

Z. Epileptol. 2022 · 35 (Suppl 1):S1–S71
<https://doi.org/10.1007/s10309-022-00476-x>
Online publiziert: 5. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. 2022



60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

27.04.2022–30.04.2022 – Leipzig

Inhaltsverzeichnis

Vorträge

- S2 Freie Vorträge I
- S5 Freie Vorträge II
- S9 Freie Vorträge III

Poster

- S13 Poster: (Funktionelle) Bildgebung
- S22 Poster: Antiepileptika
- S23 Poster: Epidemiologie und Versorgungsforschung
- S26 Poster: Epilepsiechirurgie
- S30 Poster: Experimentelle Epileptologie
- S31 Poster: Genetik
- S34 Poster: Grundlagenforschung, Tiermodelle
- S39 Poster: Neurophysiologie und EEG
- S42 Poster: Neuropsychologie
- S46 Poster: Pädiatrische Epileptologie
- S53 Poster: Psychiatrische Aspekte
- S56 Poster: Sozialmedizinische Aspekte
- S56 Poster: Stimulationsverfahren
- S58 Poster: Freie Themen
- S65 Pharma-Poster

Autorenverzeichnis

Freie Vorträge I

FV 01

L-Serine treatment is associated with improvements in behavior, EEG and seizure frequency in individuals with GRIN-related disorders due to null variants

I. Krey¹, S. von Spiczak², H. Muhle², K. M. Johannesen³, R. S. Møller³, C. Hikel⁴, G. Kurlemann⁵, D. Beysen⁶, T. Dietel⁷, J. R. Lemke¹, S. Syrbe⁸

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²Department of Neuropediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany, Kiel, Deutschland; ³Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, The Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark, Dianalund, Dänemark; ⁴Department of Children and Adolescents, GFO Kliniken Niederrhein, Dinslaken, Germany, Dinslaken, Deutschland; ⁵Hospital for Children, Bonifatius Hospital Lingen, Germany, Lingen, Deutschland; ⁶Department of Paediatric Neurology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium, Antwerpen, Niederlande; ⁷Epilepsy Center Kork, Medical Faculty of the University of Freiburg, Kehl, Germany, Kork, Deutschland; ⁸Division of Paediatric Epileptology, Centre for Paediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Heidelberg, Deutschland

Pathogenic missense variants in *GRIN2A* and *GRIN2B* may result in gain or loss of function (GoF/LoF) of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). This observation gave rise to the hypothesis of successfully treating GRIN-related disorders due to LoF variants with co-agonists of the NMDAR. In this respect, we describe a retrospectively collected series of nine individuals with *GRIN2A*- or *GRIN2B*-related disorders who were treated with L-serine, each within an independent *n-of-1* trial. Our cohort comprises one individual with a LoF missense variant with clinical improvements confirming the above hypothesis and replicating a previous *n-of-1* trial. A second individual with a GoF missense variant was erroneously treated with L-serine and experienced temporary behavioral deterioration further supporting the supposed functional pathomechanism. Seven additional individuals with null variants (that had been interpreted as *loss-of-function* variants despite not being missense) again showed clinical improvements. Among all eight individuals with LoF missense or null variants, L-serine treatment was associated with improvements in behavior in seven (88 %), in development in three (38 %) and/or in EEG or seizure frequency in four (50 %). None of these eight individuals experienced side effects or adverse findings in the context of L-serine treatment. In summary, we describe first evidence that L-serine treatment may not only be associated with clinical improvements in GRIN-related disorders due to LoF missense but particularly also null variants.

FV 02

Polygenic risk scores as a marker for lifetime epilepsy risk

H. Heyne¹, F. Consortium², R. Kälviäinen¹, M. Daly²

¹Hasso Plattner Institute, Digital Health Center, Personalized Medicine, Potsdam, Germany; ²University of Helsinki, FIMM, Helsinki, Finland

Epilepsy affects approximately 1 % of individuals worldwide. Making an epilepsy diagnosis is often difficult with estimates that up to 25 % of epilepsy could initially be misdiagnosed. The SNP heritability of genetic generalized epilepsy is high (32 %) and it has recently been shown that individuals with epilepsy also have elevated epilepsy polygenic risk scores (PRS). However, systematic investigation of PRS for distinct epilepsy diagnoses has so far been lacking.

Here, we studied epilepsy PRS in detailed longitudinal electronic health records of > 269k Finns including ICD codes and drug purchases of over 50 years. Our dataset included 9660 individuals with epilepsy related diagnoses. We could confirm an elevated PRS for generalized epilepsy (PRSGen) in individuals with generalized epilepsy. This was particularly high for juvenile myoclonic epilepsy, which could be because it represented the largest diagnosis group of the GWAS that was used to construct the PRS. We also made multiple surprising discoveries e. g. one ICD diagnosis G40.1 de-

finied as a focal epilepsy had an elevated PRSGen but no increased PRS for focal epilepsy (PRSFocal). We further found that over half of individuals with specific diagnoses of generalized or focal epilepsy were initially diagnosed with unclear convulsions (R56.8) or unclear epilepsy (G40.9). Their PRSGen and PRSFocal was significantly higher than of those individuals who had only one unclear seizure event and did not later receive an epilepsy diagnosis.

These results indicate a future potential for epilepsy PRS to help in predicting progression to epilepsy in clinical practice.

FV 03

Das Sigma1-Protein als Zielstruktur: Wirksamkeit des positiven Sigma1-Modulators E1R im Kindling-Modell

E. L. von Rüden¹, K. Schönhoff¹, L. Zvejniece², M. Dambrova^{2,3}, H. Potschka¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Pharmakologie, München, Deutschland; ²Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga, Lettland; ³Riga Stradins University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Riga, Lettland

Einleitung: Fenfluramin ist seit Februar 2021 als neue Therapieoption zur Behandlung des Dravet-Syndroms zugelassen. Fenfluramin interagiert mit dem serotonergen System und gleichzeitig wird eine positive Modulation des Sigma1-Proteins diskutiert. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Aus diesem Grund soll die Relevanz einer pharmakologischen Sigma1-Modulation analysiert werden. Mit dieser Zielsetzung wurde zunächst der Effekt des selektiven, positiven Sigma1-Liganden Methylphenylpiracetam (E1R) im Kindling-Modell der Temporal-lappenepilepsie untersucht.

Material/Methode: Weibliche NMRI Mäuse ($n = 16$) wurden zur Anfallsinduktion über eine in die Amygdala implantierte Tiefenelektrode einmal täglich stimuliert, bis sie zehn generalisierte Anfälle entwickelt haben. Sobald die Anfallsschwelle stabil war, begannen die pharmakologischen Untersuchungen zur Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Kurve (E1R: 25, 50, 75 und 100 mg/kg; Vehikel: 0,9 %ige Saline; jeweils i. p. mit einer Vorbehandlungszeit von 60 min). Dafür wurden alternierende Vehikel- und Substanzversuche durchgeführt. Nach jeder Applikation wurde der Effekt der Substanz auf die Anfallsschwelle und die Anfallsparameter im Vergleich zu dem jeweils vorangegangenen Vehikel-Kontroll-Versuch untersucht. Außerdem wurde das Risiko für potenzielle Nebenwirkungen mittels Rotarod-Test und Irwin-Score erfasst.

Ergebnisse: Die Verabreichung von E1R erhöhte dosisabhängig die Schwelle für die Induktion elektrographischer Anfallsaktivität bei voll-gendelten Mäusen. Die Daten bestätigen, dass E1R die Initiierung von epileptischen Anfällen sowie die Anfallsprogression dosisabhängig hemmt. Die effektive Dosis₅₀ (= ED₅₀) liegt für die generalisierte Anfallsschwelle bei 35,25 mg/kg.

Darüber hinaus wiesen die Rotarod- und Irwin-Daten darauf hin, dass die Verabreichung von E1R selbst in hohen Dosen (100 mg/kg) eine gute Verträglichkeit besitzt.

Diskussion: Zusammenfassend belegen die Ergebnisse eine antikonvulsive Wirkung des Sigma1-Liganden E1R und bestätigen, dass eine positive Modulation des Sigma1-Proteins eine antikonvulsive Wirkung vermittelt. Somit könnte das Sigma1-Protein als potenzielle Zielstruktur für die Therapie von Epilepsien geeignet sein. Aus diesem Grund soll in zukünftigen Studien die ED₅₀ von Fenfluramin im Kindling-Modell bestimmt werden und im Folgenden der Beitrag der Interaktion mit dem Sigma1-Protein für die Wirksamkeit analysiert werden.

Danksagung: E1R wurde vom Latvian Institute of Organic Synthesis (LIOS), Riga, Lettland zur Verfügung gestellt.

FV 04

Humane GABA_{AA}-Rezeptor-Antikörper aus Patientliquor bei Enzephalitis verursachen autoimmune epileptische Anfälle

J. Kreye^{1,2}, S. Wright³, A. M. Kaindl¹, H. Prüß^{2,4}

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Berlin, Deutschland; ³Aston University, College of Health and Life Sciences, Birmingham, AL, Vereinigtes Königreich; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund/Fragestellung: Seit der Erstbeschreibung der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis im Jahr 2007 werden bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Symptomen, häufig mit einem Altersgipfel im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter, zunehmend antineuronale Antikörper identifiziert. Die breite Verfügbarkeit von Antikörpertests und die steigende Anzahl positiver Testergebnisse belegen den hohen klinischen Bedarf an Studien, die die funktionelle Relevanz einzelner antineuronaler Autoantikörper untersuchen.

Antikörper gegen den GABA_A-Rezeptor (GABAAR) kennzeichnen eine autoimmune Enzephalitis mit epileptischen Anfällen und psychomotorischen Auffälligkeiten. Deren pathogene Rolle ist aufgrund des häufigen Vorhandenseins weiterer Autoantikörper bei diesen Patienten sowie das Fehlen von experimentellen Daten mit monoklonalen Antikörpern (mAKs) aus Patientenproben bisher noch nicht vollständig geklärt.

Methoden: Wir haben 68 mAKs aus Liquorzellen eines pädiatrischen Indexpatienten kloniert und rekombinant hergestellt und untersuchten deren Bindungseigenschaften an Gewebeschnitten und zellbasierten Assays. Mithilfe von molekularbiologischer und elektrophysiologischer Funktionstests charakterisierten wir die identifizierten GABAAR-mAKs *in vitro* und *in vivo*.

