared to  $>30$  years population ( $2.7 \pm 1.7$ ). The nature of reported adverse events is consistent with findings for overall population from previous clinical trials.

**Conclusion:** The interim analysis provides real-world evidence for treatment benefit in young adult patients switching from other DMTs to fingolimod independent of their treatment history.

IP 225

## PANGAEA 2.0: Effectiveness of fingolimod in patients with disease activity switching from other DMTs and different treatment frequencies

Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Ulf Schulze-Topphoff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

**Background:** To assess the effectiveness of fingolimod in disease active patients switching from different pretreatment frequencies and other disease-modifying therapies (DMTs) to fingolimod.

**Objectives:** Fingolimod was approved in 2011 as the first oral drug for the treatment of highly active relapsing multiple sclerosis (MS). Since 2011, treatment options in MS increased, including other oral drugs. Real-world (RW) data on switching from oral first line drugs or switching from different treatment frequencies to fingolimod are limited.

**Method:** PANGAEA 2.0 is an ongoing real-world study conducted in Germany documenting effectiveness data of patients switching from other DMTs to fingolimod due to disease activity. As of February 2019, PANGAEA 2.0 included approximately 2354 patients of which 47.8 % switched from injectable DMTs (iDMTs:  $n=1126$ , interferons and glatiramer acetate) and 25.4 % switched from oral DMTs (oDMTs:  $n=597$ ; dimethyl fumarate and terifunomide).

**Results:** Baseline characteristics of patients were comparable including the mean ARR at baseline ( $\pm 95$  %CI)  $1.26 \pm 0.06$  (iDMT) and  $1.31 \pm 0.10$  (oDMT) and EDSS score was  $2.0 \pm 1.5$  (iDMT) and  $2.3 \pm 1.7$  (oDMT). Mean duration of pretreatment before switch was 3.6 years for iDMTs and 1.5 years for oDMTs. More patients in the oDMT versus iDMT cohort were pre-

treated with  $\geq 2$  DMTs before fingolimod. Patients switching after 1, 2 or 3 pretreatments had an increasing mean age, time since diagnosis and EDSS but similar ARR at baseline. A lower number of pretreatments was correlated with a higher information processing score (SDMT) and a lower MS-related fatigue score (FSMC) at baseline.

The mean EDSS score remained stable over 24 months; the ARR reduced in the iDMT cohort by 80.9 % (mean ARR ( $\pm 95$  %CI);  $0.24 \pm 0.03$ ) and in the oDMT cohort by 74.8 % ( $0.33 \pm 0.05$ ) independent of the treatment sequence and number of pretreatments. Within one year of treatment, the FSMC total score remained stable in both groups and was numerically lower in the iDMT versus oDMT cohort. The SDMT score increased in both groups compared to baseline (iDMT 4.4 and oDMT 3.4) and the increase was highest for patients with only 1 pretreatment.

**Conclusion:** The RW study confirms the effectiveness of fingolimod in disease active patients independent of their treatment history. Patients benefit from the switch to fingolimod with sustained clinical effectiveness over 24 months and early improvement on cognitive performance. Effect on cognitive performance was highest in patients treated with only 1 DMT before switching to fingolimod.

IP 228

### **Efficacy and safety of fingolimod in patients with increased risk of disease progression switching from other DMTs in daily clinical routine: Interim analysis from PANGAEA 2.0**

Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Ulf Schulze-Topphoff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

**Background:** Once-daily fingolimod is approved in Europe for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with active disease despite treatment with at least one disease-modifying therapy (DMT) or rapidly evolving disease.

**Objective:** To assess the effectiveness and safety of fingolimod in a subgroup of patients with long disease history and increased risk of disease progression switching from other DMTs due to disease activity in daily clinical practice.

**Methods:** PANGAEA 2.0 is an ongoing non-interventional study in Germany. As of February 2019, approximately 2354 patients with RRMS were included. A subgroup of patients with increased risk of disease progression (risk cohort) based on demographics and baseline clinical characteristics (time from diagnosis  $\geq 10$  years, EDSS score  $\geq 3$  and  $\leq 6$ ) was included in the analysis ( $n = 267$ , 11.3 %) and compared with the total population.

**Results:** Compared with total population, patients of the risk cohort received twice as often  $\geq 3$  pretreatments before switching to fingolimod (43.8 % vs. 19.7 %). At baseline, patients of the risk cohort had higher mean ( $\pm$ standard deviation [SD]) age of  $46.9 \pm 9.8$  years, longer disease duration ( $16.9 \pm 5.8$  years) and higher EDSS expanded disability status score (EDSS) ( $4.0 \pm 1.1$ ) compared to the total population (age:  $38.1 \pm 10.6$ ; disease duration  $7.1 \pm 6.6$  years; EDSS  $2.1 \pm 1.6$ ). The annual relapse rate (ARR) was similar between these groups ( $1.24 \pm 0.95$  risk cohort vs.  $1.23 \pm 0.92$  total population). Risk cohort patients showed higher cognitive deficits (SDMT score  $42.8 \pm 15.3$  vs.  $50.4 \pm 15.1$ ) and MS-related fatigue (FSMC score:  $65.8 \pm 17.7$  vs.  $53.7 \pm 21.1$ ) at baseline. After 24 months of fingolimod treatment, the ARR improved by 77.9 % (risk cohort) and 77.2 % (total). The EDSS score remained stable and was  $4.2 \pm 1.6$  (risk cohort) compared to  $2.5 \pm 1.7$  (total). Patients in the risk cohort showed smaller improvement in cognitive performance (SDMT score: symbol digit modalities test score) from baseline ( $+1.5$  points vs.  $5.2$  points) and higher improvements in FSMC total score (fatigue scale for motor and cognitive function) from baseline ( $-3.1$  points vs.  $+0.3$  points). An updated analysis focusing on effectiveness and safety of fingolimod in different risk populations stratified by EDSS score and number of pretreatments will be presented.

**Conclusion:** The interim analysis provides real-world evidence for treatment benefit of fingolimod in patient with long disease history and increased risk of disease progression switching from other DMTs.

IP 229

## PANGAEA 2.0 EVOLUTION: state of the art multiple sclerosis patient management in daily clinical practice to identify key parameters for a more unified and early diagnosis of SPMS

Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Ulf Schulze-Topphoff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

**Background:** At diagnosis, approximately 85 % of patients have relapsing-remitting MS (RRMS). The disease evolves over time and the majority of these patients (60 %) will convert to secondary progressive MS (SPMS) within 20 years. Diagnosis of SPMS as well as identification of the transition phase from RRMS to SPMS remain challenging because there are no reliable diagnostic tests or biomarkers to predict this transition. Until now, specific diagnostic criteria of SPMS are lacking.

**Objectives:** This real world study will prospectively document a broader set of disability parameters of patients with RRMS, RRMS at risk for SPMS and SPMS to:

- Define different progressive patient populations and elucidate the relationship with their clinical disease course.
- Dissect differences between patient profiles to reveal key symptoms of early progression from RRMS to SPMS.
- Determine current diagnostic criteria and investigate the consistency of a novel predictive MS progression tool (MS-ProDetect) with physicians' evaluation in a real-world setting.
- Elucidate effects of disease progression on quality of life and the economic burden on the health care system.

**Methods:** PANGAEA 2.0 EVOLUTION is part of the ongoing non-interventional study PANGAEA 2.0, which is conducted in 350 neurological centers with approximately 2500 RRMS patients followed for up to three years. In PANGAEA2.0 EVOLUTION, 1000 patients diagnosed with SPMS or classified as at risk for SPMS based on physician's evaluation will be prospectively followed for up to 2 years.

Patient status is evaluated by the 2D Focused Disability Scale (2D FDS) including clinical and subclinical measures from patient's and physician's perspectives (UKNDS: United Kingdom Neurological Disability Scale; FSMC: Fatigue Scale for Motor Fatigue and Cognitive Functions; WPAI-MS: Work Productivity and Activities Impairment; EQ-5D: EuroQol-5D; EDSS; SDMT: Symbol Digit Modality Test; CGI: Clinical Global Impression). History of disability progression according to the MSProDetect questionnaire is collected every 6 months.

**Results:** First real world data on difference between progressive patient populations and RRMS patients will be presented including data on current diagnostic criteria in clinical practice and consistency with the outcome of the MSProDetect questionnaire.

**Conclusion:** PANGAEA2.0 EVOLUTION will collect a broad range of outcome parameters based on functional domains from a patient and physician perspective and help to characterize patient profiles in real world setting. Comparing differences between RRMS, RRMS with increased risk of SPMS and SPMS patient profiles may lead to key symptoms associated with the underlying progression. This will also help to identify RRMS patients at risk for SPMS early on leading to a more accurate and unified diagnosis of patients and subsequently to a better long-term outcome for this population.

IP 259

## Characterization of the population of patients treated with Cladribine Tablets who participate in the adveva® Patient Support Program

Michael Hübschen<sup>1</sup>, Juliane Scheithauer<sup>1</sup>, Joachim Richter<sup>1</sup>, Torsten Wagner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland

**Background:** Patient programs are provided especially for patients with chronic diseases. The adveva® patient program is intended for multiple sclerosis (MS) patients who started therapy with Cladribine Tablets. The program includes a reminder service for treatment or upcoming appointments. Personal contact with the adveva® team is also possible. In addition, a website offers all important information about the therapy.

The patient support program was launched in September 2018. Patient participation in the program is voluntary. Cladribine Tablets, with their specific dosing regimen, differ from other therapies. There is no information about comparability with other patient programs.

So far, there is no information available on the population of participants in this program.

**Objectives:**

**Primary Objective:** To characterize the population of patients who voluntarily participate in this program.

**Secondary Objective:** To compare characteristics of adveva® patients with patients enrolled in clinical trials for Cladribine Tablets and the MS population in Germany.

**Methods:** The data of the patients prior to admission to the patient support program were evaluated anonymously and clustered. The patients gave their consent to the data processing.

A data sample was taken at a specific time and evaluated for the number of patients enrolled in adveva®, their gender and age distributions. Furthermore, the participants treatment history, type of caring site, distribution of relapses during last 12 months and duration of previous treatment for patients who switched therapy, were shown. If a patient switched treatments, the previous treatment was listed.

The data were processed descriptively and compared with known data from clinical trials for Cladribine Tablets and the published parameter distributions for MS-patients.

**Results:** The characteristics of patients voluntarily enrolled in the program in terms of available parameters corresponds to the known distribution of MS-patients and patients enrolled in clinical trials.

The switch to Cladribine Tablets was made both by therapy naive patients and by patients who were treated with other MS drugs.

The most common previous therapies reflect the current range of MS drugs.

The parameters did not indicate any shift in the population due to voluntary participation in the program.

**Discussion:** Patients who voluntarily participate in the adveva® patient support program do not differ in terms of demographics or medical history from other MS-patient groups or clinical trials of Cladribine Tablets.

The nature of a patient support program allows only a restricted point of consideration. Observation of clinical aspects and their progression is not possible within this framework and is observed via non-interventional examinations that also take place.

IP 263

## Gaps in treatment and treatment discontinuation among patients with multiple sclerosis newly-initiating once- or twice-daily oral disease-modifying drugs

Jacqueline Nicholas<sup>2</sup>, Natalie C. Edwards<sup>3</sup>, Danielle E. Harlow<sup>4</sup>, Amy L Phillips<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>Ohio Health Multiple Sclerosis Center, Columbus, OH, United States; <sup>3</sup>Health Services Consulting Corporation, Boxborough, MA, United States; <sup>4</sup>EMD Serono, Inc., Rockland, MA, United States

**Objective:** To describe lapses in therapy (gaps) and treatment discontinuation among US patients with multiple sclerosis (MS) newly-initiating once- or twice-daily oral disease-modifying drugs (DMDs).

**Background:** Studies evaluating gaps in therapy and treatment discontinuation with oral DMDs are scarce.

**Design:** This retrospective administrative claims study used data from the IQVIA™ RWD Adjudicated Claims - US database from 7/1/2012–6/30/2017. Eligibility criteria were: ≥2 MS diagnosis claims (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9 CM] code: 340.xx and ICD-10 CM code: G35) between 7/1/2013–6/30/2015, ≥1 once- or twice-daily oral DMD claim between 7/1/2013–6/30/2015, continuous eligibility with commercial insurance 1 year before (baseline) and 2 years after (follow-up) oral DMD initiation, no oral DMD use during baseline, and age 18–63 years. The longest gap was the number of days between the lapsing of days' supply of the prior prescription and fulfillment of a new prescription. Discontinuation reflected patients stopping the oral DMD for a minimum of 60 days and not re-starting it (ie, discontinuing treatment or switching therapy).

**Results:** A total of 4,193 patients met the eligibility criteria. Mean (Standard Deviation [SD]) age was 45.4 (9.9) years and 76.3 % were female. The mean (SD) duration of longest gap was 35.6 (62.7) days. Study patients were distributed among the longest gap categories as follows: 0–<15 days: 44.6 %; 15–<30 days: 25.6 %; 30–<45 days: 11.0 %; 45–<60 days: 5.2 %;

60–<75 days: 3.5 %; 75–<90 days: 1.7 %; and 90+ days: 8.3 %. Discontinuation of oral DMD treatment was observed in 45.2 % of patients and mean (SD) time to discontinuation was 249.0 (189.8) days.

**Conclusions:** A longest gap in therapy of 30 days or more during treatment (29.8 %) and discontinuation of the index DMD (45.2 %) was common among patients with MS newly-initiating once- or twice-daily oral DMDs during the 2-year observation period.

The Poster was accepted for presentation at American Academy of Neurology (AAN) 2019; 04–10 May 2019; Philadelphia, PA, USA

IP 277

### **Non-interventional, prospective study CLEVER (CLadribine Tablets – Evaluation of the ERapy satisfaction), data extraction August 2019**

Tjalf Ziemssen<sup>1</sup>, Christoph Grothe<sup>2</sup>, Gerd Reifschneider<sup>3</sup>, Thomas Morgenbesser<sup>4</sup>, Joachim Richter<sup>5</sup>, Elke Schel<sup>5</sup>, Torsten Wagner<sup>5</sup>, Beate Müller<sup>5</sup>, Anita Posevitz-Fejfar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Neurologische Klinik und Poliklinik, MS-Zentrum, Dresden, Deutschland; <sup>2</sup>GFO Kliniken Troisdorf, Troisdorf, Deutschland; <sup>3</sup>Neuro Centrum Odenwald, Erbach, Deutschland; <sup>4</sup>Nervenstark, Essen, Deutschland; <sup>5</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland

**Background:** Data on patient treatment satisfaction with Cladribine Tablets are rare; real-world data are so far only available for limited cases. This non-interventional study (NIS) started recruitment a few months after marketing authorization for Cladribine Tablets had been granted in Germany (August 22, 2017).

This is a first look at the study data, focusing on baseline parameters of included patients and safety reports. Furthermore, it is a first alignment between a real-world patient population and the German Summary of Product Characteristics (SPC) for Cladribine Tablets.

**Objectives:** This study will provide a prospective evaluation of treatment satisfaction in the initial treatment phase with Cladribine Tablets. The primary objective is the assessment of overall treatment satisfaction in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) receiving Cladribine Tablets six months after treatment initiation.

**Study design:** This is a non-interventional study in patients with RMS being treated with Cladribine Tablets. Records are produced for patients who received Cladribine Tablets for the first time. The recruitment period is 24 months and the monitoring period for each patient is six months.

This evaluation is based on a data extraction planned for August 2019.

The variables are demographic data, MS and medication history, course of disease (level of disability), TSQM - Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (six months after therapy initiation) and safety data. The evaluation of the data takes place exclusively descriptively.

**Results:** The first patients of the CLEVER Study started taking Cladribine Tablets in November 2017. Data used for this report cover a maximum observation period of 21 months under therapy with Cladribine Tablets. Only complete and valid data have been included in the analysis. We present the number of patients, female to male ratio, age range, proportion of MS type (RRMS - relapsing-remitting multiple sclerosis versus SPMS - secondary progressive multiple sclerosis with superimposed relapses), number of previous relapses before entering the study, mean EDSS (Expanded Disability Status Scale) and its range as well as previous therapy, TSQM after six months of therapy and reported SAEs (serious adverse events).

**Conclusion:** The presented data from this NIS will provide new insights into the real-world usage of Cladribine Tablets in patients with RMS.

IP 307

## **Nutzung der innovativen digitalen Plattform DESTINY zur Durchführung von prospektiven, nicht interventionellen Studien am Beispiel von CLADBRAVE (Effect of CLADriBine treatment on pharmaco-economic parameters and social resources in a ReAl-world enVironmEnt)**

Arnfin Bergmann<sup>1</sup>, Stefan Braune<sup>1</sup>, Fabian Roßnagel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NeuroTransData GmbH, Neuburg an der Donau, Deutschland

**Hintergrund:** NTD hat vor über 10 Jahren unter Berücksichtigung der geltenden ethischen und datenschutzrechtlichen Richtlinien, eine Registerdatenbank zur standardisierten und kontinuierlichen Erfassung von Patientendaten entwickelt. In der Indikation Multiple Sklerose werden derzeit über 20.000 Patientendaten mit hoher Datendichte über einen mittleren Behandlungszeitraum von 8,7 Jahren retrospektiv geführt. Aus dieser Datenbank heraus wurde die digitale Plattform DESTINY mit verschiedenen assistierenden Modulen für Ärzte und Patienten entwickelt.

Erstmals wird DESTINY im Praxisalltag als Plattform für eine prospektive, nicht-interventionelle Studie eingesetzt.

**Ziele:** Primäres Ziel der CLADBRAVE ist die Analyse der Auswirkungen der Behandlung mit Cladribin-Tabletten auf pharmakoökonomische Parameter und die Inanspruchnahme sozialmedizinischer Ressourcen.

Sekundäre Ziele sind die Untersuchung der Gründe für einen Therapiebeginn mit Cladribin sowie die Erfassung des klinischen Verlaufs der Krankheitsaktivität bei hochaktiven RRMS-Patienten.

**Methoden:** **Studiendesign:** Prospektive, nicht-interventionelle Studie (NIS) bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit hoher Krankheitsaktivität unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten. Geplant sind ca. 200 Studienzentren in Deutschland (Praxen und Ambulanzen).

**Population:** Patienten  $\geq 18$  Jahre mit hochaktiver RRMS, die maximal 6 Wochen vor Studieneinschluss eine Behandlung mit Cladribin-Tabletten gemäß EU-Zulassung begonnen haben. Ausschlusskriterien: Kontraindikation für eine Behandlung mit Cladribin-Tabletten oder Unfähigkeit zur Abgabe einer Einverständniserklärung.

**Variablen:** Primäre Parameter: AU-Tage, Beanspruchung stationärer und ambulanter Ressourcen, Beschäftigungsstatus. Sekundäre Parameter: Gründe für die Initiierung von Cladribin (PHREND), klinische Parameter für RRMS-Krankheitsaktivität, MRT des Zerebrums inkl. Volumetrie (icobrain), Verträglichkeit, Nebenwirkungen.

**Datenquellen:** Für die Datenerfassung und -dokumentation wird die digitale Plattform DESTINY verwendet, welche die NTD-Registerdatenbank, das prädiktive Modell PHREND zur Schubentwicklung und Krankheitsprogression sowie ein Modul für automatisierte quantitative MRT-Analysen (icobrain) beinhaltet. Für die Erfassung sicherheitsrelevanter Ereignisse wird eine spezialisierte Safety-Software (MedicalSyn) verwendet.

**Schlussfolgerungen:** Diese Studie untersucht erstmals sozioökonomische Auswirkungen von Cladribin in der nach Zulassung definierten HDA-RRMS Population mittels moderner Patientenmanagement-Instrumente zur Datenerfassung als auch Analysetechnik zur kernspintomographischen Hirnvolumetrie.