Ergebnisse: Fünf affinitätsgereifte GABAAR IgG1-mAKs zeigten eine Bindung an verschiedene Epitope der α 1- und γ 2-Rezeptor-Untereinheiten; mit variabler Bindungsstärke und partieller Verdrängung. Die mAKs reduzierten selektiv GABAerge Ströme in kultivierten Neuronen, ohne eine Rezeptorinternalisierung zu verursachen. Die zerebroventrikuläre Infusion von GABAAR-mAKs sowie der abgeleiteten Fab-Fragmente induzierte in Nagetieren einen schweren Phänotyp mit Katatonie, Krampfanfällen und erhöhter Mortalität, der an die Symptome von Enzephalitis-Patienten erinnert.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse belegen direkte funktionelle Effekte von Autoantikörpern auf GABAARs und etablierten ein Tiermodell der GABAAR-Enzephalitis. Sie liefern außerdem die wissenschaftliche Begründung für klinische Behandlungen der Antikörperdepletion und ebnen den Weg für die Entwicklung zukünftiger Antikörper-selektiver Immuntherapien.

FV 05

Post-stroke Epilepsie bei Kindern ist selten und die Ätiologie vielfältig: Daten aus dem Swiss Neuropediatric Stroke Registry

A. Rüegger^{1,2}, E. Pfister², M. Marbacher², E. Hau^{2,3}, M. Steinlin², I. Sanchez-Albisua²

¹Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung, Neuropädiatrie, Zürich, Schweiz;

²Universitätsklinik für Kinderheilkunde Inselspital, Bern, Schweiz; ³Kantonsspital, Luzern, Schweiz; on behalf of the Swiss NeuroPediatric Stroke Registry, Bern, Schweiz

Einleitung: Anfälle treten bei ca. 20 % der Kinder in der akuten Phase eines *childhood arterial ischemic stroke* (CAIS) auf. Bislang ist unklar, ob Anfälle das erste Symptom sind oder ob sie sekundär in den ersten Stunden nach dem ischämischen Ereignis auftreten. Eine bessere Datenlage zur post-Stroke Epilepsie könnte helfen, Prävention und Therapie zu verbessern.

Methoden: Analyse von prospektiv erhobenen, populationsbasierten Daten des *Swiss Neuropediatric Stroke Registry* (SNPRS) zwischen 2000–2018. Kinder (29 Tage–16 Jahre) mit CAIS wurden hinsichtlich epileptischer Anfälle im Akutstadium sowie 6 und 24 Monate nach CAIS untersucht.

Ergebnisse: Von den 299 Kindern (medianes Alter [IQR] 6,0 [2,0–11,4] Jahre) waren 63 % männlich.

Im Akutstadium traten bei 71/295 (24,1 %) Kinder mit CAIS Anfälle auf. Von 4 Kindern liegen keine Daten zu Anfällen vor. Bei 36/71 (50,1 %) war der Anfall das initiale Symptom. In 26/71 (36,7 %) Fällen ereignete sich der Anfall in den ersten 48 h und bei 9/71 (12,6 %) Fällen zwischen 48 h und 7 Tagen. Ein Status epilepticus trat in 14/71 (19,7 %) der Anfälle auf. Kinder mit Anfällen waren jünger (medianes [IQR] Alter 1,1 [0,4–5,1] Jahre) als jene ohne Anfälle (medianes [IQR] Alter 6,9 [3,8–12,1] Jahre; $p < 0,001$). Eine antikonvulsive Therapie (AED) wurde bei 54/71 (76 %) begonnen.

Nach 6 und 24 Monaten sind Follow-Up Daten zu 221/299 (73,9 %) respektive 171/299 (57,2 %) Kindern verfügbar. Sechs Monate nach CAIS wur-

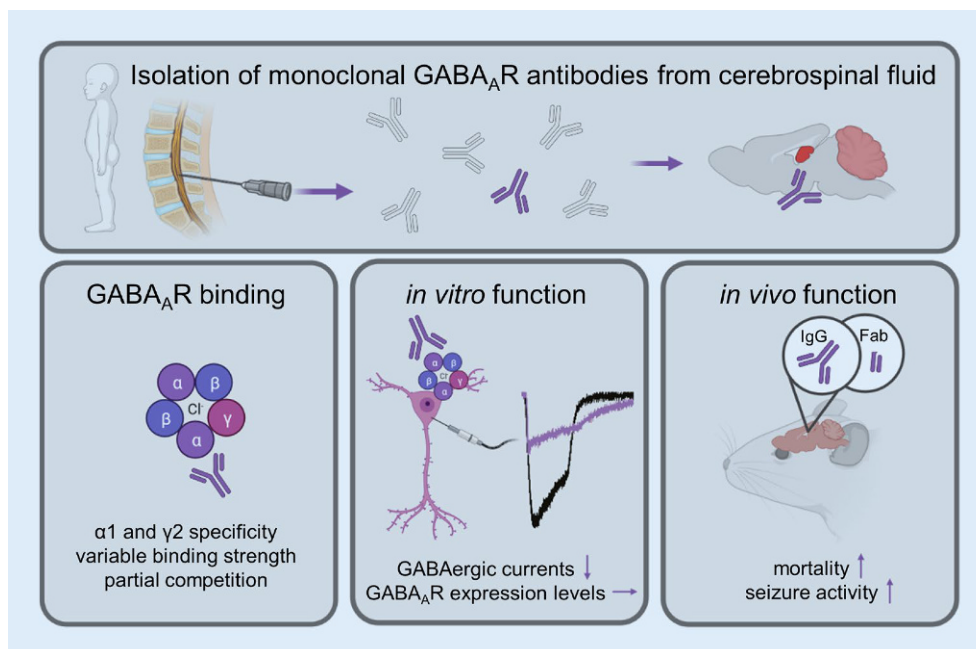


Abb. 1 | FV 04 ◀ Abbildung in Anlehnung an Kreye et al. 2021 JEM. <https://doi.org/10.1084/jem.20210012>

den bei 14/221 (6,4 %) Anfälle beschrieben, davon hatten 7/14 (50,0 %) bereits Anfälle im Akutstadium und 7/14 (50,0 %) waren initial anfallsfrei. Die antikonvulsive Therapie wurde bei 24/54 (44,4 %) abgesetzt. Von den verbleibenden Kindern waren 11/30 (36,6 %) unter Therapie anfallsfrei und 7/30 (23,3 %) nicht anfallsfrei. Für 10/30 (33,3 %) Kinder liegt keine Evaluation vor, 2/30 (6,6 %) sind verstorben. Bei keinem der im Akutstadium unbehandelten Kindern (15/71, [21,1 %]) traten Anfälle nach 6 Monaten auf. Nach 24 Monaten zeigten sich Anfälle bei 11/171 (6,4 %). Somit wurden bei insgesamt 20/299 (6,6 %) Kinder Anfälle im Verlauf nach CAIS beschrieben. In 7/20 (35,0 %) der Fälle konnte eine zugrundeliegende Erkrankung (ZNS-Tumor, Infektion, Mitochondriopathie, Moya Moya) identifiziert werden. Auf Gelegenheitsanfälle (Shunt dysfunktion, Maladerence, Fieberkrampf) konnten 7/20 (35,0 %) zurückgeführt werden. Als rein Stroke-assoziierte Anfälle gelten 6/20 (30,0 %).

Diskussion: Kinder mit Anfällen im Akutstadium sind deutlich jünger als Kinder ohne Anfälle. Die überwiegende Mehrheit der Anfälle tritt innerhalb der ersten 48 h nach dem Stroke auf. Das Persistieren oder Neuauftreten der Anfälle nach der Akutphase ist selten und mehrheitlich auf eine Grunderkrankung oder Gelegenheitsanfälle zurückzuführen. Das rasche Absetzen der AED nach der Akutphase zugunsten der Rehabilitation wäre denkbar.

FV 06

Erfassung von Patienten mit *CDKL5*-assoziierten Erkrankungen in einem neuen deutschsprachigen Patientenregister – Konzeption, Zielsetzung und erste Ergebnisse

P. Wille¹, J. H. Döring¹, B. Sonnek¹, A. Saffari¹, I. Krey², J. R. Lemke², V. M. Kalscheuer³, S. Syrbe¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion für pädiatrische Epileptologie, Heidelberg, Deutschland; ²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ³Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Forschungsgruppe Entwicklung und Krankheit, Berlin, Deutschland

Einleitung: *CDKL5*-assoziierte Erkrankungen (*CDKL5* Deficiency Disorder, CDD) umfassen schwere Entwicklungsstörungen mit frühkindlichen Epilepsien, häufig mit initialem Beginn als BNS Epilepsie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind quantitative Daten zum natürlichen Verlauf und zu seltenen Manifestationen nicht verfügbar. Wir stellen hier die Konzeption, Struktur sowie erste Ergebnisse eines neuen Patientenregisters dar, das in Zusammenarbeit mit der deutschen Elternvereinigung (*CDKL5* Deutschland e.V.) erarbeitet und initiiert wurde.

Methode: Nach qualitativer Analyse des natürlichen Verlaufs und des Spektrums bekannter Manifestationen der CDD im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung publizierter Fälle, erfolgte in Anlehnung an bestehende Patientenregister seltener Erkrankungen (deutsches Angelmann-Register, GRIN-Register) ein krankheitsspezifischer Fragenkatalog, welcher in enger Kooperation mit der deutschen *CDKL5* Elternvereinigung evaluiert wurde und mittels REDCap operationalisiert wurde. In einer ersten Befragung einer Kohorte von 10 männlichen Kindern mit CDD wurde der entstandene Survey qualitativ validiert. Klinische Symptome wurden HPO-basiert (Human Phenotype Ontology) erfasst mit dem Ziel Schweregrad und natürlichen Verlauf der CDD standardisiert zu beschreiben.

Ergebnisse: Im Rahmen der Analyse bereits publizierter Fälle und der gemeinsamen Beratung mit den Eltern betroffener Kinder wurden folgende Teilbereiche als relevant identifiziert und in den Datensatz aufgenommen: Epilepsie, Genetik, motorische und sprachliche Entwicklung, Kommunikation und Verhalten, Selbstständigkeit, Komorbiditäten, Therapie, Schlaf und Lebensqualität der Familie. Ein web-basiertes longitudinales Register (REDCap) für *CDKL5*-Patienten wurde etabliert. Erste Ergebnisse der Pilotbefragung an 10 männlichen Kindern mit CDD wurden erfasst.