Die zu erwartenden Ergebnisse sollen am Beispiel Cladribin zeigen, dass mit dieser innovativen digitalen Plattform eine NIS im Praxis-/Ambulanzalltag einfach und stringent durchzuführen ist sowie hierdurch eine bessere Beurteilung des Risiko-/Nutzenprofils von Medikamenten in der täglichen Versorgungssituation in Deutschland zu erreichen ist. Darüber hinaus leistet die Studie einen Beitrag zum Real-World-Stellenwert von Cladribin in der Versorgung von Patienten gemäß den EMA-Zulassungskriterien.

Acknowledgement: Die Studie wird finanziell von Merck Serono GmbH unterstützt.



IP 347

## Adherence to peginterferon beta-1a in a real-world setting – Results from the PRIME study

Til Menge<sup>1</sup>, Jan Marek Jauß<sup>2</sup>, Ilias Nastos<sup>3</sup>, Kirsi Taipale<sup>4</sup>, Karin Rehberg-Weber<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Heinrich-Heine-Universität, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Ökumenisches Hainich Klinikum gGmbH, Klinik für Neurologie, Mühlhausen/Thüringen, Deutschland; <sup>3</sup>Neurologische Facharztpraxis, Bochum, Deutschland; <sup>4</sup>Biogen GmbH, Ismaning, Deutschland

**Background:** Peginterferon beta-1a was developed for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) to provide an interferon with increased exposure to facilitate adherence by reducing frequency of application. Compared to non-pegylated interferons, peginterferon beta-1a is characterised by a prolonged PK and PD profile leading to a longer half-life with less frequent dosing, increased bioavailability, and slower renal clearance. Sustained clinical and paraclinical activity has been demonstrated in randomised clinical trials; however, data on real-world experience is limited.

**Objective:** To investigate the adherence, effectiveness and patient satisfaction of peginterferon beta-1a under real-world conditions.

**Methods:** The prospective non-interventional study PRIME was conducted from 1/2015-1/2018 at 77 German MS sites. Adult patients with RRMS (pre-treated or naïve) receiving peginterferon beta-1a (125 µg SC every 2 weeks) were eligible for participation. Data were documented every 3 months (9 visits) over 2 years. Primary endpoint was the percentage of patients with an overall adherence defined as ≤10 % of injections not administered throughout the 24-month observation period. Secondary endpoints included persistence, patient satisfaction, efficacy, and tolerability. Patients were invited to participate in an individualised patient support program.

**Results:** Out of 250 enrolled patients, 190 (aged 18-74 years, 75.3 % female) were included in the efficacy analysis (exclusion from the analysis set was mostly due to violation of selection criteria). Of those, 33.2 % were treatment-naïve. The proportion of patients with an overall adherence of >90 % was 75.7 % (95 % CI 67.9-81.6). The subgroup analysis showed that the proportion of patients with an overall adherence of ≥90 % were numerically higher among treatment-naïve patients compared to those with prior therapies (87.1 % [95 % CI 76.1-94.3] vs. 70.1 % [95 % CI 61.3-77.9]), however the difference between the 2 subgroups was not statistically significant. The 3-month adherence remained stable throughout the study, and 60.5 % of patients remained on treatment with peginterferon beta-1a until end of study. The annualised relapse rate was 0.17, and the median EDSS score (1.5 at baseline) remained stable throughout the study period. Compared with prior therapies, the scores for treatment satisfaction and convenience were markedly higher with peginterferon beta-1a (mean values at month 6: global satisfaction, 74.1 ± 19.8; effectiveness, 69.4 ± 21.4; convenience, 84.6 ± 15.3). 76.8 % participated in the patient support program. Patients who refused to participate in the support program stated most frequently that they already felt sufficiently informed and trained by their treating physician. The adherence to the 14-day injection regimen was positively influenced through the patient support program in 45.0 % of patients. 47.8 % of patients reported treatment-emergent adverse events.

**Conclusion:** Adherence to the biweekly treatment with peginterferon beta-1a was very high and remained high during the study course. It was positively influenced by the well-accepted patient support program. Clinical disease activity remained low. Peginterferon beta-1a was well tolerated, and there were no new or unexpected findings.

IP 349

## No evidence of disease activity achievement over four years of peginterferon beta-1a in newly diagnosed patients with relapsing multiple sclerosis

Maria Naylor<sup>2</sup>, Oksana Mokliatchouk<sup>2</sup>, Douglas L. Arnold<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Biogen GmbH, Medical, Ismaning, Deutschland; <sup>2</sup>Biogen, Medical, Cambridge, United States; <sup>3</sup>McGill University, Montreal, Canada

**Background:** In the phase 3 ADVANCE study year (Y) 1, relapsing-remitting multiple sclerosis patients were randomized 1:1:1 to placebo (PBO) or peginterferon beta-1a every 2 or 4 weeks; for Y2, PBO patients were re-randomized to peginterferon beta-1a every 2 or 4 weeks. ADVANCE completers entering the ATTAIN extension study (beyond Y2) maintained their ADVANCE Y2 dosing regimen.

**Objective:** Evaluate annual no evidence of disease activity (NEDA) status in Newly Diagnosed (ND) patients treated with peginterferon beta-1a every 2 weeks in ADVANCE and ATTAIN.

**Methods:** In the ATTAIN intent-to-treat (ITT) population treated with peginterferon beta-1a every 2 weeks, yearly achievement of clinical-NEDA (no relapses or 24-week confirmed disability worsening), MRI-NEDA (no gadolinium-enhancing lesions or new/newly enlarging T2 lesions), and overall NEDA (clinical- and MRI-NEDA criteria met) were evaluated over 4 years in ND (diagnosed  $\leq 1$  year prior to enrolment and disease-modifying therapy naïve, n=343) and Non-Newly Diagnosed (NND, n=379) subgroups. Annualized relapse rates (ARRs) beyond 2 years were analysed by NEDA status in years 1 and 2 (Y1–2).

**Results:** Among ATTAIN ITT patients, clinical-NEDA was achieved by a numerically higher proportion of ND patients and a significantly higher proportion of NND patients treated with peginterferon beta-1a vs.PBO in Y1 (ND: 81.7 % vs.75.5 %,  $P=0.1620$ ; NND: 79.0 % vs.65.0 %,  $P=0.0027$ ). MRI-NEDA was achieved by a significantly higher proportion of ND and NND patients treated with peginterferon beta-1a vs.PBO in Y1, (ND: 32.8 % vs.18.4 %,  $P=0.0027$ ; NND: 49.0 % vs.21.9 %,  $P<0.0001$ ), as was overall NEDA (ND: 28.3 % vs.13.5 %,  $P=0.0010$ ; NND: 40.8 % vs.15.8 %,  $P<0.0001$ ). In Y2–4, clinical-, MRI- and overall NEDA rates remained consistent for both subgroups. ND patients who achieved clinical-, MRI-, and overall NEDA in Y1–2 had lower ARRs beyond Y2 than non-NEDA patients (0.085 vs.0.371,  $P<0.0001$ ; 0.085 vs.0.224,  $P=0.0011$ ; and 0.057 vs.0.211,  $P=0.0003$ , respectively). For NND patients, ARR beyond Y2 was numerically lower for patients with MRI-NEDA (0.150 vs.0.224,  $P=0.0617$ ) and was significantly lower for those with clinical-NEDA (0.091 vs.0.370,  $P<0.0001$ ) or overall NEDA (0.073 vs.0.237,  $P=0.0001$ ).

**Conclusion:** Both ND and NND patients treated with continuous peginterferon beta-1a every 2 weeks exhibited sustained yearly clinical-, MRI-, and overall NEDA rates over 4 years. NEDA achievement in the first 2 years predicted positive long-term outcomes.

IP 363

## Peginterferon beta-1a every two weeks demonstrated better clinical outcomes than glatiramer acetate once-daily in patients with RRMS: Propensity score matching of phase 3 data from ADVANCE and CONFIRM

Thomas Scott<sup>2</sup>, Oksana Mokliatchouk<sup>3</sup>, Carmen Castrillo Viguera<sup>3</sup>, Adrian Harrington<sup>3</sup>, Maria Naylor<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ismaning, Biogen GmbH, Medical, Ismaning, Deutschland; <sup>2</sup>Drexel University College of Medicine, Pittsburgh, United States;

<sup>3</sup>Biogen Medical, Cambridge, United States

**Background:** Peginterferon beta-1a and glatiramer acetate (GA) are both approved first-line therapies for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). These therapies have been studied in different clinical studies, and head-to-head efficacy comparisons are lacking. Propensity score matching (PSM) is a statistical method that allows the assessment of differences in treatment effects by modelling the relationship between confounders and treatment assignments (eg, in different clinical trials), such as ADVANCE and CONFIRM.

**Objectives:** Compare subcutaneous (SC) peginterferon beta-1a 125 mcg every 2 weeks vs.SC GA 20 mg/mL once-daily on clinical efficacy endpoints at 2 years in patients from ADVANCE and CONFIRM using PSM.

**Methods:** PSM (1:1) based on key baseline characteristics (age, baseline expanded disability status score [EDSS], years from onset of symptoms, number of relapses in prior year, and gender) was performed on 512 ADVANCE peginterferon beta-1a patients and 350 CONFIRM GA patients.

Outcomes included annualised relapse rate (ARR), which was assessed using negative binomial regression, and 12-week and 24-week confirmed disability worsening (CDW), which were evaluated using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards modeling.

**Results:** After matching, 336 pairs of peginterferon beta-1a and 336 GA patients were included. At 2 years, patients treated with peginterferon beta-1a had a significantly lower ARR (0.204 vs.0.282; rate ratio 0.724; P=0.0453), a significantly lower probability of 12-week CDW (10.0 % vs.14.6 %; hazard ratio (HR) 0.625; P=0.0476), and a numerically lower probability of 24-week CDW (7.7 % vs.10.6 %; HR 0.684; P=0.171) compared with patients treated with GA.

**Conclusion:** In this PSM analysis using data from two recent phase 3 trials, peginterferon beta-1a every 2 weeks showed statistically significantly better clinical outcomes in terms of relapses and 12 week disability worsening compared to GA once-daily in patients with RRMS over 2 years.

IP 366

## Messung der Retinafaserschichtdicke (RNFL) mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) als Biomarker für Hirnatrophie bei Multipler Sklerose im Kontext mit klinischen, MRT- und neuropsychologischen Parametern – Real-World-Verlaufsbeobachtung bei 101 Patienten

Martin Tisch<sup>1</sup>, Christopher Behrens<sup>2</sup>, Katja Sebald<sup>3</sup>, Timm Oberwahrenbrock<sup>4</sup>, Hanna Zimmermann<sup>4</sup>, Markus Palmbach<sup>5</sup>, Lothar Spiess<sup>6</sup>, Michael Lang<sup>3</sup>, Iris-Katharina Penner<sup>7</sup>, Hermann Gümbel<sup>8</sup>, Friedemann Paul<sup>4</sup>, Herbert Schreiber<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Medizinische Fakultät, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Ulm, Deutschland; <sup>3</sup>Neurologische Praxis, Neuropoint Akademie, Ulm, Deutschland; <sup>4</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Gemeinschaftspraxis Radiologie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>6</sup>jung diagnostics GmbH Health Innovation Port, Hamburg, Deutschland; <sup>7</sup>COGITO Center & Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>8</sup>Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Augenheilkunde, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Neurodegenerative Prozesse sind mit progredienter MS assoziiert und gelten als Indikatoren eines negativen Krankheitsverlaufs. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) kann den progredienten Axonverlust im Sehnerv in-vivo erfassen und möglicherweise Rückschlüsse auf das Ausmaß der intracerebralen Neurodegeneration bieten.

**Ziele:** Evaluation der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) als Surrogatmarker für Neurodegeneration im Kontext mit Hirnatrophie, totalem Makulavolumen (TMV), klinischen und kognitiven Parametern bei MS-Patienten im Krankheitsverlauf.

**Fragestellung:** (1) Wie entwickelt sich die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL) bei behandelten MS-Patienten im Zeitverlauf von 1 Jahr im Vergleich zu klinischen, MRT und neuropsychologischen Parametern?

(2) Gibt es Subgruppenunterschiede bei der Entwicklung dieser Parameter in Relation zum Behandlungsstatus (de-novo vs. switcher), dem ON-Status (Opticusneuritis ja/nein) und der Behandlungsgruppe (Basis- vs. Eskalationstherapie)?

**Methoden:** Design: Prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Verlaufsbeobachtung in einem ambulanten MS Praxiszentrum mit Datenerhebungen bei Baseline (T0) und nach 12 Monaten Follow-up (T12). Stichprobe: Von N=190 MS-Patienten zur Baseline konnten bei T12 N=101 MS-Patienten (N=81 w, N=20 m; mittleres Alter 48,70 ±12,2 Jahre, EDSS 0-6.5) mit schubförmigem Verlauf (RRMS), gem. McDonald Kriterien, und verschiedenen Behandlungen nachuntersucht werden. Die Stichprobe wurde klinisch (Alter, EDSS, Krankheitsdauer, Schübe), im OCT (RNFL, totales Makulavolumen/TMV), MRT und neuropsychologisch in den Bereichen Aufmerksamkeit & Gedächtnis (MAT-Testserie), Arbeitsgedächtnis (Digit Span, Corsi Blocks) und Planungsfähigkeit (Tower of London) untersucht.

**Ergebnisse:** Die RRMS Gesamtgruppe zeigte im Studienverlauf (T12:T0) eine diskrete, nicht signifikante Reduktion der über beide Augen gemittelten RNFL ( $\mu\text{m}$ ,  $\pm\text{SD}$ ) von 92.3,  $\pm 12.9$  auf 89.7  $\pm 14.3$  (-2.8 %,  $p < 0.12$ ) und des TMV (-1.32 %,  $p < 0.14$ ). Der EDSS nahm von 1.79 auf 1.98 (-10.6 %,  $p < 0.28$ ) zu. Im MRT zeigte die Gesamtgruppe eine Abnahme des globalen Hirnvolumens um 0,5 % im Jahresverlauf.

Bei der longitudinalen Betrachtung der Switcher und de-novo Patienten zeigte sich, dass die RNFL in beiden Gruppen stärker abnahm als die TMV, wobei die Switcher einen statistischen Trend zur RNFL-Abnahme aufwiesen (-3.82 %,  $p < 0.05$ ). Der EDSS blieb in der de-novo Gruppe stabil (1.33,  $\pm 0$  %) während er bei den Switchern deutlich anstieg (+20.4 %,  $p < 0.06$ ). Patienten ohne Opticusneuritis (ON-) zeigten im Beobachtungsverlauf ein diskretes, nicht signifikantes Absinken der RNFL (-2.6 %), während ON+-Patienten stabil blieben (+0.5 %).

Bei der longitudinalen Betrachtung der Basis- und Eskalationstherapie zeigte sich eine vergleichbare und diskrete Reduktion der RNFL (-2.6 % vs. -3.0 %). Während sich auch die TMV in beiden Gruppen nur marginal änderte (-1.97 % vs. +0.25 %), nahm der EDSS in der Eskalationsgruppe vs. Basistherapiegruppe deutlich zu (+22.2 % vs. -0.65 %,  $p < 0.06$ ). Die weiteren klinischen und neuropsychologischen Parameter zeigten keine signifikanten gruppenspezifischen Veränderungen im Zeitverlauf.

**Schlussfolgerungen:** (1) Axonale Schädigungen am Sehnerv lassen sich durch OCT früh erkennen und im Zeitverlauf sensitiv erfassen. Hierbei erwies sich die zentrale retinale Faserschichtdicke (RNFL) als der sensitivste Parameter. (2) Die Opticusdegeneration zeichnet sich dabei schon früh im Verlauf der MS und bei niedrigem EDSS ab, steht in Relation zum Krankheitsstatus und kann auch durch effiziente MS-Therapien nicht ganz aufgehalten werden. (3) Eine Opticusneuritis in der Vorgeschichte und die Behandlungsform (Basis- vs. Eskalationstherapie), konnten, zumindest im 1-Jahresverlauf, noch nicht als negative Einflussfaktoren auf die RNFL identifiziert werden. (4) Die Studie zeigt, dass die OCT auch in der Praxisroutine systematisch einsetzbar ist.

IP 367

## Safety of Ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis

Norbert Goebels<sup>1</sup>, Stephen L Hauser<sup>2</sup>, Ludwig Kappos<sup>3</sup>, Xavier Montalban<sup>4,5</sup>, Richard Hughes<sup>6</sup>, John Mcnamara<sup>7</sup>, Ashish Pradhan<sup>8</sup>, David Wormser<sup>9</sup>, Harold Koendgen<sup>6</sup>, Jerry S Wolinsky<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>2</sup>University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States; <sup>3</sup>University of Basel, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>4</sup>University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, ON, Canada; <sup>5</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>John Mcnamara Consulting Limited, Cambridge, United Kingdom; <sup>8</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, United States; <sup>9</sup>The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), McGovern Medical School, Houston, TX, United States

**Background:** Ongoing safety reporting is crucial to understanding the long-term benefit–risk profile of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis (MS). The safety and efficacy of ocrelizumab have been characterized in one Phase II study in relapsing-remitting MS (NCT00676715), two identical Phase III trials in relapsing MS (RMS; OPERA I/II [NCT01247324]/[NCT01412333]) and the Phase III trial in primary progressive MS (PPMS; ORATORIO [NCT01194570]) and their extensions.

**Objective:** To report ongoing safety evaluations from ocrelizumab clinical trials and open-label extension (OLE) periods up to July 2018, and report updated post-marketing data.

**Methods:** Safety outcomes were reported for all patients who received ocrelizumab during the controlled treatment and associated OLE periods of the Phase II and Phase III MS clinical trials, plus the Phase IIIb trials VELOCE, CHORDS/CASTING and OBOE (ocrelizumab all-exposure population; updated data-cut to include ENSEMBLE). The number of post-marketing patients exposed to ocrelizumab is based on estimated total number of vials sold, as well as US claims data. To account for the different exposure lengths, the rate per 100 patient years (PY) is presented. Adverse events (AEs) were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities.

**Results:** In clinical trials, 3,811 patients with MS received ocrelizumab, resulting in 10,919 PY of exposure, as of February 2018. Reported rates per 100 PY (95 % confidence interval) were as follows: AEs, 242 (239–245); serious AEs, 7.23 (6.73–7.75); infections, 74.5 (72.9–76.1); serious infections, 2.00 (1.74–2.28); and malignancy 0.45 (0.33–0.60). Updated cross-trial information and post-marketing data using a July 2018 data-cut will be presented at the conference.

**Conclusions:** The reported rates of events per 100 PY in the ocrelizumab MS all-exposure population continue to be generally consistent with those seen during the controlled treatment period in the RMS and PPMS populations. Long-term safety data will continue to be reported on a regular basis.

IP 389

## QUANTUM – Quantitative und standardisierte Bildgebung von MS-Patienten in der Praxisroutine

Katrin Schuh<sup>1</sup>, Roland Opfer<sup>2</sup>, Karoline Wünsche<sup>1</sup>, Lothar Spies<sup>2</sup>, Sven Schipling<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novartis Pharma GmbH, Klinische Forschung Neuroscience, Nürnberg, Deutschland; <sup>2</sup>jung diagnostics GmbH, Hamburg, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsspital Zürich und Universität Zürich, Klinik für Neurologie, Neuroimmunologie und Multiple Sklerose Forschung, Zürich, Switzerland

**Hintergrund:** Strukturelle Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen sind ein zentrales Element sowohl in der Diagnostik als auch im Therapie-Monitoring von Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Bestimmung von quantitativen MRT-Parametern wie Volumen und Anzahl der T2-Läsionen und prozentualer Hirnvolumenverlust sind in klinischen Studien längst etabliert. Vergleichbare Standards für MRT- Akquisition und quantitative Analysen stehen in der klinischen Routine bislang nicht zur Verfügung.