Schlussfolgerungen: Patientenregister sind für das Verständnis von seltenen Erkrankungen ein zunehmend wichtiges Werkzeug. Neben objektiven Endpunkten ermöglicht die Erhebung von patient-reported outcome Parametern relevante Rückschlüsse zur Krankheitsschwere und Teilhabe

der Patienten. Durch die Analyse der Registerdaten können der natürliche Entwicklungsverlauf, die Krankheitslast und die bisher unvollständig verstandenen Genotyp-Phänotyp-Assoziationen erfasst werden. Das hier vorgestellte deutschsprachige *CDKL5*-Patientenregister ist die Grundlage für zukünftige non-interventionelle und interventionelle Studien und ermöglicht den Patienten damit Zugang zu neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Therapien.

FV 07

Analyse des klinischen Spektrums, der Therapie und des Outcomes von 203 Patienten mit Menkes-Syndrom

C. F. B. Fruh¹, J. H. Döring¹, S. F. Garbade², S. Kölker², G. F. Hoffmann², M. Ries², S. Syrbe¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion für Pädiatrische Epileptologie, Heidelberg, Deutschland; ²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechsellmedizin, Heidelberg, Deutschland

Einleitung: Das Menkes-Syndrom (Syn.: Kinky Hair Disease) ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte multisystemische Kupferstoffwechselerkrankung, definiert durch erniedrigte Kupfer- und Coeruloplasminspiegel sowie schwere, meist therapierefraktäre Krampfanfälle, muskuläre Hypotonie, massive Gedeihstörungen und Haut- und Haarmanifestationen. Ursache der Erkrankung sind Mutationen im *ATP7A*-Gen (Xp21.1), das für ein Kupfer-transportierendes Protein codiert.

Für die Menkes-Erkrankung steht ein Therapieansatz mit Kupferhistidin zur Verfügung, wobei nur wenige Daten zur Therapiedauer, Wirkung und langfristigem Nutzen vorliegen.

Methode: Retrospektive systemische Daten-Erfassung bereits publizierter Patienten mit klinischer und/oder genetisch gesicherter Diagnose einer Menkes-Krankheit. Alle Patientendaten wurden in Bezug auf klinische, genetische und Daten der Bildgebung erfasst und deskriptiv-statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 203 Kindern aus 117 Publikationen mit Menkes-Krankheit systematisch erhoben und nach der Human-Phenotype-Ontology phänomenologisch codiert. Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn lag bei 3 Monaten ($n = 164/203$, IQR: 2–5), die Diagnosestellung erfolgte bei einem medianen Alter von 6 Monaten ($n = 150/203$, IQR: 4–10). Die Diagnose wurde meist klinisch und bei erniedrigtem Coeruloplasmin als Biomarker im Serum gestellt. Die Kinder hatten einen mittleren Kupferspiegel von 25,2 µg/dl ($n = 119/203$, SD = 19,9) und einen Coeruloplasmin-Wert von 6,98 mg/dl ($n = 117/203$, SD = 4,2). Insgesamt wurde bei 34,5 % ($n = 70/203$) der Patienten zum damaligen Zeitpunkt eine Kupferhistidin-Therapie begonnen.

Häufigstes Symptom war mit 86,2 % eine schwere Entwicklungsstörung ($n = 175/203$ Patienten), gefolgt von Krampfanfällen bei 74,4 % der Kinder ($n = 151/203$). Im Vergleich zeigten unbehandelte Patienten häufiger Krampfanfälle als Kinder, die mit Kupferhistidin therapiert wurden (92,2 % vs. 70 %).

Bei 47,8 % ($n = 97$) der 203 Patienten wurden ursächliche Varianten im Gen *ATP7A* nachgewiesen.

Der letzte berichtete Follow-Up Termin erfolgte im medianen Alter von 15 Monaten ($n = 202/203$, IQR: 8–29,8). Im Vergleich der Gruppen mit und ohne Kupferhistidin-Therapie lag das mediane Alter bei den behandelten Kindern mit 21,5 Monaten ($n = 70/203$, IQR = 13–36) höher als bei den unbehandelten mit 12,0 Monaten ($n = 51/203$, IQR: 9–19).

Schlussfolgerungen: Unsere Studie mit systematischer Analyse gibt wichtige Hinweise zum natürlichen Verlauf der Menkes-Krankheit sowie zu Änderungen durch eine Kupfer-Histidin Therapie. Die fehlende Randomisierung und Verblindung sind eine Limitation. Die Analyse liefert dabei unter Beachtung dieser Einschränkung eine Möglichkeit zur Therapie-Evaluation bei einer seltenen Krankheit, bei der klinische Studien schwer durchführbar und nicht verfügbar sind.

Freie Vorträge II

FV 08

Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie (HHE)-Syndrom: Ätiologie, Symptomatik und Verlauf eines altersabhängigen Epilepsiesyndroms

J. H. Döring¹, J. Schröter¹, R. S. Möller², A. Merckenschlager³, G. F. Hoffmann⁴, M. Ries⁴, S. Syrbe¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Epileptologie, Heidelberg, Deutschland; ²The Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Dänemark; ³University Hospital Leipzig, Division of Neuropediatrics, Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Das Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom (HHE) ist eine seltene epileptische Enzephalopathie der frühen Kindheit mit langfristiger neurologischer Schädigung einer Hemisphäre als Folge eines febrilen, konvulsiven Status epilepticus. Es wurde erstmals 1959 von Gastaut und Kollegen als klinische Entität beschrieben und später in die ILAE-Klassifikation der Epilepsien von 1989 aufgenommen. Daten zu Ätiologie, klinischer Präsentation und Verlauf beruhen im Wesentlichen auf Einzelfallbeschreibungen. Daher analysieren wir in dieser Studie neue und bereits publizierte Fälle systematisch, um das ätiologische Spektrum und den Langzeitverlauf des HHE-Syndroms zu modellieren.

Methoden: Retrospektive Querschnittstudie einer internationalen Kohorte mit HHE-Syndrom. Die Datenerhebung erfolgte systematisch nach klinischen und genetischen Parametern, welche HPO-basiert codiert wurden. Die Endpunkte Überleben und Parameter des Langzeitverlaufes wurden quantitativ bzw. explorativ analysiert, um prognostische Biomarker und Risikofaktoren zu identifizieren.

Ergebnisse: Klinische Daten von 110 veröffentlichten Fällen aus 42 Publikationen wurden eingeschlossen, zusammen mit den Daten von 17 bisher unveröffentlichten Individuen. Die Betroffenen zeigten ein homogenes Altersspektrum, eine variable Länge des Status epilepticus, und im Verlauf einen hohen Anteil von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie. Typische cMRT Veränderungen mit initialem hemisphärischem Ödem und späterer Hemiatrophie wurden im zeitlichen Verlauf definiert. Das HHE-Syndrom war mit verschiedenen auslösenden Faktoren assoziiert. Bei 21 Individuen wurden Varianten in 13 verschiedenen Genen identifiziert. Weitere Assoziationen, mögliche Komplikationen und medikamentöse Therapien werden dargestellt.

Schlussfolgerungen: Mit dieser systematischen Analyse der Daten von 17 neuen und allen bisher publizierten Fällen definieren wir die klinischen Symptome, den natürlichen Verlauf und Indikatoren für den Langzeitverlauf des HHE-Syndroms. Wir beschreiben das ätiologische Spektrum und identifizieren damit mögliche pathophysiologische Mechanismen.

FV 09

Europäische Standards der Steroid Therapie bei Kindern mit Elektrischem Status Epilepticus im Schlaf (ESES)

D. Canbay¹, F. E. Jansen², J. Schönberger^{1,3}, V. San Antonio-Arce¹, K. A. Klotz^{1,3}

¹Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Brain Center University Medical Center, Utrecht, Niederlande; ³Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Berta-Ottenstein-Programm, Freiburg i. Br., Deutschland

Einleitung: Der Elektrische Status Epilepticus im Schlaf (ESES) gehört mit einer Häufigkeit von 0,2–0,5% zu den selteneren epileptischen Syndromen im Kindesalter. Die Enzephalopathie charakterisiert sich durch eine nahezu kontinuierliche epileptische Aktivität im Non-REM-Schlaf (meist > 85%). Steroide gehören zu den Mitteln der ersten Wahl. Die publizierten Schemata unterscheiden sich aber erheblich in Wahl des Steroids, der Dosis und der Frequenz der Gaben. Ziel dieses Projektes war es, die Standards der Steroidtherapie in der Behandlung des ESES an europäischen Zentren zu evaluieren. **Material/Method:** Online-basierte Umfrage (SurveyMonkey Europe) unter europäischen Epilepsiezentren. Erfragt wurden neben Angaben zum Zentrum die verwendete Definition eines ESES, Vorhandensein von regionalen/nationalen Leitlinien, diagnostisches und therapeutisches Management, insbesondere Indikation und Kontraindikation für Steroide sowie eingesetzte Behandlungsschemata.

Ergebnisse: Bei der Zwischenanalyse im Dezember 2021 konnten Antworten aus 49 Zentren ausgewertet werden. Die Definition des ESES variierte zwischen den Zentren (Abb. 1). 74% gaben an keine nationalen Leitlinien zum ESES zu haben, 50% auch keine lokalen SOP. Clobazam und Steroide waren die beiden am häufigsten gewählten Therapieoptionen. Indikationen für Steroide waren v.a. neurokognitiver Arrest (52%) und das Versagen von Clobazam (52%), in 26% bestand die Indikation alleinig aus dem Vorliegen eines ESES. Als Therapieziele wurden v.a. neurokognitive Verbesserung (96%) und Verbesserung von Verhaltensstörung (70%)

Tabelle 1 Definitionen des ESES (n=49)

SWI >85% unabhängig von kognitiver Leistungsfähigkeit	31,9%
SWI >85% <u>plus</u> kognitive Funktionsstörung (Stagnation oder Regression)	14,9%
SWI >50% unabhängig von kognitiver Leistungsfähigkeit	6,38%
SWI >50% <u>plus</u> kognitive Funktionsstörung (Stagnation oder Regression)	46,8%
Starke Aktivität der ETP im non-REM-Schlaf ohne Definition einer bestimmten SWI-Schwelle	4,26%
SWI= Spike-Wave-Index; REM=Rapid Eye Movements; ETP=epileptietypische Potentiale	

Abb. 1 | FV 9 ▲ Eingesetzte Steroidschemata

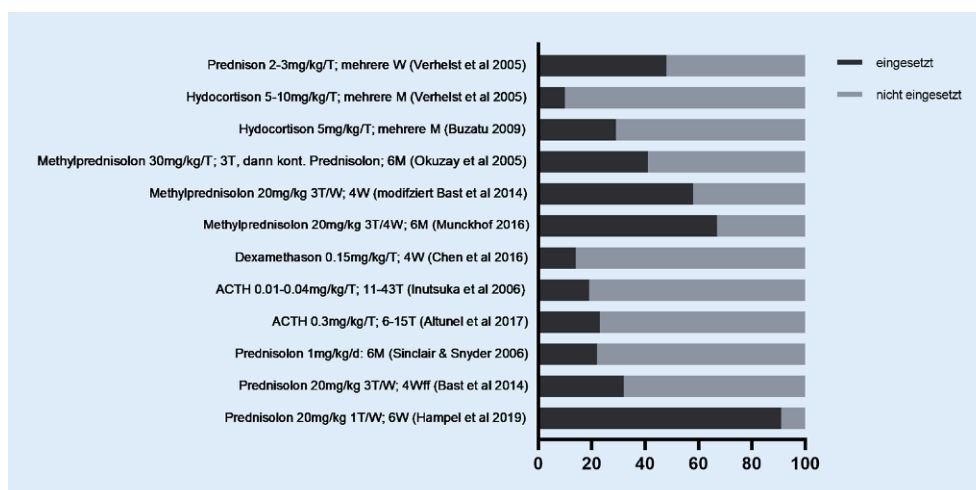


Abb. 2 | FV 9 ◀ Alle Angaben in Form von Präparat und Dosis; Dauer (Autoren); T=Tag; W=Woche; M=Monat

angegeben, nur 60 % strebten eine Reduktion des Spike-Wave-Index an. Die beiden häufigsten Steroide waren orales Prednisolon („Einsatz immer oder gewöhnlich“ in 38 %) und intravenöses Methylprednisolon (31 %). 50 % der Zentren führten ausschließlich Pulstherapien durch. In 71 % erfolgte die Steroidtherapie immer nach dem gleichen Schema. Diese allerdings variierte relevant zwischen den Zentren (Abb. 2).

Diskussion: Steroide gehören in europäischen Zentren zur first line Therapie eines ESES, die angewandten Präparate, Dosen und Schemata variieren allerdings erheblich. Zusätzlich erschwert die uneinheitliche Definition des ESES die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Schemata.

FV 10

Analyse der anti-epileptischen Therapie bei Kindern mit *PRRT2*-assoziierter, benigner infantiler Epilepsie

J. H. Döring¹, A. Saffari², T. Bast³, K. Brockmann⁴, L. Erhardt⁵, W. Fazeli^{6,7}, W. G. Janzarik⁸, A. Klabunde-Cherwon¹, G. Kluger⁹, H. Muhle¹⁰, M. Pendziewiat^{10,11}, R. S. Möller¹², K. Platzer¹³, J. Larupa Santos¹⁴, J. Schröter¹, P. Study Group¹, G. F. Hoffmann², S. Kölker², S. Syrbe¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Epileptologie, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselfeldmedizin, Heidelberg, Deutschland; ³Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Sozialpädiatrisches Zentrum, Göttingen, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Mainz, Department of Pediatrics, Mainz, Deutschland; ⁶University Hospital Cologne, Pediatric Neurology, Köln, Deutschland; ⁷Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute for Molecular and Behavioral Neuroscience, Köln, Deutschland; ⁸University of Freiburg, Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Freiburg i. Br., Deutschland; ⁹PMU Salzburg, Research Institute for Rehabilitation, Salzburg, Deutschland; ¹⁰University Medical Center Schleswig-Holstein, Department of Neuropediatrics, Kiel, Deutschland; ¹¹Christian-Albrechts-University of Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Deutschland; ¹²The Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Dänemark; ¹³University of Leipzig Medical Center, Institute of Human Genetics, Leipzig, Deutschland; ¹⁴University of Copenhagen, Department of Biomedical Sciences, Kopenhagen, Dänemark

Fragestellung: Pathogene Varianten in *PRRT2* (OMIM*614386) wurden als die Hauptursache für die selbstlimitierende sporadische und familiäre Epilepsie im Kindesalter (Watanabe-Syndrom) identifiziert. Es liegen nur begrenzte Daten zur Therapie vor und die bisherigen Empfehlungen leiten sich weitgehend von der paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesie als allelische Erkrankung ab. Diese Studie untersucht systematisch den Therapieerfolg verschiedener Antikonvulsiva (anti-seizure medication, ASM) bei Kindern mit *PRRT2*-assoziierter Säuglingsepilepsie.

Material/Methoden: Retrospektive Querschnittstudie durch eine webbasierte Datenerhebung über ESNEK (Erhebung seltener neurologischer Erkrankungen im Kindesalter) an Zentren in Deutschland, Dänemark, der Schweiz und Österreich. Einschlusskriterien waren das Auftreten von kindlichen Anfällen bei Patienten mit einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *PRRT2*-Variante. Alle Patientendaten wurden in Bezug auf Anfallscharakteristika, Behandlungsansprechen und unerwünschte Ereignisse deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse: 52 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter bei Beginn der Anfälle betrug 5,3 Monate, die mittlere Dauer der kindlichen Anfälle 5,7 Monate. Bei 96 % (50/52) aller Patienten wurden ASM eingesetzt. Insgesamt wurden 79 Behandlungen (definiert als jede Anwendung eines ASM bei einer Person) verschrieben. Neun verschiedene ASM wurden verwendet, wobei Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepin (OXC), Valproat (VPA) und Phenobarbital (PB) am häufigsten verabreicht wurden. Natriumkanalblocker wurden bei 22 Kindern eingesetzt und die Behandlung wurde bei allen (100 %) als „wirksam“ klassifiziert (> 50 % Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit im Vergleich zu der Anfallsfrequenz vor Behandlungsbeginn und 3 Monate danach). LEV wurde als signifikant weniger wirksam als OXC, CBZ, VPA und PB eingestuft. Die Anwendung von LEV führte bei 2/25 Behandlungen (8 %) zu einer Verschlechterung der Anfallsaktivität und war bei 10/25 der Behandlungen (40 %) ohne Effekt. LEV wurde signifikant häufiger ersetzt als andere ASM. Es wurden keine Therapie-relevanten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet. Die genetische Diagnose wirkte sich in 35 % der Fälle direkt auf künftige Behandlungsentscheidungen und die Beratung der Eltern aus.

Schlussfolgerungen: Diese retrospektive multizentrische Studie einer großen Kohorte von 52 Individuen mit *PRRT2*-assoziierter Säuglingsepilepsie führte zu relevanten, neuen Erkenntnissen: Die Therapie mit Natriumkanalblockern zeigte eine ausgezeichnete Wirksamkeit mit einem guten Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe. LEV, das häufig bei neonatalen und infantilen Epilepsien eingesetzt wird, war in Bezug auf die Anfallskontrolle weit weniger wirksam und die Behandlung der Kinder wurde häufig auf andere ASM umgestellt.

FV 11

DNA Methylation subclass *Receptor Tyrosine Kinase II (RTK II)* is predictive for seizure development in glioblastoma patients

R. Drexler¹, F.L. Ricklefs¹, K. Wollmann¹, A. Eckhardt², D. Heiland³, T. Sauvigny¹, M. Westphal¹, L. Dührsen¹, U. Schüller⁴

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland; ²Forschungsinstitut Kinderkrebszentrum, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Freiburg, Neurochirurgie, Freiburg i. Br., Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neuropathologie, Hamburg, Deutschland

Einleitung: Seizures can present at any time before or after the diagnosis of a glioma. Roughly, 25–30 % of glioblastoma (GBM) patients initially present with seizures, and an additional 30 % develop seizures during the

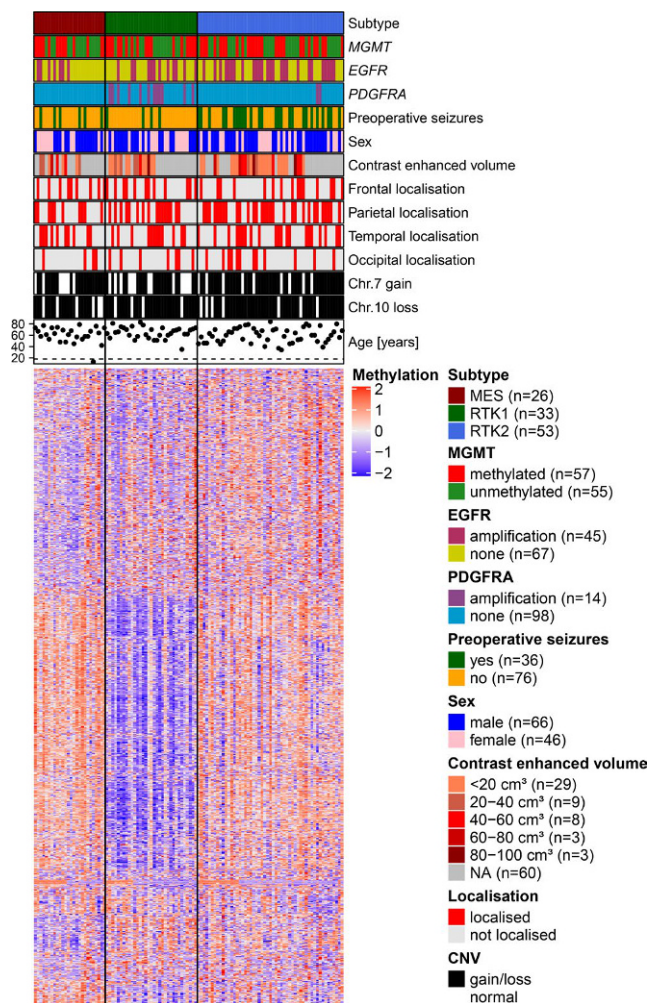


Fig. 1 | FV 11 ▲ Supervised methylation subclass based clustering of patients. Genomic alterations were inferred from genome-wide methylation data by 850K EPIC arrays