**Ziele:** QUANTUM ist eine deutschlandweite Datensammlung zur Bewertung der Durchführbarkeit quantitativer MRT-Analysen in Ergänzung zu der radiologischen Befundung in der Praxisroutine sowie des potenziellen Nutzens im Kontext der sogenannten NEDA-4-Kriterien (Therapiekonzept bei MS: No Evidence of Disease Activity). Zudem wird durch das Projekt ein hohes Maß an Standardisierung in MRT-Untersuchungen in der klinischen Routine unterstützt.

**Fragstellung:** Stellt der Zugang zu standardisierten, validierten Analysen von T2-Läsionslast und volumetrischen Daten, sowie deren Visualisierung in Berichten einen Zusatznutzen für den klinisch tätigen Neurologen im täglichen Patientenmanagement von MS Patienten dar?

**Methoden:** Insgesamt sollen ca. 9.000 MRT-Analysen in 300 teilnehmenden Zentren in Deutschland durchgeführt werden. Teilnehmende Radiologien durchlaufen einen Qualifizierungsprozess, in dem die zur Quantifizierung nötigen MRT-Sequenzen optimiert werden und eine Kalibrierung der Scanner-spezifischen Hirnvolumen-Quantifizierung mithilfe eines Normkollektivs erfolgt. Die standardisierten MRT-Daten (3D T1-gewichtete Gradienten-Echosequenz und 2D/3D FLAIR) des Gehirns werden durch ein Computer-gestütztes Verfahren unter Verwendung von optimierten Vorverarbeitungsschritten (Biometrica MS®, jung diagnostics GmbH) analysiert. Es erfolgt eine quantitative Auswertung des Volumens des gesamten Hirnparenchyms, sowie ein Vergleich des bestimmten Hirnvolumens zu einer großen Datenbank von gesunden Individuen. Zusätzlich wird Volumen und Anzahl der T2-Läsionen und der prozentuale Hirnvolumenverlust bei Verlaufsdaten quantifiziert. Scanner-Effekte werden mit Hilfe des scanner-spezifischen Normkollektivs korrigiert. Die Ergebnisse werden visualisiert und den teilnehmenden Ärzten als Bericht zur Verfügung gestellt. Die Auswertung des Nutzens und der Durchführbarkeit erfolgt mittels Fragebögen.

**Ergebnisse:** Seit Juli 2016 sind deutschlandweit bislang 183 radiologische Kompetenzzentren qualifiziert und 5129 quantitative MRT-Analysen für 272 neurologische Zentren durchgeführt worden.

Eine vorläufige Auswertung der ersten 2396 Fragebögen zeigte eine große Akzeptanz und gute Durchführbarkeit unter den teilnehmenden Neurologen.

- 78,5 % der Neurologen berichten eine starke oder sehr starke Korrelation zwischen den quantitativen MRT-Parameter in den QUANTUM-Berichten und dem klinischen Bild des Patienten.
- Über 80 % der Neurologen konnten mit Hilfe des Berichts die Krankheitsaktivität des Patienten besser einstufen und schätzen den Zusatznutzen der quantitativen MRT-Parameter im Hinblick auf das Erreichen aller vier NEDA-Kriterien als hoch oder sehr hoch.
- 63 % der Neurologen schätzten den Anteil ihrer suboptimal therapierten Patienten auf unter 20 %
- Schubrate sowie neue Aktivität im MRT mit zusätzlicher klinischer Aktivität werden als

Hauptgründe für einen Therapiewechsel angegeben

Die Daten der vorläufigen Auswertung umfassen den Zeitraum Juli 2016 –Sept 2018.

**Schlussfolgerungen:** QUANTUM ermöglicht die aus Studien bekannte Standardisierung von MRT-Akquisition und –Auswertung in die klinische Praxisroutine zu übertragen. Die quantitative Analyse von Läsionszahl und -volumen und die Visualisierung von MRT-Anomalitäten können den Nutzen von MRT-Daten für den behandelnden Neurologen fördern und das Patientenmanagement unterstützen.

IP 421

## Entwicklung kognitiver Leistungen bei schubförmigen MS (RRMS)-Patienten unter Therapie mit Dimethylfumarat (DMF/Tecfidera®) – Verlaufsbeobachtung über zwei Jahre

Laura Lehr<sup>1</sup>, Eva Redelstein<sup>1</sup>, Max Stumpfe<sup>1</sup>, Karl-Otto Sigel<sup>2</sup>, Johannes Fischer<sup>3</sup>, Ulrich Kausch<sup>4</sup>, Erich Scholz<sup>5</sup>, Stephan Gierer<sup>6</sup>, Gerd Reifschneider<sup>7</sup>, Rupert Knoblich<sup>7</sup>, Stefan Ries<sup>7</sup>, Werner Hofmann<sup>8</sup>, Eugen Schlegel<sup>9</sup>, Stephan Schmidt<sup>10</sup>, Birte Elias-Hamp<sup>11</sup>, Wolfgang-Gerhard Elias<sup>11</sup>, Jürgen Kunz<sup>12</sup>, Arnfin Bergmann<sup>13</sup>, Michael Lang<sup>14</sup>, Herbert Schreiber<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Universität Ulm, Medizinische Fakultät, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, München, Deutschland; <sup>3</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Lappersdorf, Deutschland; <sup>4</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Bogen, Deutschland; <sup>5</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Böblingen, Deutschland; <sup>6</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Dillingen a.d. Donau, Deutschland; <sup>7</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Erbach, Deutschland; <sup>8</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Aschaffenburg, Deutschland; <sup>9</sup>ZNS Siegen, Siegen, Deutschland; <sup>10</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Bonn, Deutschland; <sup>11</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Hamburg, Deutschland; <sup>12</sup>Neurozentrum Ravensburg, Ravensburg, Deutschland; <sup>13</sup>Neurologische Praxis, NTD Studiengruppe MS, Neuburg, Deutschland; <sup>14</sup>Neurologische Praxis & Neuropoint Patientenakademie, NTD Studiengruppe MS, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Kognitive Störungen zeigen eine hohe Prävalenz bei MS, treten früh im Krankheitsverlauf auf und gelten als robuster Marker für weitere Krankheitsprogression.

**Ziele:** Beobachtung eines bei MS vulnerablen kognitiven Leistungsprofils (Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis, Lernen & Gedächtnis) und Bestimmung eines globalen und mehrerer Domänen-spezifischer Kognitionsmaße (Cognitive Impairment Index/CII) bei DMF-behandelten RRMS-Patienten über 24 Monate.

**Fragestellung:** Wie entwickeln sich die kognitiven Einzelparameter, CII global und CII Domänen bei DMF-behandelten RRMS-Patienten über 2 Jahre (1) in der Gesamtgruppe sowie (2) im Vergleich von therapie-naiven (de-novo) Patienten vs. Therapiewechselern (Switcher)?

**Methoden:** Prospektive, multizentrische Verlaufsbeobachtung über 24 Monate in 13 ambulanten MS-Zentren. Datenprofil: Untersuchungen zur Baseline (T0) und follow-ups nach 6,12 und 24 Monaten (T6,T12,T24). Einschlusskriterien: 18-60 J., RRMS/Mc Donald, EDSS 0-5.5. Assessments: Exekutivfunktionen (RWT, FFT, STROOP), Arbeitsgedächtnis/Informationsverarbeitung (WMSR-BS+ZS, SDMT), verbales und non-verbales Lernen und Gedächtnis (BVMT-R, CVLT) sowie klinische (EDSS, CGI, AI, Funkt. Status) und behaviorale Parameter (Fatigue/FSS/FSMC, Tagesmüdigkeit/ESS, subjektive Aufmerksamkeit/FEDA, Depression/BDI, Lebensqualität/EQ5d). Datensätze: T0 (n=212), T6 (n=147), T12 (n=134), T24 (n=88). Statistik: ANOVAs und Regressionsanalysen.

**Ergebnisse:** Im Beobachtungsverlauf konnten bei keiner der kognitiven Einzelleistungen mittels ANOVA eine signifikante Verschlechterung festgestellt werden, jedoch fanden wir signifikante Verbesserungen in der phonematischen (F(2,400)= 2,97, p< .05) und non-verbale Flüssigkeit (F(2,398)= 3,29, p< .05) sowie der verbalen Lernleistung (F(2,399)=8,20, p< .001), der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT; F(2,401)= 4,03, p< .05) und der Planungsfunktion (RFFT; F(2,399)= 3,43, p< .05)). Im Vergleich MS-Patienten vs. Kontrollen zeigte sich hinsichtlich des globalen Kognitionsmaß (CII global) ein signifikanter Gruppeneffekt im Sinne eines Defizits der MS-Patienten. Das globale kognitive Leistungsniveau beider Gruppen blieb aber im Studienverlauf stabil. Domänenspezifisch fiel bereits zur Baseline ein deutliches Defizit der Exekutivfunktionen auf, das über die Zeit hinweg stabil blieb, wohingegen sich die Lern- und Gedächtnisleistungen bei den MS-Patienten im Beobachtungsverlauf signifikant verschlechterten (p < .001). Die Gruppenvergleiche Patienten vs. gesunde Kontrollen und De-novos vs. Switcher ergaben lediglich in der Domäne Lernen und Gedächtnis einen Zeiteffekt. Das Alter der Patienten konnte sowohl domänen- als auch gruppenübergreifend als signifikante Einflussvariable identifiziert werden.

**Schlussfolgerungen:** (1) Die Studienergebnisse belegen, dass das kognitive Leistungsniveau unter der Gabe von DMF überwiegend stabil bleibt mit Verbesserungen im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit. (2) Das kognitive Leistungsniveau von MS-Patienten ist global niedriger als bei Kontrollen, wobei signifikante Leistungsdefizite initial v. a. im Bereich der Exekutivfunktionen nachzuweisen sind, welche aber im Beobachtungsverlauf stabil bleiben. (3) Allein in der Domäne Lernen und Gedächtnis konnte im Verlauf eine signifikante Verschlechterung bei den Patienten festgestellt werden. Daher konnte in der vorliegenden Studie diese Domäne als vulnerabelster Progressionsmarker identifiziert werden.

IP 437

## Compliance behavior in MS-patients during therapy with Alemtuzumab and Teriflunomid: Implications for the development of treatment pathways in rural areas

Sascha Hansen<sup>1</sup>, Philipp Keune<sup>1</sup>, Jana Keune<sup>1</sup>, Patrick Oschmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Bayreuth GmbH, Klinik für Neurologie, Bayreuth, Deutschland

**Introduction:** In rural areas, MS patients are often treated by general practitioners, due to the lack of neurological centers. A treatment pathway to overcome this issue may be represented by effective connections between a distant MS center and the general practitioner close to a patients' home. Medical treatment may be initialized and adjusted in the center, while general practitioners obtain samples to monitor treatment safety and effectiveness.

**Objectives:** Alemtuzumab shows a broad spectrum of side-effects and requires frequent monitoring during 48 months after administration. Teriflunomid shows less side-effects, but laboratory tests are required in the first six months. In rural areas, it cannot always be ensured that patients realize follow-up appointments and oral administration in case of Teriflunomid might yield decreased compliance. These aspects ought to be considered in routine patient management.

**Aims:** The purpose was to develop treatment pathways between an MS center and general practitioners for patients treated with Alemtuzumab and Teriflunomid to optimize compliance. Information on compliance behavior, side-effects and realization of scheduled monitoring appointments was obtained.

**Methods:** A centre-based MS nurse coordinated and supervised patient management. Self-reported compliance and realization of scheduled appointments was monitored in N=56 (37 female; mean age: 43.6 years) patients treated with Teriflunomid, and N=8 (7 female; mean age 30.3 years) treated with Alemtuzumab for a period up to 18 months.

**Results:** In case of Teriflunomid, at least one omission of medication intake was reported in 28 % of examined cases, with an average of 1.8 omitted doses (range: 1-5). Side-effects were reported in 21 % of the cases.

For Alemtuzumab, adherence to required monitoring appointments was ideal with a rate of 100 % in context of the centre-based coordination of appointments with the general practitioners.

**Conclusions:** Compliance to required follow-up appointments in patients treated with Alemtuzumab can be optimized in rural areas when these appointments are coordinated and monitored by a nurse in a specialized MS center. While in patients treated with Teriflunomid, non-compliance with regard to oral medication intake is observable, it is relatively low when a center-based treatment pathway is implemented. In sum, such a treatment pathway may hence be feasible to optimize patient safety and treatment effectiveness.

IP 463

## ESSENCE – a data collection to analyze SPMS patient management across Germany

Markus Heibel<sup>1</sup>, Alexander Schmidt<sup>2</sup>, Manrique Santiago<sup>2</sup>, Thekla Hemstedt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sauerlandklinik Hachen gGmbH, Sundern (Sauerland), Deutschland; <sup>2</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

**Hintergrund:** Ungefähr 80 % der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erhalten zunächst die Diagnose RRMS (schubförmige remittierende MS), von denen ungefähr 50 % nach 10 Jahren eine SPMS (sekundäre erweiterte Form der MS) entwickeln. Jedoch sind der Übergang und dann die Diagnose der SPMS nicht klar definiert. Das Fehlen klarer Diagnose-Kriterien für SPMS, die Tatsache, dass SPMS erst im Nachhinein diagnostiziert wird, und das Fehlen wirksamer Behandlungsoptionen machen die Diagnose der SPMS zu einer wahren Herausforderung – besonders in einem frühen Stadium der Entwicklung. Gegenwärtig gibt es in ganz Deutschland keine einheitliche Auffassung über die Definition von SPMS und wie SPMS-Patienten und eben auch Patienten während des Übergangs von RRMS zu SPMS behandelt werden sollten.

**Ziele und Fragestellung:** Das Ziel von ESSENCE ist es, das Behandlungsfeld für SPMS-Patienten in ganz Deutschland in unterschiedlichen neurologischen Einrichtungen zu beleuchten, um den augenblicklichen Stand der Gesundheitsfürsorge bei SPMS herauszufinden, unter Berücksichtigung und Vergleich sowohl von MS-Patienten mit Verdacht auf SPMS als auch Patienten mit bestätigter SPMS-Diagnose. Die gesammelten Daten enthalten Informationen zum SPMS-Patientendatenmanagement in Bezug auf Diagnose, Behandlungsoptionen und Verlaufsüberwachung.

**Methoden:** ESSENCE sammelt in zwei Schritten Daten von ungefähr 100 neurologischen Behandlungsorten. Im ersten Schritt füllen Ärzte aus Rehabilitationszentren, Kliniken und Einzelpraxen einen Online-Fragebogen über ihre standortspezifischen Profile aus. Dieses schließt auch die Abschätzung darüber ein, wie sich das Überweisungsverhalten unter Ärzten, die sich auf Patienten spezialisiert haben, die sich im Übergang zu SPMS befinden, verändert hat. Dazu werden noch Informationen über die Verteilung von MS-Patienten am entsprechenden Behandlungsort (z. B. RRMS gegenüber SPMS) und über die Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten für SPMS-Patienten im Vergleich zu RRMS gesammelt.

Im zweiten Schritt unterziehen sich die teilnehmenden Ärzte einem Interview durch Experten. Die Fragen zielen darauf, einen guten Überblick darüber zu erhalten, wie SPMS in der medizinischen Wirklichkeit momentan definiert, diagnostiziert und behandelt wird. Ferner ist im Interview ein Hauptaugenmerk darauf gerichtet, zu erfahren, wie Ärzte die klinischen und subklinischen Parameter und auch die von Patienten berichteten Einzelheiten einfließen lassen, wenn sie den Verdacht auf SPMS haben.

Zusätzlich wird im Interview die Meinung der Ärzte zu derzeitigen und zukünftigen Behandlungsmöglichkeiten und die Aussichten für SPMS-Patienten bewertet.

**Ergebnisse:** Diese Zwischenanalyse vergleicht Rehabilitationszentren, Kliniken und niedergelassene Neurologen, die sich auf MS spezialisiert haben in Bezug auf ihr Patientenmanagement von SPMS-Patienten. Die Datensammlung läuft und zum Zeitpunkt der Veröffentlichung erwarten wir, über wenigstens 40 vollständige Interviews verfügen zu können.

**Schlussfolgerungen:** Der augenblickliche Zwischenbericht von ESSENCE liefert eine erste Einsicht in das aktuelle SPMS-Patientenmanagement in verschiedenen neurologischen Einrichtungen in ganz Deutschland.

IP 492

## Long-term reduction in 48-week confirmed disability progression after five years of Ocrelizumab treatment in patients with relapsing Multiple Sclerosis

Norbert Goebels<sup>1</sup>, Stephen L Hauser<sup>2</sup>, Ludwig Kappos<sup>3</sup>, Xavier Montalban<sup>4,5</sup>, Amit Bar-Or<sup>6</sup>, Gavin Giovannoni<sup>7</sup>, Fabian Model<sup>8</sup>, Stanislas Hubeaux<sup>8</sup>, Lahar Mehta<sup>9</sup>, Jerry Wolinsky<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>2</sup>University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States; <sup>3</sup>University of Basel, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>4</sup>University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, ON, Canada; <sup>5</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Department of Neurology and Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics, Philadelphia, PA, United States; <sup>7</sup>Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>8</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>9</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, United States; <sup>10</sup>McGovern Medical School, UTHealth, Houston, TX, United States

**Background:** In the double-blind period (DBP) of the pooled OPERA I and OPERA II trials (NCT01247324; NCT01412333), the risks of 12- and 24-week confirmed disability progression (CDP) were both reduced by 40 % for ocrelizumab versus interferon (IFN)  $\beta$ 1a ( $p < 0.001$  and  $p = 0.003$ , respectively). These benefits were maintained through 3 years of the open-label extension (OLE). Longer time periods to CDP have not been assessed to date.

**Objective:** To assess the efficacy of switching to or maintaining ocrelizumab therapy on 48-week CDP in the OLE of the pooled OPERA I and OPERA II Phase III trials in relapsing multiple sclerosis (RMS).

**Methods:** At the start of the OLE, patients continued ocrelizumab therapy or were switched from IFN $\beta$ 1a to ocrelizumab (IFN-OCR). Time to onset of 48-week CDP (CDP48) was analyzed for the 2-year DBP and over 3 years of the OLE.

**Results:** Overall, 80 % of patients entered the OLE and 89 % of these completed OLE Year 3. In the DBP, ocrelizumab reduced the risk of CDP48 by 57 % ( $p < 0.001$ ) versus IFN $\beta$ 1a. The proportion of patients with CDP48 was lower with continuous ocrelizumab versus IFN-OCR at OLE Years 1, 2 and 3 (6.5 % vs. 11.7 %,  $\Delta = 5.2$  % [ $p < 0.001$ ]; 9.4 % vs. 14.1 %,  $\Delta = 4.7$  % [ $p = 0.007$ ]; and 10.4 % vs. 15.7 %,  $\Delta = 5.4$  % [ $p = 0.004$ ]).

**Conclusions:** The benefits of ocrelizumab on CDP48 observed in the 2-year DBP were greater than for 12- and 24-week CDP, potentially due to a higher specificity for permanent disability accumulation. The benefit was maintained after 3 years' ocrelizumab treatment in the OLE. After 5 years of follow-up, the CDP48 benefits accrued in those initiating ocrelizumab 2 years earlier were maintained versus those switching from IFN $\beta$ 1a to ocrelizumab at OLE baseline. These results support previous analyses of the sustained effect of ocrelizumab on the reduction of risk of disability progression in patients with RMS.