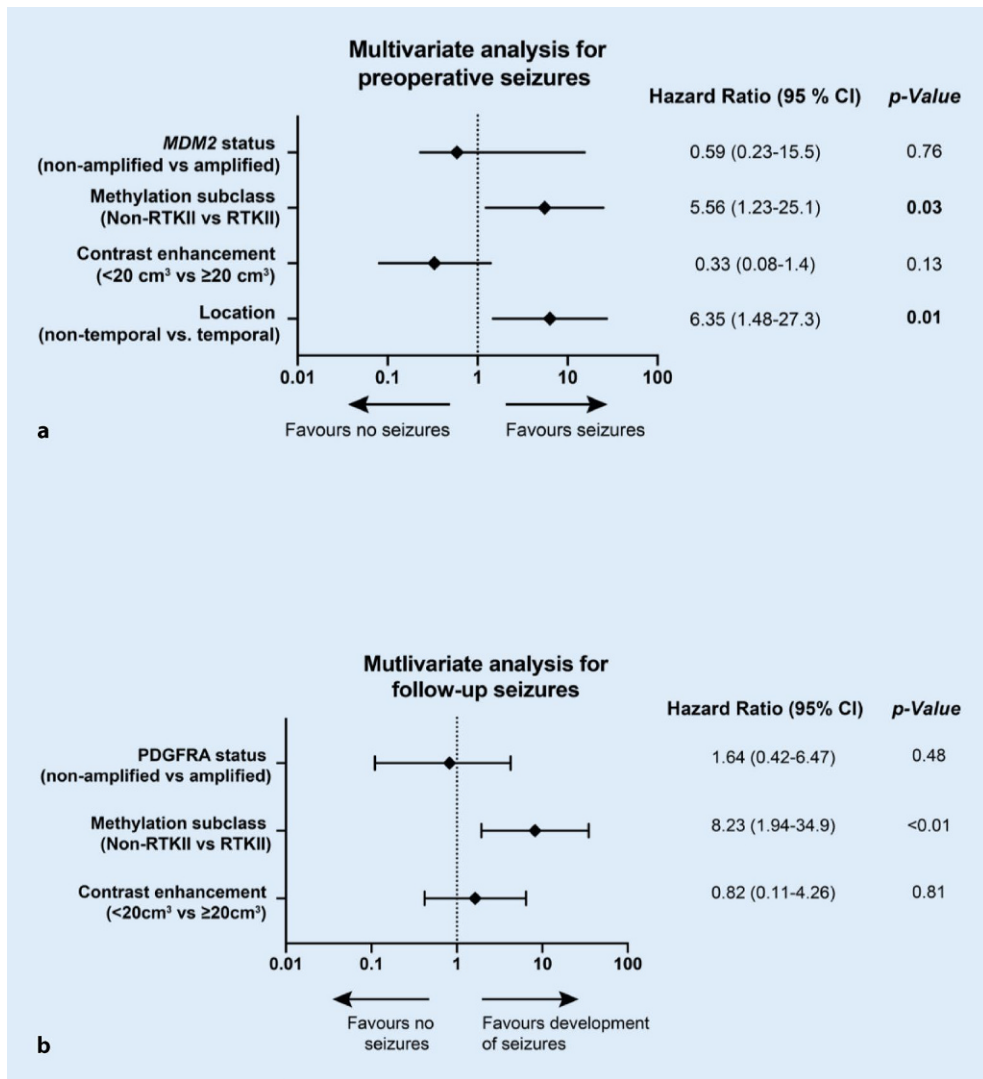


Fig. 2 | FV 11 ◀ Forest plot based on the results of the multivariate analysis for (a) preoperative and (b) follow-up seizures. Multivariate analysis revealed that the RTK II subclass was the only independent factor for the development of seizures during the course of the disease

course of the disease, thus affecting their quality of life and that of their peers. However, the general administration of antiepileptic medication is not recommended, mostly due to the inability of stratifying patients into low- and high-risk groups for the onset of seizures. Such therapy for all GBM patients is therefore not recommended in the updated SNO and EANO guideline. However, the identification of patients at high risk for seizure development is still highly desired.

Methoden: 112 patients, who underwent surgery for a GBM, were included. Genome-wide DNA methylation profiling was performed, before methylation subclasses and copy number changes inferred from methylation data were correlated with clinical characteristics. Independently, global gene expression was analyzed in GBM methylation subclasses from TCGA datasets ($n=68$).

Ergebnisse: Receptor tyrosine Kinase (RTK) II GBM showed a significantly higher incidence of seizures than RTK I and mesenchymal (MES) GBM ($p<0.01$). Accordingly, RNA expression datasets revealed an upregulation of genes involved in neurotransmitter synapses and vesicle transport in RTK II glioblastomas. In a multivariate analysis, temporal location ($p=0.01$, OR 6.35) and RTK II ($p=0.03$, OR 5.56) were most predictive for preoperative seizures. During postoperative follow-up, only RTK II remained significantly associated with the development of seizures ($p<0.01$, OR 8.23). Consequently, the need for antiepileptic medication and its increase due to treatment failure was highly associated with the RTK II methylation subclass ($p<0.01$).

Diskussion: Our study provides strong evidence that the RTKII methylation subclass is mainly associated with glioma associated seizures. Furthermore, it appears that the RTK II is the most important factor for the occurrence of a seizure during the clinical course of the disease and that 70% RTK II glioblastoma patients will experience a failure of their AED treatment. In conclusion, our study provides the basis for methylation-based stratification of glioblastoma patients into high and low risk groups for seizures. Patients with a RTKII glioblastoma are of high risk for the development of a seizure and might therefore benefit from AED treatment after diagnosis, which should be addressed in future clinical trials.

FV 12 Semiologisches Spektrum epileptischer Anfälle insulärer Genese

E. Martínez-Lizana, A. Brandt, A. Schulze-Bonhage

Uniklinikum Freiburg, Epileptologie, Freiburg i. Br., Deutschland

Einleitung: Epileptische Anfälle, die in der Insel generiert werden, können ein breites Spektrum von Symptomen zeigen, die z. T. auch in Anfällen des Temporallappens auftreten können. Die Fehldiagnose insulärer Epilepsie als Temporallappenepilepsie wurde als Ursache für einen Teil des Versagens von Temporallobektomien diskutiert. Die Identifikation der Insel als epileptogener Zone ist besonders komplex, da die Inselrinde in der Tiefe

des Gehirns liegt und wenig zugänglich für den Oberflächen-EEG ist. Daher war das Ziel dieser Arbeit, die ictalen Symptome zu identifizieren, die insuläre Epilepsien von mesiotemporalen Epilepsien unterscheiden können.

Material/Method: In der vorgelegten Studie wurden Patienten mit der Diagnose einer insulären Epilepsie retrospektiv analysiert. Die Diagnose wurde auf der Grundlage von potenziellen epileptogenen Läsionen im MRT oder dem elektrophysiologischen Nachweis eines insulären Anfallsursprungs gestellt. Die Anfallssemiologie von Patienten mit insulärer Epilepsie wurde hierfür mit *gematchten* Patienten mit einer mesiotemporalen Epilepsie verglichen.

Ergebnisse: 46 Patienten mit einer insulären Epilepsie und 46 gematchte Patienten mit einer mesiotemporalen Epilepsie wurden eingeschlossen. Als häufigstes ictale Phänomen traten bei Patienten mit insulärer Epilepsie motorische Symptome auf (80,4 % bei insulären vs. 52,2 % bei mesiotemporalen Patienten). Bei mesiotemporaler Anfallsgenerierung waren Tonisierungen, Kloni, versive Anfälle und sensible Symptome häufiger kontralateral zum Anfallsursprung, während sie bei insulären Epilepsien sowohl ipsilateral als auch kontralateral auftraten. Bei mesiotemporalen Fällen wurden häufiger ipsilaterale manuelle Automatismen nachgewiesen ($p=0,010$). Eine multivariante Analyse klassifizierte mittels 5 ictaler Merkmale (epigastrische Sensationen, Aphasie, ictale Sprache, Automatismen und hyperkinetische Phänomene) 78,3 % der insulären Epilepsiepatienten und 84,8 % der mesiotemporalen Epilepsiepatienten richtig (Chi-square = 53,79, $p < 0,0001$). Eine Subanalyse auf Grundlage der initialen ictalen Symptome zeigte, dass sensible Symptome signifikant häufiger in insulären Epilepsien auftreten ($p=0,010$), während in mesiotemporalen Epilepsien Automatismen signifikant häufiger sind ($p=0,06$). Zwei insuläre Symptomcluster wurden identifiziert: eines mit Angst, olfaktorischen, gustatorischen und auditorischen, sensorischen und sensiblen Symptomen, Déjà-vu-Erlebnissen, cephalen oder epigastrischen Sensationen, ictaler Sprache und hyperkinetischen Bewegungen, das andere Cluster mit Areagibilität, Automatismen, Aphasie, autonomen und fokalen motorischen Symptomen.

Diskussion: Die nachgewiesenen Unterscheidungsmerkmale sind relevant für eine korrekte diagnostische Einordnung sowie zur Lokalisation von Anfallsgeneratoren im Rahmen präoperativer Diagnostik und epilepsiechirurgischer Eingriffe.

FV 13

Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis

K. L. Makridis^{1,2,3}, C. Prager^{1,2}, D. A. Atalay^{1,2}, C. E. Elger^{1,2,4}, A. M. Kaindl^{1,2,3}

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Neurology, Berlin, Germany;

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Center for Chronically Sick Children, Berlin, Germany;

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Cell- and Neurobiology, Berlin, Germany;

⁴Beta Neurologie – Kompetenzzentrum für Epilepsie, Beta Klinik GmbH, Bonn, Germany

Introduction: Nearly one-third of all infants with epilepsy develop drug-resistant epilepsy. Although epilepsy surgery is a well-established therapy across all age groups, there is a reluctance to operate infants in the first six months of life due to the unique surgical and anesthesiologic difficulties in this age group.

Methods: We performed a meta-analysis and systematic review to assess the outcome and complication rate of epilepsy surgery in infants operated in the first six months of life. Statistical analysis was performed using the „metafor“ and „meta“ package with RStudio using a random effect model incorporating any heterogeneity between studies.

Results: 158 infants reported in 16 studies underwent epilepsy surgery in the first six months of life. Overall seizure freedom after surgery was 65.61 % [0.5785; 0.7261]. Hemispherotomy was the most frequent surgery type performed (62.03 %, 98/158), and this was associated with a higher seizure-freedom rate (71 %) compared with those who underwent focal surgery (58 %). Complications occurred in 30.21 % of patients, most prominently a hydrocephalus developed in 23 out of 136 cases (16.91 %).