IP 493

## Ocrelizumab treatment effect on upper limb function in PPMS-patients with disability: subgroup results of the ORATORIO Study to inform the ORATORIO-HAND Study design

Gavin Giovannoni<sup>1</sup>, Norbert Goebels<sup>2</sup>, Laura Airas<sup>3</sup>, Riley Bove<sup>4</sup>, Alexey Boyko<sup>5</sup>, Gary Cutter<sup>6</sup>, Jeremy Hobart<sup>7</sup>, Jens Kuhle<sup>8</sup>, Jiwon Oh<sup>9</sup>, Carmen Tur<sup>10</sup>, Fabian Model<sup>11</sup>, Marianna Manfrini<sup>11</sup>, Jerry S Wolinsky<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>2</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>University of Turku, Turku, Finland; <sup>4</sup>University of California, San Francisco, Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, CA, United States; <sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Yusupov Hospital, Department of Neurosurgery and Medical Genetics, Moscow, Russian Federation; <sup>6</sup>University of Alabama At Birmingham, Birmingham, AL, United States; <sup>7</sup>University of Plymouth, Plymouth, United States; <sup>8</sup>University Hospital Basel, Neurologic Clinic and Policlinic, Departments of Medicine, Biomedicine and Clinical Research, Basel, Switzerland; <sup>9</sup>University of Toronto, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada; <sup>10</sup>University College London, London, United Kingdom; <sup>11</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>12</sup>McGovern Medical School, UTHealth, Houston, TX, United States

**Background:** Ocrelizumab demonstrated efficacy versus placebo in reducing upper limb dysfunction (9-Hole Peg Test [9HPT]) in ORATORIO (Expanded Disability Status Scale [EDSS]  $\leq 6.5$ ). Ocrelizumab benefit in more disabled PPMS patients ineligible for inclusion in ORATORIO would fulfill an unmet need.

**Objective:** To assess ocrelizumab efficacy on upper limb function in more disabled/older patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) from the Phase III ORATORIO study (NCT01194570) to inform the design of the Phase IIIb ORATORIO-HAND study.

**Methods:** ORATORIO PPMS patients (N=732; EDSS 3.0–6.5; age 18–55 years) were randomized (2:1) to ocrelizumab or placebo for  $\geq 120$  weeks and until a pre-specified number of EDSS progression events occurred. Efficacy of ocrelizumab in preventing progression of upper limb function as measured by 12-week confirmed 20% worsening in 9HPT (average of both hands) was investigated in baseline subgroups: EDSS  $\geq 6.0$  (N=220), age  $>45$  years (N=384), and 9HPT time  $>25$  seconds (N=434).

**Results:** Ocrelizumab reduced upper limb disability progression in more disabled/older PPMS patients. Risk reductions versus placebo in 9HPT progression were similar in patients with baseline EDSS score  $<6.0$  and  $\geq 6.0$  (40% versus 38%,  $p=0.92$ ), and baseline 9HPT time  $\leq 25s$  and  $>25s$  (49% versus 44%,  $p=0.82$ ). Progression events mainly occurred in patients with 9HPT  $>25s$  versus  $\leq 25s$  (placebo: 34.3% vs. 17.8%; ocrelizumab: 21.5% vs. 9.9%); a weak trend for greater efficacy in patients  $\leq 45$  years versus  $>45$  years was observed ( $p=0.29$ ).

**Conclusions:** ORATORIO-HAND is designed to further investigate the efficacy of ocrelizumab on upper limb function. Based on the 9HPT progression rates observed in ORATORIO, 1000 eligible patients (EDSS 3.0–8.0, age 18–65 years, 9HPT  $>25s$ ), randomized (1:1) to ocrelizumab or placebo for  $\geq 120$  weeks (until a pre-specified number of progression events occur) will enable the assessment of ocrelizumab efficacy on confirmed 9HPT progression (primary endpoint). Screening will begin Q2 2019.

IP 539

## Non-interventional, prospective study CLADQoL (CLADribine Tablets – evaluation of Quality of Life), data extraction August 2019

Iris-Katharina Penner<sup>2</sup>, Alaleh Raji<sup>3</sup>, Refik Pul<sup>4</sup>, Boris Alexander Kallmann<sup>5</sup>, Joachim Richter<sup>1</sup>, Elke Schel<sup>1</sup>, Torsten Wagner<sup>1</sup>, Beate Müller<sup>1</sup>, Anita Posevitz-Fejfar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Merck Serono GmbH, Darmstadt, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich Heine University, Medical Faculty, COGITO Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research and Department of Neurology, Düsseldorf, Germany; <sup>3</sup>Center of Neurology Hamburg, Hamburg, Germany; <sup>4</sup>University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Germany; <sup>5</sup>Kallmann Neurologie, Bamberg, Deutschland

**Background:** Little is known about the use of Cladribine Tablets in a real-world setting and its effect on quality of life or cognitive status. Furthermore, the advantages and disadvantages of Cladribine Tablets from the patient perspective have not yet been studied.

The non-interventional study CLADQoL started recruitment a few months after marketing authorization for Cladribine Tablets had been granted in Germany (August 22, 2017).

This is a first look at the study data, focusing on baseline parameters and safety reports. Furthermore, it is a first alignment between a real-world patient population and the German Summary of Product Characteristics (SPC) for Cladribine Tablets.

**Objectives:** This study will provide a prospective assessment and annual follow-up of health-related quality of life of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) receiving therapy with Cladribine Tablets.

The primary objective is to assess quality of life in patients treated with Cladribine Tablets for 24 months. The main secondary objectives are cognitive status at month 24 as measured by SDMT (Symbol Digit Modalities Test) and the maintenance of the treatment effect between two and four years after therapy initiation.

**Study design:** This is a non-interventional prospective, multicenter study (NIS) in patients with RMS treated with Cladribine Tablets in accordance with the approved indication criteria in Germany. The recruitment period is two years and the monitoring period for each patient is four years.

This evaluation is based on a data extraction planned for August 2019.

The variables are demographic data, MS and medication history, course of disease (level of disability), TSQM - Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (6 months of therapy), cognition assessed by SDMT and safety data. The evaluation of the data takes place exclusively descriptively.

**Results:** The first patients included in CLADQoL study started taking Cladribine Tablets in January 2018. This report covers a maximum observation period of 19 months. The maximum age according to the inclusion criteria of patients was 55 years. We present here the number of patients, female to male ratio, proportion of MS type (RRMS - relapsing-remitting multiple sclerosis versus SPMS - secondary progressive multiple sclerosis with superimposed relapses), number of previous relapses before entering the study, mean EDSS (Expanded Disability Status Scale) and its range as well as previous therapy, TSQM after six months of therapy, cognition status at baseline and reported SAEs (serious adverse events).

**Conclusion:** The presented data from this NIS will provide new insights into the real-world usage of Cladribine Tablets in patients with RMS.

IP 632

## ACTIVITY: physical activity, exercise motivation and functionality in relapsing-remitting multiple sclerosis patients in the first year after starting treatment with dimethyl fumarate

Alexander Tallner<sup>1</sup>, Reinhard Sedlmeier<sup>2</sup>, Mathias Mäurer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Institut für Sportwissenschaft und Sport, Erlangen, Deutschland; <sup>2</sup>Biogen GmbH, Ismaning, Deutschland; <sup>3</sup>Klinikum Würzburg Mitte gGmbH - Standort Juliusospital, Würzburg, Deutschland

**Background:** Disease-related limitations of physical activity (PA) in work, leisure and everyday life strongly influence long-term health outcomes and quality of life in multiple sclerosis patients. Data on PA patterns, motivation and attitudes towards exercise in relapsing remitting MS (RRMS) patients are limited. PA and motivation may be influenced by fluctuations of disease activity, hence data acquisition should preferably be performed in patient cohorts which are clinically stabilized by disease-modifying therapies. Dimethyl fumarate (Tecfidera®, DMF) is an oral immunomodulatory drug commonly used to treat RRMS.

**Aims:** This observational study primarily explored correlations of disease status and activity, motivation to exercise and PA in RRMS patients during the first year after starting treatment with DMF.

**Methods:** RRMS patients receiving or starting DMF treatment were included. Established physical and medical tests and patient questionnaires were used to acquire data on MS disease parameters (EDSS, relapses, symptoms), treatment satisfaction (TSQM-9), fatigue (FSMC), depression (BDI), quality of life (PRIMUS, EQ5D), motor functionality (T25FW, 9HPT, 2MWT), PA (Baecke Index, IPAQ) and its psychosocial determinants (SSK, BMZI, Amotivation Score). Data were collected over 12 months at 5 visits after starting DMF treatment.

**Results:** Of 713 enrolled patients, 681 received  $\geq 1$  DMF dose and were included in this analysis (baseline characteristics: (%/mean): MS duration 6.6 years, EDSS 2.2;  $\geq 1$  T2 lesion 65.6 %,  $\geq 1$  Gd+ lesion 18.8 %; maximum walking distance  $\geq 500$  m 89.4 %).

During the study duration, patients on average maintained their functional status (mean at baseline / mean change) (EDSS 2.2/0.1), and PA (IPAQ total 6670 /-399). Patients had a good perceived health status (EQ-5D 0.9 /0.0) and quality of life (PRIMUS QOL 8.7/-0.4). They experienced only moderate fatigue (FSMC 54.9/0.9) and minimal depression (BDI 9.4/-0.6). Motor functionality (walking ability, manual dexterity) remained stable (T25FW 7.9 s/-0.2; 2MWT 335 m/-3.9; 9HPT 24.7 s/-2.3). Most patients (79.3 %) remained relapse-free throughout the study.

Patient's average PA (Baecke index: work 2.6 /0.0; sports 2.4/0.0; leisure 2.9 /0.0) and their ability to perform unassisted tasks (PRIMUS Activities 3.9/0.1) remained stable. They maintained their motivation to exercise (Amotivation total score 0.6/0.1). The SSK self-concordance score showed mostly identified (4.3/-0.1) and intrinsic (3.4/0.0) motivation. Predominant reasons to exercise were fitness (BMZI 4.1/-0.1) and health (4.0/-0.1).

Analyses of correlations between measures of PA, motivation and disability are ongoing.

**Conclusion:** Overall, DMF treated RRMS patients showed stable disease status and reported sustained levels of physical activity and motivation. The generated data on motivational determinants of physical activity can facilitate the design of individualized, behaviour-oriented interventions, that can be adapted to the specific disease status of the patient.

## Neuropsychologie, Verhaltensneurologie & Kopfschmerz

IP 46

### Moderne telemedizinische Führung von Migräne-Patienten

Daniela Rau<sup>1</sup>, Martin Mayr<sup>2</sup>, Stefan Ringbauer<sup>2</sup>, Michael Lang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>NeuroSys, Ulm, Deutschland

Mit der Verfügbarkeit neuer Substanzen zur Behandlung von Migränapatienten steigen einerseits therapeutische Möglichkeiten, aber andererseits auch therapeutische und budgetäre Verantwortung für den behandelnden Arzt. Immer bedeutsamer werden deshalb das exakte Monitoring der behandelten Patienten, sowie eine ständig verfügbare, vollständige und unverfälschte Datenbasis zur Therapie-Optimierung und Evaluation.

Das CE-zertifizierte System PatientConcept ([www.patientconcept.app](http://www.patientconcept.app)) bietet die Möglichkeit zur Führung solcher Patienten. Mit Blick auf den Datenschutz sind identifizierende Daten von medizinischen Daten streng getrennt und nur in der Arztpraxis ist es möglich, die nach deutschem Datenschutzrecht gespeicherten Daten einer Person zuzuordnen. Auf dem Server sind die Daten lediglich mit einer nicht rückführbaren ID versehen gespeichert. Weitergehend zeichnet sich das System dadurch aus, dass durch eine kontinuierliche Synchronisation der Patientendaten auf der App des Patienten und dem Backend des Arztes beispielsweise Eintragungen in einem Migräne-Tagebuch dem Arzt ständig zur Verfügung stehen.

In der PatientConcept-App dokumentieren die Patienten die Behandlungshistorie, beschreiben die Attacken in ihrer Intensität, ihrem Charakter und zeitlichen Auftreten, ebenso in ihren Begleitumständen. Gleichzeitig werden sie (automatisch und in regelmäßigen Abständen) aufgefordert, Fragen zu sozio-ökonomischen Umständen bzw. zur individuellen Beeinträchtigung (incl. Depressivität, Angst und Lebensqualität) zu beantworten.

Diese Daten stehen dem behandelnden Arzt nicht nur in der ärztlichen Konsultation zur Verfügung sondern werden auf dem Backend auch automatisch prozessiert. Erkennen wird auf einen Blick ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (10/20 Regel) in dem Kopfschmerztag in der Folge von zu häufigen Schmerzmedikationstagen hervorgehoben werden. Eine fehlende Bearbeitung des Migräne-Kalenders initiiert eine Informationsmail für die Behandlerpraxis.

PatientConcept ermöglicht über die Erleichterung der Führung der Patienten hinaus die Erfassung von Patient Reported Outcome unter einer Therapie kontinuierlich und außerhalb der regulären Sprechstunde. Mit der Verfügbarkeit relevanter Behandlungsdaten auf einen Blick wird gleichzeitig der zeitliche Aufwand während Sprechstunde optimiert.

IP 81

### Consistently large Amyloid reduction in patients with and without ARIA-E in the Gantenerumab SCarlet RoAD And Marguerite RoAD OLE Studies

Gregory Klein<sup>1</sup>, Paul Delmar<sup>2</sup>, Sunita Rehal<sup>3</sup>, Mirjana Adjelkovic<sup>2</sup>, Danielle Abi-Saab<sup>2</sup>, Timo Grimmer<sup>4</sup>, Szofia Bullain<sup>2</sup>, Smiljana Milosavljevic-Ristic<sup>2</sup>, Monika Baudler<sup>2</sup>, Paulo Fontura<sup>2</sup>, Rachele Doody<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Roche Pharma Research and Early Development, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Roche/Genentech Product Development, Neuroscience, Basel, Switzerland; <sup>3</sup>Roche Products Development Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom; <sup>4</sup>Technische Universität München, München, Deutschland

**Background:** Gantenerumab is a fully human monoclonal antibody currently under evaluation at titrated subcutaneous doses  $\leq 1200$ mg monthly, using different titration schedules, in SCarlet RoAD (SR, NCT01224106) and Marguerite RoAD (MR, NCT02051608) open label extension (OLE) studies. Gantenerumab has demonstrated high levels of positron-emission tomography (PET) amyloid reduction in patients with Alzheimer's disease.

**Objective:** Here we characterize amyloid reductions for patients with and without amyloid-related imaging abnormalities-edema (ARIA-E) during the OLE treatment period.

**Methods:** Amyloid PET reductions were quantified using a pre-specified method described previously and a centiloid transformation. The analysis included all patients with Week 52 and Week 104 PET scans from MR/SR OLE studies. Baseline amyloid load, global and regional amyloid reduction, and cumulative gantenerumab dose were included in the analysis. Voxel-wise amyloid PET reductions were also examined.

**Results:** Global baseline amyloid load was not significantly different between ARIA-E and non-ARIA-E groups. A total of 373 MR/SR OLE patients had an overall ARIA-E rate of 30.6%. Among 67 PET OLE patients scanned at Week 52, 28 (41.7%) experienced ARIA-E; of these 7 (25%) were symptomatic. Large amyloid reductions (-38 centiloid at Week 52 and -59 centiloid at Week 104 overall), often below amyloid positivity threshold, were seen in both patients with and without ARIA-E. There were no significant differences between the ARIA-E and non-ARIA-E groups at either Weeks 52 or 104. However, regional focal reductions were frequently seen in voxel-wise analyses of ARIA-E patients.

**Conclusions:** Large amyloid reductions are consistently seen in the ARIA-E and non-ARIA groups treated with high-dose gantenerumab.

IP 216

## Exploring the need for robust biomarker assays in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases

Kaj Blennow<sup>1,2</sup>, Gwendlyn Kollmorgen<sup>3</sup>, Jeffrey Dage<sup>4</sup>, Sterling Johnson<sup>5</sup>, Eric M. Reiman<sup>6</sup>, Leslie M. Shaw<sup>7</sup>, Maryline Simon<sup>8</sup>, Udo Eichenlaub<sup>3</sup>, Tobias Bittner<sup>9</sup>, Vivienne Stutz<sup>8</sup>, Simone Wahl<sup>3</sup>, Norbert Wild<sup>3</sup>, Richard Batrla<sup>8</sup>, José Luis Molinuevo<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden; <sup>2</sup>Institute of Neuroscience and Physiology, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Department of Psychiatry and Neurochemistry, Mölndal, Sweden; <sup>3</sup>Centralised & Point of Care Solutions, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland; <sup>4</sup>Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, United States; <sup>5</sup>Wisconsin Alzheimer's Disease Research Center, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin, United States; <sup>6</sup>Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, Arizona, United States; <sup>7</sup>Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Philadelphia, United States; <sup>8</sup>Centralised & Point of Care Solutions, Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Switzerland; <sup>9</sup>Genentech, A member of the Roche group, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>BarcelonaBeta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation and Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, Spain

**Background:** There is a great need for robust and reliable biomarker assays to support differential diagnosis, monitor progression and assess treatment response in patients with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Current research assays for CSF biomarkers provide limited robustness and lot-to-lot comparability for cross-trial comparison. Development of more robust assays will enable generation and comparison of high-quality clinical biomarker data across academic and industry studies, to accelerate decision-making regarding the clinical utility of these biomarkers. Use in clinical trials could ultimately facilitate appropriate participant enrollment, and increase the probability of trial success.

**Objective:** More robust assays could offer improved performance over existing assays for exploratory biomarkers with potential medical value, which will be critical in future comparisons of clinical biomarker data between trials. There is also potential benefit in providing a unified statistical analysis package, covering five aspects: descriptive biomarker analysis; association with clinical outcomes; relationship with disease progression; correlation between biomarkers in multivariate analyses; and longitudinal changes over time, in the context of age and disease-pathology severity.

**Methods:** Results from cohorts would be reviewed jointly, ensuring unified decision-making regarding clinical utility of biomarkers.

**Results:** Assays have been identified which may be used in exploratory CSF settings, including amyloid- $\beta$  (1-42), amyloid- $\beta$  (1-40),  $\alpha$ -synuclein, GFAP, IL-6, neurogranin, NFL, pTau, S100B, sTREM2, tTau, and YKL-40. Exploratory analysis using this approach may generate evidence for biomarker utility from highly characterized cohorts (including the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention) and precisely monitor longitudinal changes in disease. Correlation between biomarkers and progression from normal cognition to mild cognitive impairment will offer important insight into pathological mechanisms underlying disease progression. Identification of patients with co-pathologies may assist with understanding treatment response and selecting candidates for alternative dosing schedules or treatments. Future bio-

markers may cover inflammation, vascular dysfunction, synaptic dysfunction (e.g. SNAP-25), autophagy, mitochondrial dysfunction, amyloid- $\beta$  oligomers, additional tau epitopes, and TDP-43. This "NeuroToolKit" approach could be realized using the Roche Elecsys® platform with robust prototype assays.

**Conclusions:** Such a "NeuroToolKit" approach could generate comparable clinical biomarker data across several cohorts, thus supporting decision-making regarding clinical utility of biomarkers in neurodegenerative diseases across academia and industry.

IP 220

### Concordance between CSF biomarkers and amyloid PET

Argonde C. van Harten<sup>1</sup>, Heather J. Wiste<sup>2</sup>, Stephen D. Weigand<sup>2</sup>, Michelle M. Mielke<sup>2</sup>, David S. Knopman<sup>2</sup>, Simone Wahl<sup>3</sup>, Andreas Franke<sup>3,4</sup>, Richard Batrla<sup>5</sup>, Udo Eichenlaub<sup>3</sup>, Clifford R. Jack Jr.<sup>2</sup>, Roland C. Petersen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>2</sup>Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, United States; <sup>3</sup>Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland; <sup>4</sup>Triga-S e.K., Habach, Deutschland; <sup>5</sup>Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland

**Objectives:** To ascertain concordance between CSF (cerebrospinal fluid) biomarkers and <sup>11</sup>C-Pittsburgh compound B (<sup>11</sup>C]PiB) PET (positron emission tomography) and to define cut-points for CSF b-amyloid 1-42 (Ab42) and the total tau (t-tau)/Ab42 and hyperphosphorylated tau (p-tau)/Ab42 ratios using [<sup>11</sup>C]PiB-PET as the gold standard.

**Methods:** We included participants from the Mayo Clinic Study of Aging (n=477) and the Mayo Alzheimer Disease Research Center (n=47) who underwent a lumbar puncture and PiB-PET scan within 1 year of each other. Most patients (n=416) were cognitively unimpaired, 69 had mild cognitive impairment, and 39 had dementia due to Alzheimer's disease. CSF biomarkers were analyzed using Elecsys®  $\beta$ -Amyloid(1-42), Elecsys® Total-Tau, and Elecsys® Phospho-Tau (181P) electrochemoluminescence immunoassays (Roche Diagnostics). Several possible cut-points were evaluated based on receiver operating characteristic (ROC) curves with PiB-PET standardized uptake value ratio (SUVR)  $\geq 1.42$  as the gold standard.

**Results:** [<sup>11</sup>C]PiB-PET SUVR was correlated with continuous CSF measures (Spearman  $\rho = -0.52$  for A $\beta$ 42 and 0.70 for t-tau/Ab42 and p-tau/Ab42). The area under the ROC curve (AUC) was 0.81 for CSF A $\beta$ 42, 0.91 for t-tau/Ab42, and 0.90 for p-tau/Ab42. A statistical analysis using the Youden's index resulted in the highest  $\kappa$  between CSF biomarkers and [<sup>11</sup>C]PiB-PET. Using this method, the optimal cut-point for Ab42 was 812 ng/L, with 65 % sensitivity, 85 % specificity, and  $\kappa$  of 0.51. For t-tau/A $\beta$ 42, the optimal cut-point was 0.23 with 80 % sensitivity, 91 % specificity, and  $\kappa$  of 0.71. For p-tau/A $\beta$ 42 the optimal cut-point was 0.023 with 75 % sensitivity, 95 % specificity, and  $\kappa$  of 0.72.

**Conclusions:** CSF biomarkers and [<sup>11</sup>C]PiB-PET are strongly associated. Using the ratios of t-tau or p-tau to A $\beta$ 42 gives better agreement with [<sup>11</sup>C]PiB-PET than A $\beta$ 42 alone.

IP 241

### The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine

Zaza Katsarava<sup>1</sup>, Stephen Silberstein<sup>2</sup>, Sait Ashina<sup>3</sup>, Mareike Caesar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Essen, Unna, Germany; <sup>2</sup>Thomas Jefferson University, Jefferson Headache Center, Pennsylvania, United States;

<sup>3</sup>Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center Comprehensive Headache Center, Boston, United States; <sup>4</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland

**Background:** Overuse of acute or symptomatic headache medications (triptans, ergot derivatives, opioids, and combination analgesics) can cause medication overuse headache (MOH), which often accompanies chronic migraine (CM). Fremanezumab, a fully humanized monoclonal antibody (IgG2a) that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), reduced the frequency and severity of headaches in CM patients.

**Question:** We assessed the effect of fremanezumab on medication overuse and acute headache medication use in CM patients.

**Methods:** In this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study, CM patients were randomized 1:1:1 to receive subcutaneous fremanezumab quarterly (675 mg at baseline, and placebo at Weeks 4 and 8), fremanezumab monthly (675 mg at baseline, and 225 mg at Weeks 4 and 8), or placebo over a 12-week treatment period. We assessed the proportion of patients who reverted from overusing medications at baseline (use of acute headache medication on  $\geq 15$  days, use of migraine-specific acute medication on  $\geq 10$  days, or use of combination medications for headache on  $\geq 10$  days during the 28-day baseline period) to not overusing medications at Week 12, and the change from baseline in the number of days of acute headache medication use among these patients. Analyses were performed in the full analysis set (all randomized patients who received  $\geq 1$  dose of study drug and had  $\geq 10$  days of post-baseline efficacy assessments on the primary endpoint). Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.

**Results:** Among patients with medication overuse at baseline (quarterly  $n=201$ ; monthly  $n=198$ ; placebo  $n=188$ ), more fremanezumab-treated patients reported no medication overuse during the 12-week treatment period (quarterly: 111/201 patients [55 %],  $P=0.0389$ ; monthly: 120/198 patients [61 %],  $P=0.0024$ ) than those who received placebo (87/188 patients [46 %]). This response was seen as early as Week 4 (quarterly: 102/201 patients [51 %],  $P=0.0091$ ; monthly: 107/198 patients [54 %],  $P=0.0014$ ; vs. placebo: 73/188 patients [39 %]). Among patients who responded (quarterly  $n=111$ ; monthly  $n=120$ ; placebo  $n=87$ ), the baseline number of days with medication overuse was similar across treatment groups (quarterly [mean  $\pm$  standard error]:  $16.6 \pm 0.32$  days; monthly:  $16.7 \pm 0.33$  days; placebo:  $16.6 \pm 0.35$ ). Within this population, fremanezumab treatment reduced the days of acute headache medication use over the treatment period (quarterly:  $-9.0 \pm 0.41$  days,  $P=0.0017$ ; monthly:  $-8.9 \pm 0.41$  days,  $P=0.0040$ ) versus those who received placebo ( $-7.1 \pm 0.46$  days).

**Conclusion:** Fremanezumab treatment was associated with reduced overuse of acute medications and fewer days using acute medications.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT02621931

**Ethics approval:** The study was approved by all relevant independent ethics committees or institutional review boards, according to national or local regulations.

IP 246

## Epidemiology of chronic and episodic migraine in Europe

Hicham Benhaddi<sup>1</sup>, Mareike Caesar<sup>2</sup>, Ruth Zeidman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Teva Pharmaceuticals, Wilrijk, Belgium; <sup>2</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland; <sup>3</sup>Covance Market Access, London, United Kingdom

**Background:** Migraine is a debilitating neurological disorder characterized by headaches of varying duration and intensity. Treatment options vary depending on disease severity, frequency, regional practices, and therapy availability.

**Objective:** To conduct a systematic literature review of the epidemiology (incidence, prevalence, mortality, and morbidity), current treatment pathways and patterns, preventive therapy guidelines, and unmet needs of chronic (CM) and episodic migraine (EM) in Europeans.

**Methods:** Literature searches and evidence screening were structured according to the PICOS (population, intervention, comparators, outcomes, and study types) framework. Reviews, original studies, and clinical guidelines in European adults ( $\geq 18$  years) with EM ( $< 15$  headache days per month), CM ( $\geq 15$  headache days with  $\geq 8$  migraine days per month), or medication overuse headache (MOH) were included. Searches focused on epidemiology, incidence, prevalence, mortality, morbidity, treatment patterns, clinical guidelines relating to preventive interventions, and unmet need (published 2007–February 1, 2018; geographical limitation: United Kingdom, France, Germany, Spain, Italy, the Netherlands, Poland, Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden). Searches included: Embase, MEDLINE, and the Cochrane Library databases; specialty medicine associations; and health technology assessment agency websites.

**Results:** Analysis included 64 publications. The World Health Organization estimated 77 million migraine sufferers in Europe, with an incidence of up to 39.2 per 1000 patient-years. Migraine prevalence was higher (2–6-fold) in women than in men in all but one study, with peak prevalence at 25–55 years of age. EM was up to 15 times more prevalent than CM. MOH has an estimated prevalence of 1 % in the general adult population. Preventive therapies are typically beta-blockers, antidepressants, anticonvulsants (topiramate), or in some countries, onabotulinumtoxinA (for chronic migraine), but most have no proven efficacy in CM. Guidelines vary by country, but the European Headache Federation (EHF) recom-

mends preventive therapy for patients with  $\geq 2$  debilitating attacks per month; however,  $\leq 13$  % of patients who qualify for preventive treatment actually receive it. Adherence to available preventive therapies is low, and many physicians believe that the disadvantages, including adverse events, drug dependency, and lack of sustained efficacy outweigh the benefits. To manage MOH, withdrawal of treatment is recommended.

Conclusion: Migraine is highly prevalent in Europe. Despite improvements in compliance with treatment guidelines, the number of patients on preventive therapies remains low, likely due to poor tolerability and efficacy of available therapies and limited access to these medications due to restrictive guidelines.

IP 249

## Wirksamkeit und Verträglichkeit von THC:CBD-Oromukosalspray bei chronifizierten Schmerzen – Ergebnisse einer Längsschnittanalyse aus dem PraxisRegister Schmerz

Michael Überall<sup>1</sup>, Ute Essner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurological Sciences, Nürnberg, Germany; <sup>2</sup>O.Meany Consultancy GmbH, Hamburg, Germany

**Hintergrund:** Seit das Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften (Cannabis-Gesetz) im März 2017 in Kraft trat, wird Cannabis in Form von Fertigarzneimitteln, Rezepturen und Blüten zur Therapie chronischer Schmerzen bei den Patienten eingesetzt, für die keine weiteren Behandlungsalternativen mehr verfügbar sind. Neben randomisierten klinischen Studien liefern systematische Analysen sog. Real-World-Daten praxisrelevante Informationen zu Indikation, Patientenselektion, Dosierung, Wirkstärken und Behandlungseffekten.

**Methoden:** Retrospektive Datenanalyse der Routinedaten erwachsener Patienten die aufgrund chronischer Schmerzen mit THC:CBD add-on mind. 12 Wochen behandelt bzw. dokumentiert wurden.

**Ergebnisse:** Zum 31.12.2017 wurden von 132 teilnehmenden Schmerzrentnern 1.224 mit Cannabis versorgten Patienten 800\* mit THC:CBD add-on behandelt (57,0 % weiblich, Alter:  $46,3 \pm 9,7$  (Spannweite: 19-77) Jahre). 2/3 (67,9 %) litten mehr als ein Jahr an andauernden vorwiegend dysfunktionalen chronischen Schmerzen und erhielten durchschnittlich  $9,7 \pm 2,3$  (Spannweite 4-17) medikamentöse Vorthérapien. Die häufigsten ICD-10-Diagnosen waren Rückenschmerzen (29,3 %), Failed-Back-Surgery-Syndrom (18,5 %), Schulter- und Nackenschmerzen (11,4 %) und postherpetische Neuralgie (9,0 %). Im Vergleich zur BL erzielten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsevaluation 82,3 % der Pat. eine klinisch sign. d. h.  $\geq 30$  %ige (gemessen anhand VAS) Schmerzintensitätsreduktion. 67,5 % zeigten eine mehr als 50 %ige und 43,3 % eine mehr als 70 %ige Intensitätsreduktion. Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die mittels PDQ7 klassifiziert wurden und 62,1 % der Patienten ausmachten (gemischte Schmerzen traten bei 31,1 % auf), profitierten am meisten. Im Vergleich zur BL kam es bei diesen Patienten zu einer absoluten Schmerzintensitätsreduktion von  $-33,6 \pm 14,1$  mm VAS, Patienten mit gemischten Schmerzen erreichten eine Verbesserung um  $-14,2 \pm 10,5$  mm VAS. Im Vergleich zur BL konnten ebenfalls sign. Verbesserungen (alle  $p < 0,001$ ) des Schmerzindex (PIX:  $46,8-20,0$  mm VAS), schmerzbedingter Alltagsbeeinträchtigungen (mPDI:  $66,2-31,6$  mm VAS), körperlicher/seelischer Lebensqualität (SF12-KS:  $34,7-47,5$ ; PS:  $42,6-48,1$ ), des allgemeinen Wohlbefindens (MFHW:  $1,5-2,8$ ), von Depressivität (DASS-D:  $16,5-7,1$ ), Angst (DASS-A:  $14,4-7,0$ ) und Stress (DASS-S:  $17,9-6,8$ ) sowie eine Änderung der klinischen Schmerztypologie mit Rückgang des Anteils Betroffener mit neuropathischen Kardinalphänomenen ( $62,5-24,1$  %) gesehen werden. Prädiktoren für ein gutes Ansprechen waren neben dem Schmerzphänotyp (neuropathische Schmerzen) Stress, Angst und die Schmerzintensität.

Die durchschnittliche THC:CBD Dosis lag bei  $7,1 \pm 1,4$  (Median: 7, Spannweite: 3-11) Sprühstößen pro Tag am Ende von W12. 76 Patienten (9,5 %) beendeten die Behandlung innerhalb der ersten 4 Wochen, weitere 69 (8,6 %) bis zum Ende von Woche 12. Ein Drittel der Pat. (35,6 %) konnte unter THC:CBD mindestens eine der vorbestehenden analgetischen Dauermedikationen vollständig beenden, 47,9 % mindestens eine ihrer medikamentösen Notfalltherapien.

**Schlussfolgerungen:** Die Real-World-Daten des PraxisRegister Schmerz bestätigen die verfügbare Evidenz aus RCTs für den Einsatz von THC:CBD zur Behandlung therapieschwieriger neuropathischer (sowie darüber hinaus gemischten und nozizeptiven) Schmerzen.

\*in der hier vorliegenden Analyse wurden die 800 mit THC:CBD behandelten Patienten eingeschlossen.

Unterstützt im Rahmen eines unrestricted scientific grant von Almirall Hermal GmbH



IP 251

## Long-term impact of fremanezumab on response rates, acute headache medication use, and disability in patients with episodic migraine: interim results of a 1-year study

Jan L. Brandes<sup>1</sup>, Mareike Caesar<sup>2</sup>, Paul P. Yeung<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nashville Neuroscience Group, Nashville, United States; <sup>2</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland; <sup>3</sup>Teva Pharmaceuticals, Frazer, United States

**Background:** Fremanezumab, a fully humanized monoclonal antibody (IgG2a) that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), has demonstrated efficacy in preventing episodic migraine (EM) in 3-month studies; this analysis evaluates its long-term effects.

**Objective:** To investigate the long-term effect of fremanezumab on response, acute headache medication and disability in adults with EM.

**Methods:** This 52-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study evaluated the long-term safety, tolerability and efficacy of fremanezumab in adults with migraine; disability was assessed using the Migraine Disability Assessment (MIDAS). Most patients rolled over from a pivotal EM study, but some patients enrolled directly into this long-term study. Patients were assigned to one of two subcutaneous dose groups: (1) monthly dosing: 225 mg doses of fremanezumab every month, or (2) quarterly dosing: 675 mg doses of fremanezumab every 3 months. Percentage of patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in monthly average number of migraine days, the mean change from baseline in the monthly number of days of use of any acute headache medications, and the mean change from baseline in MIDAS score were assessed for both doses.

**Results:** This study enrolled 780 EM patients. The mean change in monthly number of migraine days from baseline to Month 1 was  $-4.6$  days for the monthly treatment group and  $-4.9$  days for the quarterly group. The proportion of patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in monthly average number of migraine days at Month 6 was 61% with monthly dosing, and 65% with quarterly dosing. The mean change in monthly number of days of use of any acute headache medications from baseline to Month 6 in patients with EM was  $-4.1$  days in the monthly group and  $-4.3$  days in the quarterly group.

The change from baseline in the MIDAS disability score in patients with EM was similar in both treatment groups at Month 6; disability scores decreased by 27.1 and 27.3 at Month 6 in the monthly and quarterly treatment groups, respectively.

For a subset of patients who completed the entire 12-month treatment period, data available at the cutoff date indicated that the response achieved at Month 6 was maintained throughout the treatment period.

**Conclusion:** Efficacy and disability data from this interim analysis indicated that the efficacy observed at Month 1 was maintained during the remainder of the study.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT02638103

**Ethics approval:** The study was approved by all relevant independent ethics committees or institutional review boards, according to national or local regulations.

IP 252

## Efficacy of Fremanezumab on Migraine frequency and depression in patients with chronic Migraine and Comorbid moderate to moderately severe depression

Richard B. Lipton<sup>1</sup>, Dawn C Buse<sup>1</sup>, Mareike Caesar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, United States; <sup>2</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland

**Background:** Depression is common in chronic migraine (CM) and contributes to the already substantial burden of disease. Fremanezumab, a fully-humanized monoclonal antibody (IgG2Aa) that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), is a preventive treatment designed to specifically target a pathophysiologic mechanism of migraine and has proven efficacy in the treatment of migraine.

**Objective:** To evaluate the efficacy of fremanezumab on migraine symptoms and depression in patients with chronic migraine and comorbid moderate to moderately severe depression.

**Methods:** In this Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, eligible patients aged 18-70, with prospectively confirmed CM ( $\geq 15$  headache days and  $\geq 8$  migraine days per month) were randomized 1:1:1 to receive subcutaneous injections of fremanezumab quarterly (675 mg at baseline; placebo at Weeks 4 and 8), fremanezumab monthly (675 mg at baseline; 225 mg at Weeks 4 and 8), or matching placebo over a 12-week treatment period. Post hoc analyses evaluated changes in headache and migraine frequency and depression in patients with moderate to moderately severe depression (score of 10-19 on the 9-item Patient Health Questionnaire [PHQ-9]) at baseline.

**Results:** Almost 20 % (219/1130) of randomized patients had moderate to moderately severe depression at baseline (quarterly,  $n=74$ ; monthly,  $n=88$ ; placebo,  $n=57$ ). As in the overall study population, fremanezumab-treated patients in this subgroup had significant reductions from baseline in the mean number of monthly headache days of at least moderate severity (quarterly:  $-5.4 \pm 0.79$ ; monthly:  $-5.6 \pm 0.75$ ) versus those who received placebo ( $-2.2 \pm 0.84$ ) during the 12-week treatment period (both,  $P < 0.001$ ), with effects observed as early as Week 4 ( $P < 0.0001$ ). Similar treatment differences were observed for change in the mean number of migraine days ( $P < 0.001$ ). Fremanezumab also reduced the mean PHQ-9 score from baseline to Week 12 (quarterly:  $-10.5 \pm 0.68$ ; monthly:  $-9.5 \pm 0.63$ ) versus placebo ( $-8.7 \pm 0.71$ ); the quarterly results were statistically significant between groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Fremanezumab demonstrated efficacy in preventive treatment of chronic migraine in patients with comorbid moderate to moderately severe depression, reducing migraine and headache frequency and improving depression

IP 253

## Burden of illness among treated Migraine patients with $\geq 4$ Headache days in the past month

Lulu K. Lee<sup>1</sup>, Mareike Caesar<sup>2</sup>, Joshua M. Cohen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kantar Health, New York, United States; <sup>2</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland; <sup>3</sup>Teva Pharmaceuticals, Frazer, United States

**Background:** Migraine is a chronic condition that disrupts health-related quality of life. It is the seventh global cause of years of life lost to disability (YLD), accounting for 3.79 % of total YLDs. Additionally, it is the most burdensome disease among neurological causes evaluated in the Global Burden of Disease study.

**Objective:** To determine the burden of illness among patients treated for migraine with  $\geq 4$  headache days in the past month.