In 21.51 % [0.1431; 0.3100] of 93 reported patients all anti-seizure medication (ASM) could be discontinued. Furthermore, 85.88 % [0.5150; 0.9721] of all patients took less ASM than preoperatively. In four studies reporting on cognitive development preoperatively 84.61 % (22/26) infants showed cognitive impairment (development quotient (DQ) <85). After surgery, there was a trend toward cognitive improvement with an average increase of 5.77 ±29.89 DQ points. Cognitive improvement was seen almost exclusively in seizure-free patients (+13.82 ±25.59 DQ points), while non-seizure free patients on average lost DQ points postoperatively (−9.44 ±32.92 DQ points) ($p=0.058$).

Discussion: We demonstrated that excellent seizure control can be achieved with epilepsy surgery in the first six months of life. In addition, ASM could be reduced or discontinued in a large proportion of patients postoperatively. The limited available data regarding cognitive outcome are promising, but also show that the primary goal should be to achieve seizure freedom. For this reason, as well as the more difficult surgical conditions, epilepsy surgery in the first six months of life should only be performed by specialized centers.

FV 14

Resection of piriform cortex predicts the long-term seizure outcome following selective amygdalo-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy

V. Borger¹, M. Bahna¹, M. Hamed¹, A. L. Potthoff¹, I. Ilic¹, A. Becker², F. Mormann³, R. Surges⁴, H. Vatter¹, M. Schneider¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Bonn, Germany;

²Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Germany; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Germany; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Germany

Background: Transylvian selective amygdalo-hippocampectomy (tsSAHE) is a valid surgical treatment option for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) with seizure freedom rates of about 70 %. In a recently published study, we showed that resection of at least 27 % of piriform cortex strongly correlated with seizure freedom one year following tsSAHE. However, the impact of piriform cortex resection on long-term seizure outcome is currently unknown. The aim of this study was to evaluate how the resection of piriform cortex impacts the long-term seizure outcome after tsSAHE in patients with mTLE.

Methods: Long-term follow-up (FU) was defined as at least two years postoperative. Between 2012 and 2017, 64 patients with mTLE who underwent tsSAHE at our center with a completed dataset for long-term FU were included in the analysis. The seizure outcome at the last available follow-up was assessed according to the International League against Epilepsy (ILAE). Patients were stratified according to favorable (ILAE class 1) and unfavorable (ILAE class 2–6) seizure outcome and resected proportions of hippocampus, amygdala and piriform cortex were volumetrically assessed.

Results: In the whole cohort, the mean follow-up duration was 3.75 years (y) with the range of 2–9y. Patients with favorable long-term seizure outcome available on the last FU revealed a significantly larger proportion of resected piriform cortex compared to patients with unfavorable seizure outcome (mean resected proportion was 42 % versus (vs.) 22 %, $p=0.0011$). Resected proportions of hippocampus and amygdala did not significantly differ for these groups. Among those patients with at least 27 % resected proportion of piriform cortex, there were significantly more patients with seizure freedom at the last FU compared to the patients with less than 27 % resected proportion of piriform cortex (83 % vs. 39 %, $p=0.0007$).

Conclusions: Our results show a strong impact of resected proportion of piriform cortex on long-term seizure outcome following tsSAHE in mTLE. Therefore, we suggest constituting the piriform cortex as a key target volume to achieve long-term seizure freedom following tsSAHE.

FV 15

Modulatorische Effekte von Midazolam auf Hochfrequenzoszillationen in epileptischen und nicht-epileptischen humanen Amygdalae and Hippocampi

J. M. Hebel¹, M. Lanz², T. Malina², S. R. G. Stodieck², M. Le Van Quyen³

¹Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Epilepsie-Zentrum Hamburg, Ev. Krankenhaus Alsterdorf, Neurologie und Epileptologie, Hamburg, Deutschland; ³Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, Frankreich

Fragestellung: Interiktale Hochfrequenzoszillationen (HFOs) – meist unterteilt in ripples (80–250 Hz) und fast ripples (250–500 Hz, FR) – gelten als Biomarker für epileptogene Prozesse. Jedoch stellt die Unterscheidung physiologischer HFOs, die eine zentrale Rolle in der Gedächtniskonsolidierung zu spielen scheinen, von pathologischen HFOs von, weiterhin ein große Herausforderung dar. In dieser Studie wurden die modulatorischen Eigenschaften auf HFOs von Midazolam (MDZ), einem GABAA-Rezeptor-Agonist, der unter anderem zur Behandlung des status epilepticus verwendet wird untersucht.

Methoden: Dreizehn Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie, die während des prächirurgischen Monitorings MDZ zur Anfallsunterbrechung erhalten hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Intra-kranielle EEG-Daten von Elektrodenkontakten in Strukturen des mesialen Temporallappens wurden ausgewertet. HFO-Eigenschaften, d. h. Rate, Oszillationsfrequenz, Dauer und Amplitude, wurden analysiert und vor bzw. nach Anfällen mit MDZ-Applikation verglichen. Zudem wurden Daten von Elektrodenkontakten innerhalb und außerhalb der individuellen Anfallsursprungszone verglichen. Kontrollanfälle mit spontanem Anfallsende wurden analog ausgewertet.

Ergebnisse: MDZ unterdrückt deutlich alle HFOs (Ripples und FR), wobei die Reduktion von Ripples in der Anfallsursprungszone im Vergleich zu Kontakten außerhalb signifikant weniger ausgeprägt war. Insbesondere in hippocampalen Kontakten war zudem die Rate von FR weniger betroffen. In ein paar Fällen zeigte sich sogar eine deutliche Steigerung der FR-Rate nach MDZ-Applikation.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen erstmalig eine signifikante HFO-Modulation in Strukturen des mesialen Temporallappens nach sedierenden Dosierungen von MDZ. Dies hat eine Bedeutung bei der Identifizierung der Funktionsstörung der GABA-vermittelten Hemmung in epileptogenen Arealen. Zudem, beachtet man die ihnen zugesprochene Rolle in der Gedächtniskonsolidierung, mag die dokumentierte HFO-Suppression den bekannten amnestischen Eigenschaften von MDZ zugrunde liegen.

Freie Vorträge III

FV 16

Über die Kombination von elektrophysiologischen und morphologischen Phänotypen in Patienten mit Genetisch Generalisierter Epilepsie und deren gesunden Geschwistern

C. Stier^{1,2}, M. Loose¹, R. Kotikalapudi^{1,2,3}, A. Elshahabi^{2,4}, Y. Li Hegner², J. Marquetand^{2,5}, C. Braun^{2,6,7}, H. Lerche², N. K. Focke^{1,2}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neurologie und Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ³Universität Bern, Institut für Psychologie, Bern, Deutschland; ⁴Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neuronale Dynamik und Magnetencephalographie, Tübingen, Deutschland; ⁵Universität Tübingen, MEG-Center, Tübingen, Deutschland; ⁶Universität Trento, Zentrum für Mind/Brain Sciences, Rovereto, Deutschland

Fragestellung: Die genetisch generalisierte Epilepsie (GGE) ist durch eine abweichende neuronale Dynamik und subtilen strukturellen Verände-

rungen gekennzeichnet. Wir haben untersucht, ob eine Kombination aus magnetischen und elektrischen neuronalen Signalen und der kortikalen Dicke ergänzende Informationen über die Netzwerkpathologie bei GGE liefern würde. Wir untersuchten auch, ob diese bildgebenden Phänotypen bei gesunden Geschwistern der Patienten vorhanden waren, um einen genetischen Einfluss zu prüfen.

Methoden: In dieser prospektiven Querschnittsstudie analysierten wir Ruhezustandsdaten von 23 Patienten mit GGE, 18 gesunden Geschwister der Patienten, und 35 Kontrollen, die mittels Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetoenzephalographie (MEG) erhoben wurden. Wir berechneten die Amplitudenstärke (power) und phasen-basierte Konnektivität (imaginary part of coherency) in sechs klassischen Frequenzbändern (1–40 Hz) auf kortikaler Oberfläche (5 min Datenlänge). Kortikale Dicke der Individuen wurde mittels T1-gewichteten MR-Kontrasten (3 T) ermittelt. Statistische Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe von Permutationsanalysen linearer Modelle für jede Modalität separat und gemeinsam für alle Modalitäten unter Verwendung einer nichtparametrischen Kombinationsfunktion bewertet.

Ergebnisse: Patienten mit einer GGE wiesen in allen Frequenzbändern eine höhere Ruhezustandsaktivität auf als Kontrollpersonen, wobei der Fokus im MEG eher in posterioren Regionen lag im Vergleich zum EEG. Die Konnektivität war ebenfalls erhöht, insbesondere in fronto-temporalen und zentralen Regionen in Theta- (am stärksten in EEG) und niedrigen Beta-Frequenzen (am stärksten im MEG), was in der kombinierten Analyse besonders hervortrat. Konnektivitätsunterschiede in höheren Frequenzen waren im EEG schwächer, was möglicherweise auf Medikamenteneffekte zurückzuführen ist. Die Einbeziehung der kortikalen Dicke in der kombinierten Analyse verstärkte die Gruppenunterschiede in der Aktivität und Konnektivität. Die funktionellen und strukturellen Befunde gesunder Geschwister waren intermediär, das heißt, sie lagen statistisch gesehen zwischen dem Niveau der Patienten und der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: EEG wies bei GGE eine erhöhte Konnektivität und Power nach, ähnlich wie das MEG, allerdings mit unterschiedlicher spektraler Empfindlichkeit, was die Bedeutung der Theta- und Beta-Oszillationen bei GGE hervorhob. Die Verringerung der kortikalen Dicke bei GGE entsprach den Mustern der funktionellen Bildgebung. Unser multimodaler Ansatz erweitert das Verständnis des Ruhezustands bei GGE und weist auf genetische Grundlagen der untersuchten Bildgebungsmarker hin, was neue Einblicke in die Ursachen und Folgen der Epilepsie ermöglicht.

FV 17

Connectome-based disentangling of insular epilepsy networks from stereoelectroencephalographic (SEEG) leads

K. Machetanz¹, T.V. Wuttke¹, S. Ethofer¹, R. Helfrich², J. Kegeles², S. Lauxmann², M. Alber³, S. Rona¹, M. Tatagiba¹, H. Lerche², J. Honegger¹, G. Naros¹

¹Universitätsklinik Tübingen, Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie, Tübingen, Germany; ²Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Tübingen, Germany; ³Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für pädiatrische Neurologie, Tübingen, Germany

Background: As the connectivity matrix of the human insula is complex, insular epilepsy presents a very heterogeneous semiology. While stereoelectroencephalography (SEEG) helps to delineate the insular seizure onset zone (SOZ), the relationship between the seizure propagation pattern and the corresponding semiology remains obscure. Based on the recent advances in connectome-based evaluation of functional motor networks in movement disorders (i.e., Parkinson's), we aimed to disentangle the cortical epilepsy network from the insular SOZ and to correlate the propagation pattern to the clinical presentation.

Methods: This retrospective study enrolled a total of 57 insular SEEG electrodes in 19 patients. After spatial normalization of the patients' postoperative MRI scans and delineation of the SEEG electrodes, connectome-based analyses of functional and structural networks originating from contacts depicting epilepsy-related SEEG activity was performed using

the Lead-DBS software. The resulting epilepsy networks were correlated to the corresponding semiology.

Results: Epilepsy-related activity was depicted in 28/57 (49 %) of insular SEEG leads. 10/28 (36 %) electrodes were located in the anterior insula, while 12/28 (43 %) and 6/28 (21 %) were implanted in the middle or posterior insula, respectively. Structural and functional connectomic analyses indicated distinct connectivity matrices for different epileptic semiologies (i. e., sensory, somatosensible/motoric). In seizures with somatosensible/motoric signs, SOZ projected to the somatosensory cortex. In contrast, sensory symptoms were linked to temporal areas.

Conclusion: The semiology of insular epilepsy is mirrored in the functional and structural connectivity of the insular SOZ. Combining SEEG and connectomic analyses could provide additional information about seizure propagation within the epilepsy network and might enable new treatment options in future.

FV 18

Neuromorphologische Veränderungen als Hinweise für eine Hirnentwicklungsstörung bei Individuen mit 22q11.2 Deletionssyndrom

E. Neuhaus^{1,2,3}, E. Hattingen¹, S. Breuer¹, E. Steidl¹, N. Polomac¹, F. Rosenow^{2,3}, T. Rüber^{2,3,4}, E. Herrmann⁵, C. Ecker^{6,7}, L. Kushan⁸, A. Lin⁸, A. Vajdi⁸, C. E. Bearden^{8,9}, A. Jurcoane¹⁰

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt a. M., Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Frankfurt a. M., Deutschland; ³Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Frankfurt a. M., Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁷King's College, Department of Forensic and Neurodevelopmental Sciences; Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, Vereinigtes Königreich; ⁸University of California-Los Angeles, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Los Angeles, CA, Vereinigte Staaten; ⁹University of California-Los Angeles, Department of Psychology, Los Angeles, CA, Vereinigte Staaten; ¹⁰Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt a. M., Deutschland

Einleitung: MR-Bildgebungsstudien und neuropathologische Befunde bei Personen mit 22q11.2-Deletionssyndrom (22q11.2DS), dem häufigsten Mikrodeletionssyndrom, lassen auf eine anomale frühe Gehirnentwicklung schließen^{1,2}. Rezazadeh et al. haben in einer kleinen Kohorte (n=29) von Individuen mit 22q11.2DS ein gehäuftes Auftreten von periventrikulären nodulären Heterotopien (PNH) beschrieben und die Hypothese aufgestellt, dass es sich hierbei um bei ihrer Wanderung gestoppte Arc-Zellen handeln könnte². In dieser Studie wurden morphologische Veränderungen des Gehirns bei Personen mit 22q11.2DS mit einem besonderen Fokus auf die Detektion von Heterotopien untersucht³.

Methoden: Ein Datensatz mit MRT-Aufnahmen (3D T1, T2*) von 75 Individuen mit genetisch gesichertem 22q11.2DS (27 w; 15,5±7,4 Jahre) und 53 gesunden Kontrollen (24 w; 12,6±4,7 Jahre) wurde von drei Neuroradiolog*innen auf das Vorliegen von PNH und anderen morphologischen Auffälligkeiten untersucht.

Ergebnisse: Bei 10 der Individuen mit 22q11.2DS konnten PNH gefunden werden (Abb. 1). Zudem konnten bei 29 Individuen Heterotopien in der weißen Substanz mit einer Betonung frontal beobachtet werden. Weitere Auffälligkeiten waren ein Cavum septi pellucidi und/oder Vergae bei 20 Individuen, periventrikuläre Zysten bei 10 und eine rechtsseitige Polymikrogyrie im Bereich der Sylvischen Fissur bei 3 Individuen. Die gesunden Kontrollen wiesen keine dieser Veränderungen auf.

Diskussion: Bei 33 der Individuen mit 22q11.2DS konnten wir Heterotopien periventrikulär oder in der weißen Substanz finden, deren Auftreten und Lokalisation die Hypothese der unterbrochenen Arc-Zellwanderung²

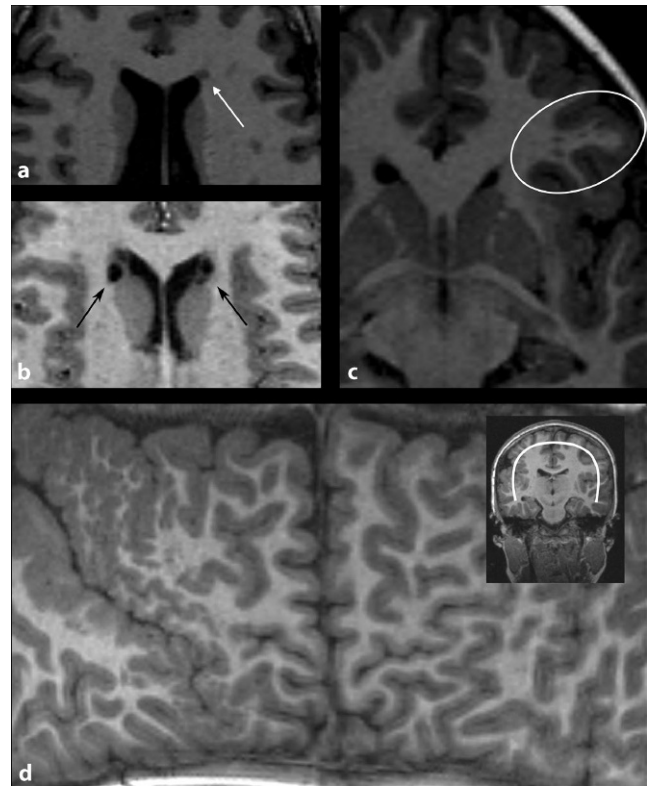


Abb. 1 | FV 18 ▲ Repräsentative Beispiele von morphologischen Veränderungen bei Personen mit dem 22q11.2DS: (a) PNH links angrenzend an das Seitenventrikelvorderhorn, (b) bilaterale periventrikuläre Zysten angrenzend an die Seitenventrikelvorderhörner, (c) Heterotopien in der weißen Substanz links frontal und (d) Mercatorprojektion einer rechts sylvischen Polymikrogyrie

bekräftigen. Sowohl das Vorliegen von PNH im Allgemeinen, als auch das 22q11.2DS werden mit epileptischen Anfällen in Verbindung gebracht. In der Studie von Rezazadeh et al.² hatten 6/7 Personen mit 22q11.2DS mit PNH eine Anfallsanamnese, was darauf hindeutet, dass Anfälle die Folge der PNH sein könnten. Leider waren die Informationen zur Epilepsiediagnose in unserer Kohorte unzureichend. Zusammengenommen geben unsere Befunde Hinweise auf die durch das 22q11.2-Deletionssyndrom verursachte Hirnentwicklungsstörung.

Literatur

1. Schmitt JE et al (2014) Incidental radiologic findings in the 22q11.2 deletion syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*
2. Rezazadeh A et al (2018) Periventricular nodular heterotopia in 22q11.2 deletion and frontal lobe migration. *Ann Clin Transl Neurol*
3. Neuhaus E et al (2021) Heterotopia in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Ajnr Am J Neuroradiol*

FV 19

Netzwerk-Pathologie struktureller Epilepsien nach Schlaganfall

A. Stockert¹, M. Wawrzyniak¹, C. Stephan¹, K.T. Hoffmann², J. Claßen¹, D. Saur¹

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig AöR, Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Bekannte Risikofaktoren einer Epilepsie nach Schlaganfall (Poststroke-Epilepsie, PSE) sind neben Schlaganfallschwere/-ätiologie, eine kortikale Beteiligung und Läsionen im Versorgungsgebiet der A. cerebri media [1].

Fragestellung: Sind unterschiedliche Läsionsorte und mit der Läsion assoziierte Netzwerke einen zusätzlicher Biomarker für die Entwicklung einer PSE?

Methode: Retrospektive, zensierte Ereignisdatenanalyse mittels ICD-10 basierter Identifizierung von Patienten mit erstmaligem Hirninfarkt/Blutung zwischen 01/2012–12/2013. Erfassen der Entwicklung einer PSE von 01/2012–12/2018 basierend auf im Verlauf dokumentierter ICD-10 Diagnose (G40.2) und Fragebogen zur Detektion epileptischer Anfälle. 1. Cox-Regressionsanalysen zur Identifizierung klinisch-demographischer Faktoren, die mit der Entstehung einer PSE assoziiert sind. 2. Läsionskartierung anhand klinischer Routine-Bildgebung, Überprüfung von Assoziationen zwischen PSE und Läsionslokalisierung mittels voxel-weisem Läsions-Symptom Mapping. 3. Läsionsnetzwerk-Symptom-Mapping [2] basierend auf Resting-State-MRT Daten gesunder Probanden (Human-Connectome-Project) zur Identifizierung von Unterschieden funktioneller Netzwerke mit denen individuelle Läsionen physiologisch assoziiert sind.

Ergebnis: Bis 12/2018 entwickelten 44 Patienten (\bar{x} =65,6 Jahre) eine PSE. 156 Patienten entwickelten keine Epilepsie (\bar{x} =67,9). 1. Schlaganfall-schwere (NIHSS>10), Läsionsgröße und epileptische Frühfälle waren Risikofaktoren für eine PSE ($p < 0,01$). 2. Nach Adjustierung für Läsionsgröße kein Nachweis einer Assoziation zwischen PSE und Läsionslokalisierung. 3. Läsionen von Patienten mit PSE zeigen eine signifikant höhere normative Läsionsnetzwerk-Konnektivität ($p(\text{FWE}) < 0,05$, voxel-level) zu Regionen des sensomotorischen Netzwerkes als Läsionen von Patienten ohne PSE. Zusätzlich bei Patienten mit PSE geringere Netzwerkkonnektivität zum bilateralen medialen Thalamus und limbischen Regionen (Brodmann Areas 25, 30, 35).