**Methods:** Data from the nationally representative 2016 US National Health and Wellness Survey ( $N=97,503$ ) was used. Respondents were included in this analysis if they self-reported a migraine diagnosis, experienced  $\geq 4$  headache days in the past month, and were currently using a prescription migraine treatment. Using propensity score matching to reduce bias, respondents meeting the above criteria were matched with people without migraine on demographics and health characteristics. Outcomes included mental health comorbidities, metrics from the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, healthcare utilization in the past 6 months (i.e., healthcare provider (HCP) visits, emergency room visits, and hospitalizations), and estimated annual indirect and direct costs. Post-match, groups were compared using One-Way ANOVAs and chi-square tests on outcomes.

**Results:** A statistically significantly greater proportion of treated migraine patients reported the following compared to non-migraine controls: (1) being diagnosed with depression, (2) being on long-term disability, (3) greater losses in work productivity and increases in activity impairment, (4) greater absenteeism (5) presenteeism (6) overall work impairment and (7) activity impairment, all  $p < 0.05$ . Treated migraine patients had greater work productivity loss which resulted in higher estimated annual indirect costs and utilized more healthcare services.

**Conclusion:** The overall burden associated with migraine is substantial despite the availability of treatment options. As a result, patients treated for migraine incurred substantially greater direct and indirect costs compared to non-migraine controls.

IP 257

## Fremanezumab cardiovascular safety profile: pooled data from placebo-controlled and long-term studies

Mareike Caesar<sup>1</sup>, Joshua M. Cohen<sup>2</sup>, Ernesto Aycardi<sup>2</sup><sup>1</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland; <sup>2</sup>Teva Pharmaceuticals, Frazer, United States

**Background:** Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a well-studied neuropeptide involved in the pathophysiology of migraine at all levels, peripherally, at the trigeminal ganglion, and inside the brain. Studies have shown that inhibition of CGRP was efficacious in the treatment of migraine. As CGRP has vasodilatory properties, inhibition of CGRP activity could theoretically affect the cardiovascular system. Fremanezumab, a fully-humanized monoclonal antibody (IgG2Δa) that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), is a preventive treatment designed to specifically target a pathophysiologic mechanism of migraine and has proven efficacy in the treatment of migraine.

**Objective:** To summarize the cardiovascular safety profile of fremanezumab based on all studies in patients with migraine.

**Methods:** Fremanezumab has been studied in four placebo-controlled studies in patients with migraine. Each study was a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare the efficacy, safety, and tolerability of fremanezumab and placebo in adults with episodic migraine (EM) or chronic migraine (CM). These studies evaluated the safety and efficacy of fremanezumab in 2,512 patients at the proposed doses of 225 mg monthly (patients with CM received a starting dose of 675 mg) and 675 mg quarterly, and at 2 higher doses (675 mg monthly and 900 mg monthly) administered subcutaneously for 3 months. An additional long-term safety and tolerability study of fremanezumab is ongoing.

**Results:** Fremanezumab clinical studies excluded history of clinically significant cardiovascular disease or vascular ischemia, such as myocardial infarction or cerebrovascular accident. However, patients with cardiovascular or cerebrovascular risk factors (1398 patients [56 %]) were included. These risk factors included pre-existing cardiovascular medical history (314 patients [13 %]), obesity (689 patients [27 %]), hypertension (259 patients [10 %]), lipid metabolism disorders (225 patients [9 %]), and diabetes mellitus (43 patients [2 %]). In addition, concomitant use of medications which are known to have a risk of cardiovascular adverse events, such as triptans (1304 [52 %]) and birth control pills (450 [18 %]) were allowed. As of the September 26, 2017 cutoff date, the mean duration of exposure was 244.8 (SD 121.24) days for the 2512 patients who received fremanezumab, and the maximum patient exposure was 465 days. A total of 2289 patients received treatment with fremanezumab for ≥3 months, 1731 patients received treatment with fremanezumab for ≥6 months, and 775 patients received treatment with fremanezumab for ≥12 months, and 138 patients received treatment with fremanezumab for ≥15 month. Cardiovascular adverse events occurred infrequently and with similar frequency between placebo and fremanezumab-treated patients. The most common (≥10 patients) cardiovascular adverse events in all fremanezumab treated patients were hypertension (2 %), palpitations (<1 %), and hot flush (<1 %). There were no notable trends in blood pressure, and ECG parameters

**Conclusion:** Data from available exposures indicate that fremanezumab is generally safe and well tolerated with no cardiovascular safety signal.

IP 260

## Efficacy of Fremanezumab in patients with episodic migraine who had prior use of Topiramate or OnabotulinumtoxinA

David Kudrow<sup>1</sup>, Fumihiko Sakai<sup>2</sup>, Marcelo E. Bigal<sup>3</sup>, Ernesto Aycardi<sup>4</sup>, Mareike Caesar<sup>5</sup><sup>1</sup>UCLA, Santa Maria, United States; <sup>2</sup>Saitama International Headache Center, Saitama-city, Japan; <sup>3</sup>Ribeirão Preto, Sao Paolo, Brazil; <sup>4</sup>Teva Pharmaceuticals, Frazer, United States; <sup>5</sup>Teva GmbH, Ulm, Deutschland

**Background:** Currently available preventive therapies for migraine have limitations in efficacy and or tolerability. These factors may contribute to nonadherence, emphasizing an unmet therapeutic need. Fremanezumab (TEV-48125), a fully humanized monoclonal antibody targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP), has demonstrated efficacy in migraine prevention.

**Objective:** To determine the efficacy of fremanezumab in patients with episodic migraine (EM) who were previously treated with topiramate or onabotulinumtoxinA.

**Methods:** In this Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, eligible adults with prospectively confirmed EM (6-14 headache days and  $\geq 4$  migraine days per month), were randomized 1:1:1 to receive subcutaneous injections of fremanezumab quarterly (675 mg at baseline and placebo at Weeks 4 and 8), fremanezumab monthly (225 mg at baseline, Weeks 4 and 8), or placebo at each time point over a 12-week treatment period.

Changes from baseline in the monthly average number of migraine days and headache days of at least moderate severity in patients who previously used topiramate or onabotulinumtoxinA for migraine were assessed.

**Results:** Analyses included 168 patients with prior topiramate use (quarterly, N=51; monthly, N=64; placebo, N=53) and 39 with prior onabotulinumtoxinA use (quarterly, N=15; monthly, N=16; placebo, N=8). During the 12-week treatment period, fremanezumab resulted in significant reductions from baseline in the monthly mean number of migraine days (quarterly:  $-3.0 \pm 0.69$ ; monthly:  $-3.0 \pm 0.67$ ) versus placebo ( $-0.7 \pm 0.66$ ) in patients with prior topiramate use (both,  $P < 0.001$ ), with significant reductions observed as early as Week 4 ( $P < 0.01$ ). In these patients, similar improvements were observed with fremanezumab in the number of headache days of at least moderate severity (both,  $P < 0.0001$ ). For patients with prior onabotulinumtoxinA use, nonsignificant reductions versus placebo in monthly migraine days and headache days of at least moderate severity were observed with both fremanezumab regimens, because the sample size was too small to detect any significant difference.

**Conclusion:** Fremanezumab demonstrated efficacy in patients with episodic migraine and prior use of topiramate.

IP 262

## Optimized pathways for early detection of Alzheimer's disease with blood-based biomarkers

José Luis Molinuevo<sup>1</sup>, Oskar Hansson<sup>2,3</sup>, Richard Batrla<sup>4</sup>, Tobias Bittner<sup>5</sup>, Paul S. Aisen<sup>6</sup>, Robert Baldor<sup>7</sup>, Cynthia Carlsson<sup>8</sup>, Samuel Grief<sup>9</sup>, Andreas U. Monsch<sup>10</sup>, Christine A. F. von Arnim<sup>11</sup>, Eric M. Reiman<sup>12</sup>, Josep Vilaseca<sup>13</sup>, Michael Weiner<sup>14</sup>, Maryline Simon<sup>4</sup>, Vivienne Stutz<sup>4</sup>, Simone Wahl<sup>15</sup>, Udo Eichenlaub<sup>15</sup>, Norbert Wild<sup>15</sup>, Kaj Blennow<sup>16,17</sup>

<sup>1</sup>BarcelonaBeta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation and Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, Spain;

<sup>2</sup>Clinical Memory Research Unit, Lund University, Malmö, Sweden; <sup>3</sup>Memory Clinic, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden;

<sup>4</sup>Centralised & Point of Care Solutions, Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Switzerland; <sup>5</sup>Genentech, A member of

the Roche Group, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>Alzheimer's Therapeutic Research Institute, University of Southern California, San Diego,

CA, United States; <sup>7</sup>University of Massachusetts Medical School, Department of Family Medicine, Worcester, MA, United States;

<sup>8</sup>University of Wisconsin, Madison, WI, United States; <sup>9</sup>University of Illinois College of Medicine, Department of Clinical Family

Medicine, Chicago, IL, United States; <sup>10</sup>University Center for Medicine of Aging Basel, Felix Platter Hospital, Basel, Switzerland;

<sup>11</sup>Ulm University Hospital, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; <sup>12</sup>Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, AZ, United

States; <sup>13</sup>Universitat De Barcelona, Consortium of Primary Health Care Barcelona Esquerra, Barcelona, Spain; <sup>14</sup>University of

California San Francisco, San Francisco, CA, United States; <sup>15</sup>Centralised & Point of Care Solutions, Roche Diagnostics GmbH,

Penzberg, Deutschland; <sup>16</sup>Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden; <sup>17</sup>Institute

of Neuroscience and Physiology, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Department of Psychiatry and

Neurochemistry, Mölndal, Sweden

**Background:** Alzheimer's disease (AD) diagnosis is currently performed at specialist centers by clinical evaluation, neuropsychological testing, and confirmatory cerebrospinal fluid (CSF) and/or positron emission tomography (PET) analysis of AD biomarkers; diagnostic pathways vary by country. CSF/PET is only performed in a limited number of patients due to invasiveness, cost and availability. With the anticipated approval of disease-modifying treatments (DMTs), blood-based biomarker (BBBM) assays are in development to support management of patients with cognitive symptoms and suspected AD in primary care settings. BBBM assays would provide a minimally invasive means to measure plasma amyloid- $\beta$  peptides and identify patients with high likelihood of amyloid- $\beta$  pathology.

**Objectives:** We aimed to identify desirable characteristics for BBBM assays, and approaches for implementation.

**Methods:** An advisory board of experts in the neurodegenerative diseases field was convened. Target populations, clinical performance and practicalities of implementing a BBBM assay were discussed. Preliminary data on clinical performance of Elecsys<sup>®</sup> BBBM assays for amyloid- $\beta$ (1–40)/amyloid- $\beta$ (1–42) ratio in the Swedish BioFINDER cohort (N=843; cognitively unimpaired, mild cognitive impairment [MCI] and AD patients) were shared (Hansson, AAIC 2019). AUC for prediction of amyloid- $\beta$  positivity was 0.8; diagnostic accuracy increased with inclusion of APOE genotype and cognitive function. A population-based model was constructed to estimate trends in specialist center referrals (2017–2023) following BBBM assay introduction.

**Results:** Recommended target population was patients with mild cognitive impairment in primary care settings; future use was encouraged in routine triage for elderly. Assay sensitivity of 85 % and specificity of 50 % were considered suitable for identifying patients with high likelihood of amyloid- $\beta$  pathology. For population screening, higher specificity was preferable to minimize false-positives. Pre-analytical sample handling appeared feasible in most primary care settings;  $\leq 2$  hour timeframe for centrifugation would permit transfer to central laboratories. Modelling predicted that BBBM assays with this performance would increase EU specialist center referrals; the proportion of patients correctly identified with amyloid- $\beta$  pathology would increase (Figure). Concerns were raised regarding increased burden on specialist centers; would be justified by DMT availability.

**Conclusions:** Elecsys<sup>®</sup> BBBM assays were considered very beneficial to support early diagnosis of patients presenting with cognitive impairment and feasible to implement in primary care settings.

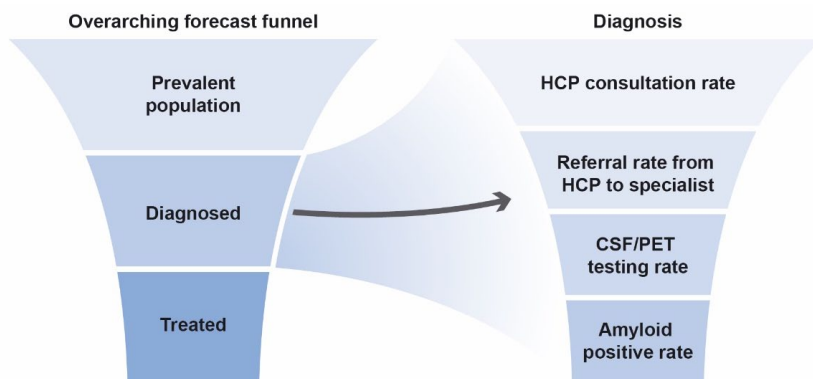


Figure. Current and future pathways for AD diagnosis

IP 309

### Trial design of the GRADUATE studies: Phase III, randomized, placebo-controlled studies evaluating gantenerumab in patients with early Alzheimer's disease

Smiljana Milosavljevic Ristic<sup>1</sup>, Mercè Boada<sup>2</sup>, Nathalie Pross<sup>1</sup>, Danielle Abi-Saab<sup>1</sup>, Szofia Bullain<sup>1</sup>, Mirjana Andjelkovic<sup>1</sup>, Thomas Duning<sup>3</sup>, Paul Delmar<sup>1</sup>, Carsten Hofmann<sup>1</sup>, Alison Searle<sup>4</sup>, Monika Baudler<sup>1</sup>, Paulo Fontoura<sup>1</sup>, Rachele Doody<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Barcelona Alzheimer Treatment and Research Center, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>University Hospital Münster, Department of Neurology, Münster, Deutschland; <sup>4</sup>Roche Products Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom; <sup>5</sup>Genentech Inc., South San Francisco, CA, United States

**Background:** Gantenerumab, a human, subcutaneously (SC) administered monoclonal antibody that binds to aggregated anti-amyloid beta (A $\beta$ ) promoting its removal, is studied as disease-modifying treatment in early (prodromal to mild) Alzheimer's disease (AD). Post hoc analyses of the Phase III SCarlet RoAD study (NCT01224106) suggested that higher doses of gantenerumab were required to achieve a clinical effect. As a result, the SCarlet RoAD and Marguerite

RoAD (NCT02051608) Phase III trials were converted into open-label extension (OLE) studies assessing the safety and tolerability of gradual gantenerumab up-titration to 1200 mg. Both studies demonstrated significant amyloid removal and risk reductions for amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).

**Objectives:** Two new Phase III studies (GRADUATE I, NCT03444870; GRADUATE II, NCT03443973) were designed to evaluate the efficacy and safety of gantenerumab in patients with early AD.

**Methods:** GRADUATE I and II are identical, randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, Phase III studies assessing the efficacy and safety of gantenerumab in patients with early AD. Approximately 760 patients will be recruited worldwide for both studies and randomised 1:1 to receive SC gantenerumab or placebo. Eligibility criteria include: Ages 50-90 years; clinical diagnosis of prodromal AD (mild cognitive impairment due to AD) or probable AD dementia according to diagnostic criteria of the National Institute of Aging/Alzheimer's Association (NIA/AA); abnormal memory and function at screening using the Free and Cued Selective Recall Test (FCSRT), the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the Clinical Dementia Rating-Global Score (CDR-GS); and evidence of underlying AD pathology confirmed by either cerebrospinal fluid (CSF) analysis or amyloid positron emission tomography (PET) scan. Following the baseline assessment, eligible patients will receive placebo or gantenerumab via an optimized titration schedule of three monthly doses of 120 mg SC, followed by 255 mg for 3 months, 510 mg for 3 months, and 1020 mg per month until the end of the study. The titration regimen will be followed regardless of *APOE*  $\epsilon$ 4 status. A brain magnetic resonance imaging (MRI) examination will be conducted prior to every dose increase and according to scheduled assessments. At applicable sites, the study drug may be administered by a trained nursing professional at the patient's home.

The primary efficacy endpoint is change in CDR-Sum of Boxes (CDR-SOB) from baseline to Week 104. Secondary efficacy endpoints include change from baseline to Week 104 in the AD Assessment Scale-Cognition - Subscales 11 and 13 (ADAS-Cog11 and 13); MMSE; verbal fluency; coding; Functional Activities Questionnaire (FAQ); and AD Cooperative Study Group-Activities of Daily Living (ADCS-ADL). Safety will be monitored throughout the study. MRI examinations will monitor safety and measure brain volumetric changes. Change from baseline in brain amyloid load and brain tau load will be assessed in a subset of patients. An independent data monitoring committee will regularly evaluate patient safety.

**Conclusions:** Building on key learnings from the SCarlet RoAD double-blind study and SCarlet RoAD and Marguerite RoAD OLE studies, two new Phase III studies (GRADUATE I and II) are designed to evaluate the clinical efficacy and safety of gantenerumab, compared with placebo, in patients with early AD.

IP 350

## PANORAMA – Characterization of the German health care landscape of migraine patients

Mirja Koch<sup>1</sup>, Wolfram von Pannwitz<sup>2</sup>, Werner Erwin Hofmann<sup>3</sup>, Vera Giraud<sup>1</sup>, Thekla Hemstedt<sup>1</sup>, Sonja Ortler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; <sup>2</sup>Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Aschaffenburg, Deutschland

**Background:** For migraine prevention, a range of therapeutic options primarily from other indications exists, but low tolerability and insufficient response are reported to affect treatment success. Treatment options are often reevaluated, but no data on treatment algorithm and treatment failures exist.

**Aims:** PANORAMA aimed at collecting data to characterize the health care and treatment landscape for migraine in Germany and to understand the current medical need for patients.

**Methods:** 119 headache and neurology centers participated in PANORAMA. PANORAMA was divided into three parts; the first part was an interview to generate an individual center profile, in the second part, the centers conducted a database research to characterize the migraine patients and the third part was an expert interview, to define the significance of migraine therapy at the center.

**Results:** Currently 8.9 % of the migraine patients at neurology centers are without medical treatment, 82.5 % of patients receive acute treatment of which 66.2 % take triptans. Frequency and intensity of the migraine attacks and the impact of the migraine on quality of life are the main reasons to initiate a prophylactic treatment. But only 41.6 % of the migraine patients at these centers receive prophylactics, the majority being beta-blockers (35.6 %). The choice of the first prophylactic treatment is mainly based on existing pretreatment and current concomitant diseases. 16.6 % of the patients are

already on their third prophylactic treatment. After failure of prophylactic treatment (first to third choice of prophylactic treatment) 34.4 %-42.5 % of patients switch to solely acute therapy, whereas 31.3-42.9 % of the patients switch the substance class. 90.7 % of physicians see a high need for new prophylactic treatments.

**Conclusion:** The PANORAMA data collection provides a comprehensive overview of the treatment landscape in migraine prevention and demonstrates a pronounced heterogeneity in the therapeutic strategies among experts, relying on their personal experience. PANORAMA elucidates the lack of common treatment algorithms and reveals a high demand for defined therapy strategies and new treatment options in preventive therapies.

## Parkinson-Syndrome

---

IP 47

### Medical Conditions before Progressive Supranuclear Palsy (PSP) Diagnosis in real world settings identified in Electronic Medical Records from general practitioners, Internists and Neurologists in Germany

Günter U. Höglinger<sup>1</sup>, Denise M Oleske<sup>2</sup>, Jorge Zamudio<sup>3</sup>, Joan Holman<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie OE 7210, Hannover, Deutschland; <sup>2</sup>AbbVie, Global Epidemiology, North Chicago, Illinois, United States; <sup>3</sup>AbbVie, Global Medical Affairs, North Chicago, Illinois, United States; <sup>4</sup>AbbVie, Pharmacovigilance & Patient Safety, North Chicago, Illinois, United States

**Background:** The occurrence of medical conditions linked to PSP before diagnosis in real world settings in Europe has not been systematically examined.

**Aim:** Analysis of the occurrence of medical conditions linked to PSP before diagnosis. This study determined the onset and prevalence of 19 medical conditions in outpatient settings in Germany.

**Methods:** Included were patients with first diagnosis of PSP [ICD-10 G23.1], diagnosed 2010-2017, aged  $\geq 40$  years, both sexes, within electronic medical records databases sourced by Disease Analyzer (IQVIA) from general practitioners/internists ("primary care") and neurologists practices, having at least 365 days of observation before diagnosis. The onset of a medical condition was determined by its first record prior to the PSP diagnosis. The median time of observation before PSP diagnosis was 5.7 years in the primary care database and 3.3 years in the neurologist database.

**Results:** The sample consisted of 89 patients from primary care and 81 from neurologists. The mean ages at diagnoses were in the early 70's, with slight male predominance. The prevalence of common ( $\geq 10\%$ ) diagnoses typically related to PSP occurring 3 years prior were: in the primary care database, Parkinson's disease (PD), autonomic, motor, falls, cognition, depression, and vision (56 %, 46 %, 41 %, 31 %, 22 %, 21 %, 14 %, respectively); in the neurologist database Parkinson's disease, other neurodegenerative, depression, motor, cognition, and autonomic (55 %, 22 %, 20 %, 15 %, 13 %, 10 %, respectively).

**Conclusions:** Diagnoses of PD, autonomic and motor problems, depression, and falls are common years before the PSP diagnosis and might be clinical clues to both primary care physicians and neurologists for earlier detection of patients.

**Disclosure:** This work was funded by AbbVie Inc. AbbVie participated in the study design, research, data management, analysis and interpretation of data, writing, reviewing, and approving the publication. Dr. Hoeglinger has served as a consultant to AbbVie, and has received speaker fees from AbbVie.

**Acknowledgement:** The authors wish to thank Robert Diegidio, MS, of AbbVie for programming support.



IP 197

## Effect of opicapone in Parkinson's disease patients with 'early' motor fluctuations: Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) analysis from the BIPARK-I double-blind experience

Francisco Rocha<sup>1</sup>, Björn Rabe<sup>2</sup>, Eduardo Tolosa<sup>3</sup>, Joaquim Ferreira<sup>4</sup>, Andrew Lees<sup>5</sup>, Oliver Rascol<sup>6</sup>, Ana Santos<sup>1</sup>, Paulo Magalhães<sup>1</sup>, Patricio Soares-Da-Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bial – Portela & Ca. S.A., Porto, Portugal; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>Hospital Clinic Universitari de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>University of Lisbon, Lisbon, Portugal; <sup>5</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, United Kingdom; <sup>6</sup>Toulouse University Hospital, Toulouse, France

**Objective:** To evaluate the impact of opicapone (OPC) on PDQ-39 in levodopa-treated Parkinson's Disease (PD) patients with 'early' motor fluctuations. OPC, a once-daily COMT inhibitor, proved effective in the treatment of motor fluctuations in PD patients in two large, pivotal, multinational trials (BIPARK-I and II) [1,2].

**Methods:** Double-blind, 14 to 15-week, placebo- and active-controlled study [1]. Dopamine-agonists and MAO-B inhibitors used for PD treatment were allowed provided their stable regimen for 4-weeks before and throughout the study. 'Early-fluctuators' (EF) were defined as subjects with onset of motor fluctuations within <2 years of study baseline. This post-hoc analysis investigated changes in PDQ-39 at the end of double-blind period in OPC-50mg, entacapone (ENT) and placebo (PLC) groups in EF levodopa-treated patients. Data was analyzed via an ANCOVA model with treatment group and region as fixed effects.

**Results:** In total, 359 patients were randomized; 206 patients were EF (PLC, n=66; ENT, n=70; OPC-50mg, n=70). Overall, LS mean changes from baseline were -2.6 for PLC, -4.0 for ENT and -2.8 for OPC-50mg. Regarding EF, LS mean changes [95 %CI] of PDQ-39 from double-blind baseline were -2.0 [-4.4,0.5], -3.3 [-5.7,-0.8] and -3.8 [-6.3,-1.3] for PLC, ENT (p=0.0085) and OPC-50mg (p=0.0026), indicating improvements in health status and quality of life.

**Conclusion:** Similar to total study population, adding OPC-50mg to 'early-fluctuators' improved health status and quality of life. In contrast to PLC and ENT, PDQ-39-decreasing was higher in OPC-50mg 'early fluctuators' than in the overall population.

IP 219

## Wirksamkeit und Sicherheit von Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa bei Parkinson-Patienten: eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie

Wolfgang Jost<sup>1</sup>, Kupsch Andreas<sup>2</sup>, Jörg Mengs<sup>3</sup>, Martin Delf<sup>1</sup>, Dietrich Bosse<sup>5</sup>, Tanja Fiesel<sup>1</sup>, Rebecca Hugel<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Parkinson-Klinik Ortenau, Zentrum für Bewegungsstörungen, Wolfach, Deutschland; <sup>2</sup>Praxis, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Praxis, Bad Salzungen, Deutschland; <sup>4</sup>Praxis, Hoppegarten, Deutschland; <sup>5</sup>Zambon GmbH, Medizinische Abteilung, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit ist Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor nach wie vor der Goldstandard. Safinamid (Xadago®, Hersteller: Zambon Pharma) ist ein reversibler und hoch selektiver MAO-B-Hemmer, der die Verfügbarkeit von Dopamin aufrechterhält. Zusätzlich interagiert Safinamid mit spannungsabhängigen Natriumkanälen und hemmt so die erhöhte Glutamat-Ausschüttung. Safinamid ist indiziert für die Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei erwachsenen Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen. Die Wirksamkeit von Safinamid wurde in klinischen Studien mit mehr als 1.100 Parkinson-Patienten, die L-Dopa nahmen und unter „OFF“-Episoden litten, belegt.

**Ziele:** Safinamid ist ein neu zugelassener selektiver MAO-B-Hemmer zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung. Die X-TRA Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz unter Praxisbedingungen.

**Fragestellung:** Untersuchungen der Veränderungen im MDS-UPDRS Part III Score, Non-Motor Symptoms Scale Score (NMSS), Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) und Parkinson's Disease Score (PDQ-8) sowie Erhebung von Sicherheitsdaten bei Parkinson-Patienten nach Umstellung auf Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa

**Methoden:** Prospektive Beobachtungsstudie bei unselektierten Patienten unter Beachtung der Produktspezifikationen mit deskriptiver Auswertung.

**Ergebnisse:** Von den eingeschlossenen 299 Patienten (65,9 % Männer, Alter  $72,7 \pm 9,0$  Jahre, Krankheitsdauer  $7,8 \pm 5,9$  Jahre) erhielten zu Dokumentationsbeginn 229 Patienten L-Dopa, 108 ein L-Dopa enthaltendes Kombinationsmedikament, 172 einen Dopaminagonisten und 23 einen COMT-Hemmer. 203 Patienten wurden über 6 Monate nachbeobachtet. Der MDS-UPDRS Part III Score für motorische Symptome verringerte sich von einem Ausgangswert von  $48,2 \pm 22,1$  Punkten zum Beobachtungsende um  $6,8 \pm 14,5$  Punkte, der Non-Motor Symptoms Scale Score für das Vorhandensein bzw. die Schwere von nicht-motorischen Symptomen von  $57,6 \pm 42,1$  Punkten um  $9,3 \pm 2,1$  Punkte, und der Abnormal Involuntary Movement Score von  $4,6 \pm 5,8$  Punkten um  $0,9 \pm 2,7$  Punkte. Der Parkinson's Disease Score zur Beurteilung der Lebensqualität nahm als Ausdruck einer Verbesserung von  $39,4 \pm 18,2$  Punkten bei Beobachtungsbeginn um  $4,3 \pm 13,7$  Punkte ab. Insgesamt wurden 300 unerwünschte Ereignisse (UAW) bei 132 Patienten, davon 53 SAEs bei 15 Patienten, als mit Safinamid in Zusammenhang stehend klassifiziert. Wegen UAW beendeten 74 Patienten die Safinamid-Therapie vorzeitig.

**Schlussfolgerungen:** Unter der Safinamid-Therapie verbesserten sich die motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die Lebensqualität. Die meisten Patienten vertrugen die Therapie gut; es traten nur Nebenwirkungen auf, die bereits in der Patienteninformation gelistet waren.

IP 231

### Switching from double-blind entacapone or placebo to open-label opicapone: NMSS results of the 1-year extension BIPARK-I study

Oriol De Fabregues<sup>1</sup>, Holger Bielen<sup>2</sup>, Eduardo Tolosa<sup>3</sup>, Joaquim Ferreira<sup>4</sup>, Andrew Lees<sup>5</sup>, Emilio Arbe<sup>6</sup>, Francisco Rocha<sup>6</sup>, Patricio Soares-Da-Silva<sup>6</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Vall d'Hebron, Neurology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>Hospital Clinic Universitari de Barcelona, Parkinson Disease and Movement Disorder Unit, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Neurological Clinical Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Lisbon, Portugal; <sup>5</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; <sup>6</sup>BIAL - Portela & Co S.A., Porto, Portugal

**Objective:** To evaluate the impact on non-motor symptoms in levodopa-treated Parkinson's disease (PD) patients who switched from placebo (PLC) or entacapone (ENT) to opicapone (OPC) in the BIPARK-I open-label (OL) part.

**Background:** OPC, a novel once-daily COMT inhibitor, has shown to be effective in the treatment of motor fluctuations in PD patients in two large, pivotal, multinational trials (BIPARK-I and II).

**Methods:** After completing the BIPARK-I double-blind (DB) part, PLC- and ENT-patients switched to a 1-year OL extension, in which all subjects received OPC. This post-hoc analysis investigated the impact on Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) score in PLC and ENT 'switchers' using a linear mixed-effect model repeated measurement (MMRM) with region as factor and OL baseline as covariate.

**Results:** A total of 199 patients switched from PLC (n=99) or ENT (n=100) to 1-year OPC open-label treatment. By the end of the DB period, the post-baseline NMSS total scores decreased in all treatment groups, indicating less disability in non-motor domains. The LS mean changes from DB baseline were -5.7, -4.7 and -2.0 for PLC, ENT and OPC-50mg, respectively. By the end of the 1-year OL OPC extension, the post-baseline NMSS total scores further decreased. The LS mean changes [95 %CI] from OL baseline were -3.8 [-7.5, -0.2], -0.2 [-3.8, 3.4] and -0.4 [-4.0, 3.3] for PLC, ENT and OPC-50mg, respectively. There was no worsening of NMSS for ENT switched-subjects and the -3.8 change from OL baseline was found to be statistically significant for the PLC switched-subjects (p=0.0409).

**Conclusion:** As measured by the NMSS, there appeared to be no worsening of non-motor symptoms for subjects switching from DB treatment with ENT. PLC switched-subjects from DB to OL opicapone presented significantly less disability.

IP 313

## Influence of motor fluctuations duration, levodopa dose and duration of use in efficacy responses of Parkinson's disease patients: post-hoc analysis from combined BIPARK-I and II

Ana Santos<sup>1</sup>, Jan Jastorff<sup>2</sup>, Andrew Lees<sup>3</sup>, Joaquim Ferreira<sup>4</sup>, Oliver Rascol<sup>5</sup>, Angelo Antonini<sup>6</sup>, Diogo Magalhães<sup>1</sup>, Francisco Rocha<sup>1</sup>, Patricio Soares-Da-Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BIAL - Portela & Co S.A., Porto, Portugal; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Institute of Medical Molecular Neurological Clinical Research, Lisbon, Portugal; <sup>5</sup>Clinical Pharmacology at Toulouse University Hospital, Toulouse, France; <sup>6</sup>University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy

**Objective:** To evaluate the impact of motor fluctuations (MF) duration, levodopa dose and levodopa duration of use (LDU) in efficacy responses of levodopa-treated Parkinson's Disease (PD) patients with MF. Opicapone (OPC), a once-daily COMT inhibitor, proved effective in the treatment of MF in PD in two large, pivotal, multinational trials (BIPARK-I and II) [1,2].

**Methods:** Patient-level data from matching treatment arms in BIPARK-I and II were combined in placebo (PLC) and OPC-50mg groups. Studies had similar designs (primary efficacy endpoint: change from baseline in patient diaries-based absolute OFF-time) and eligibility criteria [1,2]. This post-hoc analysis assessed influence of MF duration (years), levodopa dose (mg) and LDU (years) in efficacy outcomes (OFF-/ON-time change from baseline). Applied linear regression's slope was statistically tested for deviation from zero.

**Results:** 1027 patients were randomized to BIPARK-I and II; Full Analysis Set comprised 517 [PLC (n=255); OPC-50mg (n=262)]. Due to lack of matched-patients, four OPC-50mg patients (MF>12years) were excluded from MF analysis and two PLC (<1year) and five OPC-50mg (>18years) patients were excluded from LDU analysis. Mean baseline values were 2.4 (PLC) to 2.5 (OPC-50mg) years of MF, 696mg (PLC) to 698mg (OPC-50mg) of levodopa and 6.4 (PLC) to 6.0 (OPC-50mg) years of use. OFF-/ON-time magnitude of responses was not influenced by any parameter. Linear regression was non-significant for each arm and variables analyzed.

**Conclusion:** MF duration, levodopa dose and LDU do not appear to impact OFF-/ON-time magnitude of responses in a clinical study setting.

IP 322

## Efficacy of opicapone in Parkinson's disease patients with 'early' motor fluctuations: the BIPARK-I double-blind experience

Jaimé Kulisevsky<sup>1</sup>, Michael Kemmer<sup>2</sup>, Eduardo Tolosa<sup>3</sup>, Joaquim Ferreira<sup>4</sup>, Andrew Lees<sup>5</sup>, Helena Gama<sup>6</sup>, Emilio Arbe<sup>6</sup>, Francisco Rocha<sup>6</sup>, Patricio Soares-Da-Silva<sup>7</sup>

<sup>1</sup>CIBERNED and Universitat Oberta de Catalunya, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Pau Hospital, Movement Disorders Unit, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>Hospital Clinic Universitari de Barcelona, Parkinson Disease and Movement Disorder Unit, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Institute of Medical, Molecular, Neurological Clinical Research, Lisbon, Portugal; <sup>5</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; <sup>6</sup>BIAL - Portela & Co S.A., Porto, Portugal; <sup>7</sup>BIAL - Portela & Co S.A., Porto, Portugal

**Objective:** To evaluate the efficacy of opicapone (OPC) in levodopa-treated Parkinson's Disease (PD) patients with 'early' motor fluctuations.

**Background:** OPC, a novel once-daily COMT inhibitor, has shown to be effective in the treatment of motor fluctuations in PD patients in two large, pivotal, multinational trials (BIPARK-I and II).

**Methods:** Multinational, multicentre, double-blind, 14 to 15-week, placebo- and active-controlled study. In the emergence of dopaminergic-related adverse events (AE) during the first 3 weeks of treatment, investigators could titrate down the daily dose of levodopa. Dopamine-agonists (DA) and MAO-B inhibitors (MAO-Bi) used for the treatment of PD were also allowed provided their dosage remained stable for at least 4-weeks before and throughout the study. The primary

efficacy variable was the change from baseline in absolute OFF-time based on patient diaries. 'Early fluctuators' were defined as subjects with an onset of motor fluctuation within <2 years of study baseline. This post-hoc subgroup analysis investigated the efficacy of OPC-50mg compared with entacapone (ENT) and placebo (PLC), in levodopa-treated patients with PD and considered as 'early fluctuators'.

**Results:** A total of 359 patients were randomized to placebo (PLC, n=121), OPC-50mg (n=116) or ENT (n=122). From these, 206 patients were 'early fluctuators' (PLC, n=66), OPC-50mg (n=70) or ENT (n=70). Overall, both OPC-50mg and ENT significantly reduced the OFF-time (-116.8 min [p=0.0015] OPC-50mg and -96.3 min [p=0.014] ENT vs. -56 min placebo) and increased the ON-time without troublesome dyskinesia (+109.1 min [p=0.002] OPC-50mg and +94.1 min [p=0.02] ENT vs. +46.5 min PLC). For the 'early fluctuators', OPC-50mg significantly reduced the OFF-time (-117.6 min [p=0.0033] when compared to placebo (-44.8 min). ENT reduced non-significantly the OFF-time by -91.2 min [p=0.061]. The ON-time without troublesome dyskinesia was significantly increased by +111.8 min [p=0.0006] OPC-50mg and +95.5 min [p=0.0052] ENT when compared to +25.6 min PLC.

**Conclusion:** Similar to the total study population, OPC-50 mg was effective in reducing motor fluctuations in patients considered 'early fluctuators' resulting in a similar and significant reduction in OFF-time and increase in ON-time.

IP 326

### Switching from double-blind entacapone or placebo to open-label opicapone: change in OFF-/ON-time from patients who ended the 1-year BIPARK-I extension on opicapone 50 mg

Joaquim Ferreira<sup>1</sup>, Erik Cederfjäll<sup>2</sup>, Andrew Lees<sup>3</sup>, Oliver Rascol<sup>4</sup>, Werner Poewe<sup>5</sup>, Diogo Magalhães<sup>6</sup>, Francisco Rocha<sup>6</sup>, Patricio Soares-Da-Silva<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical Molecular Neurological Clinical Research, Lisbon, Portugal; <sup>2</sup>Bial Deutschland GmbH, Mörfelden, Deutschland; <sup>3</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Faculté des sciences pharmaceutiques Paul Sabatier University, Toulouse, France; <sup>5</sup>Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; <sup>6</sup>BIAL - Portela & Co S.A., Porto, Portugal

**Objective:** To evaluate the efficacy of opicapone (OPC) in levodopa-treated Parkinson's Disease (PD) patients who switched from placebo (PLC) or entacapone (ENT) to OPC and ended the 1-year extension on OPC-50mg. OPC, a once-daily COMT inhibitor, proved effective in the treatment of motor fluctuations in PD patients in two large, pivotal, multinational trials (BIPARK-I and II) [1,2].

**Methods:** After completing BIPARK-I double-blind part, PLC- and ENT-patients switched to a 1-year open-label extension on OPC-treatment. This post-hoc analysis investigated the change from open-label baseline in absolute OFF-/ON-time in PLC and ENT 'switchers' that ended the 1-year extension on OPC-50mg. A linear mixed-effect model repeated measurement (MMRM) with region as factor and baseline as covariate was applied.

**Results:** In total, 199 patients switched from PLC (n=99) or ENT (n=100) to 1-year OPC open-label extension. After 1-year treatment with OPC, the overall mean OFF-time was decreased by -33.8 min relative to open-label baseline. For subjects who received PLC or ENT in the double-blind period and ended the 1-year extension taking OPC-50mg, the switch to OPC resulted in a statistically significant reduction of OFF-time (-54.9 min, p= 0.0081 and -68.2 min, p=0.0025) and increase of ON-time (+71.7 min, p= 0.0007 and +53.3 min, p=0.0195). Patients originally allocated to OPC-50mg in the double-blind phase showed mainly maintenance of treatment effect.

**Conclusion:** Patients switching from entacapone to opicapone 50mg achieved incremental benefit in reduced off-time and increased on-time.

IP 605

## Opicapon verbessert motorische und nicht motorische Wearing-off-Symptome bei Parkinson-Patienten

Christian Oehlwein<sup>1</sup>, Katrin Mittmann<sup>1</sup>, Diana Sarkisjan<sup>1</sup>, Johannes Baron<sup>1</sup>, Marita Oehlwein<sup>2</sup>, Karsten Witt<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Praxis für Neurologie, Schwerpunkt Parkinson, Gera, Deutschland; <sup>2</sup>Neurological Outpatient Clinic for Parkinson Disease, Gera, Gera, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Neurologie und Zentrum für Neurosensorik Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Deutschland, Oldenburg, Deutschland

**Hintergrund:** 5 bis 7 Jahre nach der Erstdiagnose einer Parkinson Erkrankung entwickeln Patienten motorische und nicht-motorische Fluktuationen. OPC reduziert die OFF Zeiten der Parkinson Patienten in diesen Stadien. Daher war es naheliegend zu fragen, ob Opicapron – ein COMT Hemmer der dritten Generation mit einer langen Halbwertszeit - auch einen Einfluss auf Fluktuationen motorischer und nicht-motorischer Symptome der Parkinsonerkrankung zeigt. Wir untersuchten dieses über einen Zeitraum von 3 und 12 Monaten.

**Ziele:** Wir untersuchten, ob OPC motorische und nicht-motorische Wearing-off Symptome bei einer fortgeschrittenen Parkinson Erkrankungen (PD) positive beeinflusst und beziehen uns hierbei auf eine klinische Beobachtungsstudie im Rahmen einer ambulanten OPC Einstellung.

**Fragestellung:** Führt OPC zu einer Verbesserung von motorischen und nicht-motorischen Fluktuationen?

**Methoden:** In die prospektive Studie wurden 61 PD Patienten eingeschlossen. 57 Patienten (mittleres Alter 67,9 Jahre, SD  $\pm$  8.7 Jahre, 23 Frauen, mittleres Erkrankungsdauer 11,5 Jahre,  $\pm$  SD 6.8 Jahre), wurden vor der Behandlung und 3 Monate nach der Behandlung mit OPC untersucht. 20 Patienten (mittleres Alter 65.6 Jahr, SD  $\pm$  9.7 Jahre, 11 Frauen, mittleres Erkrankungsdauer 10,6 Jahre, SD  $\pm$  6.5 Jahre) wurden nach 12 Monaten nachuntersucht. Als primären Endpunkt wählten wir den Wearing Off Fragebogen 9 (WOQ-9), der von 0 bis 9 Punkten reicht. Höhere Punktwerte zeigen hierbei auch schwerere Symptome an. In einer weiteren Analyse untersuchten wir getrennt motorische (0 bis 4 Punkte) und nicht-motorische Symptome (0 bis 5 Punkte) dieser Skala.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung verbesserte sich der WOQ-9 3 Monate nach der Einstellung von OPC hinsichtlich des Gesamtwertes (5.54 Punkte [median 6] auf 3.70 Punkte [median 2],  $p < .05$ ). 43 Patienten (75.4 %) profitieren, 12 Patienten zeigen keine Veränderung und 2 Patienten verschlechtern sich im WOQ-9 Wert. In beiden Subwerten verbessern sich die Patienten: der motorische Wert verbessert sich von 3.39 Punkten [median 3] auf 2.63 Punkte [median 3] und der nicht-motorischen Wert verbesserte sich von 2.16 Punkten [median 2] auf 1.07 [median 1] Punkte ( $p < 0,05$  für alle berichteten Vergleiche). Bezüglich der motorischen Fluktuationen verbesserten sich 30 Patienten, 26 veränderten sich nicht und ein Patient verschlechterte sich. Seitens der nicht-motorischen Fluktuationen verbesserten sich 37 Patienten, 17 veränderten sich nicht und 3 Patienten verschlechterten sich. Die Patientengruppe, die über 12 Monate beobachtet wurde, zeigte eine anhaltende signifikante Besserung im WOQ-9 Wert: Baseline 5,2 Punkte [median 5], nach drei Monaten 3,8 Punkte [median 4] und nach 12 Monaten lag der WOQ-9 Wert bei 3,8 Punkten [median 4]. Diese Ergebnisse können nicht durch die Adjustierung der Levodopa Dosis oder eine Änderung der Therapie mit einem Dopaminagonisten erklärt werden ( $p > 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Diese Daten einer ambulanten Sprechstunde zeigen eine signifikante Verbesserung des WOQ-9 nach der Einstellung auf OPC. OPC verbessert die motorischen und die nicht-motorischen Symptome der Parkinson Patienten. Dieser Therapieerfolg blieb über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhalten.

## Peripheres Nervensystem und seine Erkrankungen

IP 69

### Disability, Fatigue and Treatment Safety During Long-Term Intravenous Immunglobulin (Gamunex® 10%) Therapy in CIDP-Patients

Juliane Klehmet<sup>1</sup>, Bernd C. Kieseier<sup>2</sup>, Judith Haas<sup>3</sup>, Björn Tackenberg<sup>4</sup>

<sup>1</sup>NeuroCure Clinical Research Center Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich-Heine Universität, Neurologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>Jüdisches Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

**Background:** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is marked by disability progression and fatigue.

**Aim and Question:** Long-term assessment of these features in CIDP patients receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in daily routine practice is described.

**Methods:** GAMEDIS was a multi-centre, prospective, non-interventional study performed on CIDP patients aged  $\geq 18$  years treated with IVIG (Gamunex® 10 %), who were followed-up for 2 years. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score, Hughes scale and Fatigue Severity Scale (FSS) were assessed at baseline and each quarterly visit. Dosing and treatment intervals, the change of clinical outcome parameters, and adverse events (AEs) were analysed.

**Results:** 158 patients were enrolled, of which 148 (93.7 %) were evaluable and 81 (54.7 %) had full dosing records available. 86.5 % of patients had a previous IVIG-treatment history and received a median maintenance IVIG dose of 0.9 g/kg per treatment cycle (median: 28 days) during a mean observational period of 83.3 weeks. Disability and fatigue remained stable throughout the study. Mean INCAT score was  $2.4 \pm 1.8$  at baseline and  $2.5 \pm 1.9$  at last observation. Patients regarded as healthy or with minor symptoms by Hughes score were 74.3 % at baseline and 71.6 % at the end of study. Mean FSS was  $4.2 \pm 1.6$  and  $4.1 \pm 1.7$  at baseline and end of the study, respectively. Fifteen patients (9.5 %) experienced 34 potentially treatment-related AEs. There were no AEs in 99.3 % of all documented infusions.

**Conclusions:** Long-term treatment of CIDP patients with Gamunex® 10 % in every day practice had a very good tolerability and safety records. Disability and fatigue remained stable through the 2 years observational period.

IP 70

### Depression, Quality-of-Life and Health Status During Long-Term IVIG (Gamunex® 10%) Therapy in CIDP Patients

Juliane Klehmet<sup>1</sup>, Bernd C. Kieseier<sup>2</sup>, Judith Haas<sup>3</sup>, Björn Tackenberg<sup>4</sup>

<sup>1</sup>NeuroCure Clinical Research Center Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Heinrich-Heine Universität, Neurologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland; <sup>3</sup>Jüdisches Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

**Background:** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is often accompanied by anxiety/depression and daily activity impairment affecting patients' quality of life.

**Aim and Question:** We describe the dynamics of these symptoms in patients receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in routine clinical practice.

**Methods:** GAMEDIS was a multi-centre, prospective, non-interventional study performed on CIDP patients aged  $\geq 18$  years treated with IVIG (Gamunex® 10 %), who were followed-up for 2 years. Beck Depression Inventory II (BDI), Short form-36 health survey (SF-36), and Work Productivity and Activity Impairment score attributable to general health (WPAI-GH), forms were fulfilled by the patients at baseline and each quarterly visit. Safety profile was also assessed.

**Results:** 148 patients (93.7 % of the total enrolled patients) were evaluable during a mean period of 83.3 weeks. All patients displayed minimal or no depression at baseline (mean BDI score  $< 14$ ), with no variation across the study. SF-36

mean scores remained stable during the study, with slight improvement of the physical and physical role functioning, bodily pain and mental health dimensions. The mean activity impairment scores, representing daily work and non-work activities, were reduced at the end of the study respect to baseline visits. A total of 34 potentially-treatment related adverse events were reported, mostly headache [n=5], hypersensitivity, rash and diarrhoea [n=2 each].

**Conclusions:** Patients' QoL and depression were shown to be stable during long-term treatment with Gamunex® 10 % in clinical practice. The overall activity impairment slightly improved. Gamunex® 10 % good tolerability and safety was confirmed by this study in daily clinical practice condition.

IP 275

### **Mechanism of action and long-term tolerability of hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) in primary immunodeficiency disease (PID)**

Isaac Melamed<sup>1</sup>, Sudhir Gupta<sup>3</sup>, Ihor Sehinovych<sup>4</sup>, Corinna Hermann<sup>5</sup>, Werner Engl<sup>5</sup>, Barbara Mccoy<sup>5</sup>, Heinz Leibl<sup>5</sup>, Leman Yel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>IMMUNOe Research Centers, Centennial, CO, United States; <sup>2</sup>The Takeda group of companies, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>University of California, Irvine, CA, United States; <sup>4</sup>The Takeda group of companies, Cambridge, MA, United States; <sup>5</sup>The Takeda group of companies, Vienna, Austria

**Background:** Immunoglobulin therapy can be administered intravenously (IVIG) or subcutaneously (SCIG). IVIG has limitations, including the risk of systemic adverse events (AEs), need for venous access, requirement of a healthcare professional to perform the infusion, and time commitments for infusions. Conventional SCIG allows for self-administration at home with a low risk of systemic AEs; however, the infusion volume of conventional SCIG is limited by hyaluronan, a component of the extracellular matrix that causes resistance to bulk fluid flow. fSCIG is a novel SCIG 10 % product that utilizes recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to increase subcutaneous tissue permeability. fSCIG can be self-infused at rates, volumes, and frequencies similar to IVIG with an AE profile similar to conventional SCIG.

**Objectives:** To describe the mechanism of action and long-term safety of fSCIG.

**Questions:** fSCIG can resolve limitations of IVIG and SCIG therapy and long-term tolerability data for fSCIG in patients with PID indicates that fSCIG is an attractive investigational candidate for patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

**Methods:** Safety and tolerability data were collected from a phase 3 (NCT00814320) and extension study (NCT01175213) in patients with PID who received fSCIG for up to 3.5 years.

**Results:** rHuPH20, highly specific for the  $\beta$ 1-4 linkage in glycosaminoglycans, rapidly and transiently depolymerizes hyaluronan without degrading the structural protein components of the skin. rHuPH20 facilitates fSCIG infusion volumes up to 600 ml in a single site at rates up to 300 ml/h/site. fSCIG was well tolerated in patients with PID. The local AE rate was 2.65 per patient-year; the majority were mild or moderate. No serious systemic AEs were related to fSCIG. No patients developed neutralizing antibodies to rHuPH20.

**Conclusions:** Long-term tolerability of fSCIG has been confirmed in patients with PID. The infusion characteristics and attributes of fSCIG make it an attractive candidate for study in diseases that require high-dose immunoglobulin to achieve immunomodulatory effects, such as CIDP, in which IVIG is the mainstay treatment. A phase 3 trial with fSCIG in CIDP is ongoing (NCT02549170).

IP 458

## Hereditäre Transthyretin-Amyloidose und siRNA: Patisiran in der Therapie der Amyloid-Polyneuropathie – ein Fallbericht

Andreas Thimm<sup>1</sup>, Alexander Carpinteiro<sup>2</sup>, Peter Lüdike<sup>3</sup>, Maria Papathanasiou<sup>3</sup>, Christoph Rischpler<sup>4</sup>, Christoph Kleinschnitz<sup>1</sup>, Tim Hagenacker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Hämatologie, Essen, Deutschland; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Essen, Deutschland; <sup>4</sup>Universitätsmedizin Essen, Klinik für Nuklearmedizin, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die familiäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, potentiell lebensbedrohliche autosomal-dominant erbliche Systemerkrankung, die durch extrazelluläre Ablagerungen des hauptsächlich in der Leber synthetisierten tetrameren Plasmaproteins Transthyretin (TTR) gekennzeichnet ist und sich neben einer potentiellen kardialen, okulären oder renalen Beteiligung typischerweise in Form einer progressiven axonalen Polyneuropathie (ATTR-PN) mit früher Small-Fibre-Beteiligung und autonomer Dysfunktion manifestiert. Nachdem die Lebertransplantation lange als einzige kausale Behandlungsoption galt, mehrten sich medikamentöse Therapieansätze für die ATTR-PN: Seit 2011 ist mit Tafamidis ein oraler Transthyretintetramer-Stabilisator zugelassen, seit Ende 2018 mit Patisiran und Inotersen zwei Substanzen, die in Form von small interfering RNA (siRNA) bzw. eines Antisense-Oligonukleotids mittels Gene Silencing die TTR-Expression effektiv supprimieren. Während für Tafamidis im Wesentlichen eine Verzögerung des Progresses der Polyneuropathie nachgewiesen ist, zeigte sich für Patisiran im Rahmen der 2018 publizierten APOLLO-Studie sogar eine funktionelle Verbesserung der untersuchten ATTR-PN-Patienten gemessen am mNIS+7 (modified neuropathy impairment score) nach 18 Monaten Behandlung. Hinsichtlich der kardialen Beteiligung ist für Tafamidis eine Reduktion von Mortalität und Hospitalisierungen nachgewiesen, im Falle von Patisiran zeigte sich in der genannten Studie eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie sowie der prognostisch relevanten NT-proBNP-Serumspiegel.

**Ziele:** Wir berichten hier über eine 62-jährige Patientin mit molekulargenetisch gesicherter hATTR-Amyloidose, bei der unter einer Therapie mit Tafamidis ein weiterer Progress der zunächst im Vordergrund stehenden Polyneuropathie verhindert werden konnte. Im mehrjährigen Verlauf entwickelte die Patientin jedoch eine erhebliche Kardiomyopathie, sodass die Behandlung im Rahmen des Compassionate Use auf Patisiran umgestellt wurde, worunter eine signifikante Beschwerdebesserung eintrat. Der Fall lässt damit möglichen Nutzen einer alternativen Behandlung bereits mit Tafamidis vorbehandelter Patienten bzw. einer sequentiellen Therapie mittels Tafamidis sowie der neuen Gene-Silencing-Pharmaka erkennen.

**Klinischer Verlauf:** Es handelt sich um eine 62-jährige Patientin polnischer Abstammung mit einer über fünf Jahre progressiven Symptomatik aus distal-symmetrischen Hypästhesien, leichtgradigen distalen Paresen, Gang- und Blasenfunktionsstörung, brady-/tachykarden Herzrhythmusstörungen und alternierend Diarrhoe bzw. Obstipation. Elektrophysiologisch zeigte sich eine längenabhängige axonal-demyelinisierende Polyneuropathie, die die EFNS/PNS-Kriterien der CIDP erfüllte. Bei therapierefraktärem Verlauf unter Steroid- und IVIG-Therapie, negativer Familienanamnese und hierfür negativer Rektumbiopsie gelang schließlich molekulargenetisch der Nachweis einer amyloidogenen Mutation im Transthyretin-Gen.

**Therapie:** Nach Diagnosestellung wurde zunächst eine Therapie mittels Tafamidis (20 mg einmal täglich p.o.) eingeleitet. Hierunter zeigte sich über etwa vier Jahre ein stabiler Krankheitsverlauf, insbesondere kein weiterer Progress der durch die Neuropathie bedingten Funktionseinschränkungen. Die Patientin entwickelte letztlich jedoch eine erhebliche Kardiomyopathie, sodass vor dem Hintergrund der Daten der APOLLO-Studie die Behandlung anstelle einer kombinierten Herz-/Lebertransplantation auf Patisiran (0,3 mg/kgKG alle 3 Wochen i.v.) umgestellt wurde, worunter sich eine Beschwerdebesserung zeigte.

**Schlussfolgerungen:** Unser Fallbericht deutet darauf hin, dass ATTR-Patienten mit einem Krankheitsprogress unter Tafamidis von einer Umstellung des Therapieregimes auf Patisiran profitieren können, wobei eine interdisziplinäre Betrachtung der TTR-Amyloidose als Systemerkrankung angesichts der häufig entscheidend prognoselimitierenden kardialen Manifestation dringend geboten ist.



## Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall & Blutungen: ICB, SAB

IP 469

### Development of an early identification tool in post-stroke spasticity (PSS): The PSS risk classification system

Jörg Wissel<sup>1</sup>, Rhoda Allison<sup>2</sup>, Ganesh Bavikatte<sup>3</sup>, Maria Matilde de Mello Sposito<sup>4</sup>, Alessandro Picelli<sup>5</sup>, Paul Winston<sup>6</sup>, Aleks Zuzek<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Vivantes Klinikum Spandau, Neurological Rehabilitation and Physical Therapy Department, Berlin, Deutschland; <sup>2</sup>Torbay and Southern Devon NHS Foundation Trust, Stroke Rehabilitation Department, Torquay, United Kingdom; <sup>3</sup>The Walton Centre NHS Foundation Trust, Neurorehabilitation Medicine Department, Liverpool, United Kingdom; <sup>4</sup>Sorocaba Regional Hospital "Dr Adib Domingues Jatene", Rehabilitation Department, Sorocaba, Brazil; <sup>5</sup>University of Verona, Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences Department, Verona, Italy; <sup>6</sup>University of British Columbia, Physical Medicine and Rehabilitation Department, Vancouver, Canada; <sup>7</sup>Allergan, Medical Affairs, Irvine, United States

**Background:** Post-stroke spasticity (PSS)-related disability is associated with significant health issues for patients who have had a stroke (Wissel et al., 2013). Early identification of PSS is needed to improve patient outcomes, including reducing complications and lowering the risk of maladaptive compensations from spasticity (Wissel et al., 2013), with the potential to reduce the associated burden for nurses and caregivers.

**Aims:** To develop a tool to help identify patients at risk of developing PSS and provide expert-led and evidence-based guidance on patient management.

**Question:** How can healthcare professionals (HCPs) better identify and support patients at risk of developing PSS?

**Methods:** A group of experts specialising in spasticity management and stroke rehabilitation formed a working group to develop a PSS risk classification system. A review of the published literature, in addition to extensive personal clinical experience, was used to list known risk factors for PSS and support referral and patient management recommendations. The PSS risk factors were placed in order of priority by clinical severity and published guidance was used to develop key referral pathways, advice and next steps for patient management following patient identification. For areas where guidance was limited or unavailable, the expert group included recommendations from their combined clinical experience.

**Results:** As defined in the literature, risk factors with a significant impact on the development of PSS were identified as increased muscle stiffness, loss of sensorimotor function, visual inattention, reduced mobility, lesion load in the corticospinal tract and general dexterity problems. Further potential risk factors were considered to be smoking (current and past smokers), left-sided stroke and a manual occupation prior to stroke. The expert group divided the main risk factors into three levels: urgent referral (red), routine referral (amber) and periodic monitoring (green). The tool is aimed at HCPs in primary care and physiotherapists who see patients during the stroke rehabilitation process. It is recommended for use during post-stroke assessment within 12 weeks of the event, and at regular follow-up visits, to help identify symptoms of PSS. Following several reviews and refinements by the working group, the tool was developed into a poster featuring an easy-to-use traffic light system for use in clinical practice. The content and guidance stated in the tool has been developed at an international level; the tool may need to be adapted to align with local or regional practices. An initial draft was presented to a group of HCPs representative of the target audience to provide feedback and the tool was further refined.

**Conclusions:** The PSS Risk Classification System has been developed to support HCPs in primary care and physiotherapists to identify patients at risk of developing PSS. Earlier diagnosis of PSS with prompt referral to an appropriate specialist, where required, may improve outcomes for patients during stroke recovery (Wissel et al., 2015) and reduce the burden for nurses and caregivers (Hesse et al., 2012; Opheim et al., 2015). Further evaluation of the tool is planned to help improve the use of the tool in clinical practice.