Schlussfolgerung: Läsionen die mit sensomotorischen Netzwerken assoziiert sind wirken sich ungünstig auf die Entstehung einer Epilepsie aus. Dem zugrunde liegen könnte eine kompensatorische Änderung der Netzwerkkonnektivität die eine schnelle Propagation von Information und eine hohe Synchronisierbarkeit begünstigt, welche sowohl physiologisch mit der Schlaganfallerholung [3] als auch pathophysiologisch mit der Entstehung von Epilepsien [4] assoziiert ist. Eine günstige Netzwerktopologie betrifft den medialen Thalamus und limbische Netzwerke. Diesbezüglich könnte die Rolle des Thalamus bei der Entwicklung und Hemmung epileptischer Anfälle von Bedeutung sein [5].

Literatur

1. Galovic M et al (2018) *Lancet Neurol* 17(2):143–152
2. Wawrzyniak M et al (2018) *Neuroimage* 166:317–324
3. van Meer MP et al (2012) *J Neurosci* 32(13):4495–4507
4. Ponten SC et al (2007) *Clin Neurophysiol* 118(4):918–927
5. Kahane P, Depaulis A (2010) *Curr Opin Neurol* 23(2):177–182

FV 20

Correlation of histopathology with MRI diagnoses in drug resistant focal epilepsy: The impact of imaging evaluation at an epilepsy center

L. Mann, F. Rosenow, A. Strzelczyk, E. Hattingen, P. Harter, C. Mann

Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Neurologie, Frankfurt a. M., Germany

Introduction: Epilepsy surgery is an established treatment of drug resistant focal epilepsy (DRFE) resulting in seizure freedom in about 50 % of patients, reduced mortality, improved quality of life and social participation. The correct identification of an epileptogenic lesion (EL) by MRI is challenging but is highly relevant as it improves the likelihood to be referred for presurgical diagnosis. The etiology of the epileptogenic lesion is directly related to indication and outcome of surgical intervention. Therefore, it is of great importance to identify EL and their etiology correctly presurgically.

Methods: The final histopathological diagnoses of all patients with DRFE undergoing epilepsy surgery at our center between 2015 and 2021 were compared with MRI diagnoses given before consulting our epilepsy center

and after presurgical diagnosis at our epilepsy center including MRI evaluation by epilepsy expert neuroradiologists. Additionally we analyzed the outcome of different subgroups.

Results: A total of 137 patients were included. The discordance rate between histopathology and MRI diagnoses was reduced from 63 % in non-expert MRI evaluation (NEMRI) to 25 % in epilepsy center MRI evaluation (ECMRI). The MRI-negative rate was reduced from 32.4 % in NEMRI to 2.5 % in ECMRI. The differentiation of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors (DNET) and Gangliogliomas (GG) as well as the identification of Focal Cortical Dysplasia (FCD) was most challenging for both subgroups. While 67.7 % of patients with negative NEMRI were rendered seizure free (Engel IA) postoperatively, none of the patients with negative ECMRI achieved an Engel IA outcome. Mean duration of epilepsy until surgical intervention was 13.6 years in patients with initial negative NEMRI and 9.4 years in patients with a recognized lesion in NEMRI.

Conclusion: This study provides evidence, that in patients with DRFE—especially with initial MRI-negative findings—an early consultation of an epilepsy center including MRI evaluation by epilepsy expert neuroradiologists is important to identify candidates for epilepsy surgery. Patients with DRFE that remain MRI-negative after initial NEMRI should be referred to an epilepsy center for presurgical diagnosis. Nonreferral based on NEMRI negativity may be harmful for such patients and delays surgical intervention. On the other hand, ECMRI-negative patients do have a reduced chance to become seizure free after epilepsy surgery. Further improvements of MRI-technique and evaluation are needed and should be directed towards a better discrimination of different LEAT types and improvement in FCD sensitivity.

FV 21

Das Urmeter der automatisierten Läsionsdetektion? – Veröffentlichung und Kuratierung des Bonner FCD-Datensatzes

F. Schuch¹, M. Schmitz¹, L. Walger¹, B. David¹, A. Harms¹, L. Fischbach¹, F. Schulte¹, T. Bauer¹, M. Schidlowski¹, J. Taube¹, J. Reiter¹, F. Bitzer¹, R. von Wrede¹, A. Rácz¹, T. Baumgartner¹, V. Borger², H. Vatter², B. Weber³, A. Radbruch⁴, C. E. Elger¹, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinik Bonn, Klinik für Neurochirurgie, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinik Bonn, Institute for Experimental Epileptology and Cognition Research, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinik Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Einleitung: Künstliche Intelligenz (KI) setzt in der experimentellen medizinischen Bildgebung neue Maßstäbe bei der automatisierten Erkennung und Segmentierung von Läsionen. In der Epilepsie-Bildgebung ist die Lokalisierung fokaler corticaler Dysplasien (FCDs) aus drei Gründen der erste Ansatzpunkt für KI: 1. FCDs sind eine der häufigsten Ursachen einer therapie-refraktären fokalen Epilepsie. 2. FCDs können mit einer hohen Erfolgsquote durch Resektion des dysplastischen Kortex behandelt werden. 3. FCDs sind trotz zeitaufwändiger konventioneller radiologischer Diagnostik oft nicht nachweisbar. Im letzten Jahrzehnt sind viele Ansätze zur automatisierten Läsionsdetektion veröffentlicht worden, die aber mit Ausnahme der MAP (Huppertz et al., 2005) nicht die Translation von „bit to bedside“ geschafft haben. Dies liegt u. a. an der fehlenden Vergleichbarkeit bestehender Ansätze und der Problematik einer externen Validierung („out-of-sample generalizability“) aufgrund des schwierigen Zugangs zu extramuralen Datensätzen. Diese Probleme möchten wir mit der Veröffentlichung von Original-MRT-Bildern Bonner FCD-Patienten:innen und von Kontrollprobanden:innen angehen.

Methoden: Wir haben alle Patienten:innen erfasst, die von 2006 bis 2021 in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn wegen einer histologisch verifizierten FCD Typ II oder einer radiologisch definierten FCD Typ II behandelt wurden. Diese Patienten wurden telefonisch kontaktiert und über die Studie mit Veröffentlichung von MRT-Daten in Verbindung mit ausgewählten klinischen Merkmalen informiert und wurden gebeten, Ihr Einverständnis schriftlich zu dokumentieren.

ren. Alle Patienten:innen, die schriftlich ihr Einverständnis gaben und zum Zeitpunkt der Zusage über 18 Jahre alt waren, wurden eingeschlossen. Parallel dazu wurde ein MRT-Datensatz gesunder Kontrollpersonen erfasst. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission und dem zuständigen Datenschutzbeauftragten mit einem positiven Votum versehen.

Ergebnisse: Es erklärten sich 88 Patient:innen (Mittelwert des Alters: 29 Jahre, 36 Frauen) und 80 Kontrollprobanden:innen (Mittelwert des Alters: 32 Jahre, 44 Frauen) damit einverstanden, dass ihre MRT-Daten (1 × 1 × 1 mm MPRAGE T1 und 0,8 × 0,8 × 0,8 mm FLAIR) und persönliche Merkmale wie Geschlecht, Altersgruppe und Ergebnis der histologischen Untersuchung (bei Patient:innen, falls operiert) anonymisiert veröffentlicht werden. Dafür wurde das Viszerokranium der Bilder geschwärzt (sog. *defacing*). Von den 88 Patient:innen unterzogen sich 52 einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Nach der Palmini-Klassifikation (Palmini et al., 2004) wurden 36 Patient:innen als FCD II B und 16 Patient:innen als FCD II A eingestuft.

Schlussfolgerungen: Es ist die Hoffnung der Autoren:innen, dass der veröffentlichte Datensatz die Vergleichbarkeit bestehender Ansätze zur automatisierten Läsionsdetektion, bzw. deren externe Validierung erlaubt und so deren Translation in die Klinik fördert.

FV 22

Erfahrungen erwachsener Epilepsiepatienten mit den Covid-19-Impfungen und der Covid-19-Infektion – eine Interimsanalyse von 48 infizierten und 456 vollständig geimpften Patienten

B. J. Steinhoff^{1,2}, T. Intravooth¹

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ²Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg i. Br., Deutschland

Fragestellung: Nach Ausbruch der Covid-19-Pandemie wurden in Europa vier Impfstoffe zugelassen, die mRNA-Impfstoffe von Moderna und Pfizer/BioNTech sowie die viralen Vektorvakzine von Astra Zeneca sowie von Johnson und Johnson. Frühzeitig und bis heute andauernd besteht bei Epilepsiepatienten Unsicherheit darüber, ob die Impfungen einen negativen Einfluss auf den Epilepsieverlauf nehmen und ein höheres Impfrisiko als in der Bevölkerung bedingen. Diese Fragen wurden bei eigenen Ambulanzpatienten untersucht. Als Kontrolle dienten mit Covid-19 infizierte Patienten.

Methoden: Vom 16.07.2020 bis zum 20.07.2021 wurden alle persönlichen Ambulanzpatienten konsekutiv erfasst und befragt, ob sie wesentlich mit dem Covid-19-Virus infiziert waren bzw. ob sie einer Impfung unterzogen wurden. Im positiven Fall erfolgten jeweils Zusatzfragen zur Verträglichkeit und zum Einfluss auf den Epilepsieverlauf. Hier präsentieren wir eine Interimsanalyse vom Stichtag 12.11.2021.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse überblickten wir eine Kohorte von 1152 Patienten (48 % Männer, mittleres Alter 42,7 Jahre, Streubreite 17–89 Jahre). Fokale und strukturelle Epilepsien überwogen (69 %, 41 %). Eine kognitive Beeinträchtigung wiesen 20 % auf.

48 Patienten hatten sich gesichert mit dem Covid-19-Virus infiziert (4,2 %). Von diesen waren 34 (71 %) symptomatisch. 3 Patienten hatten schwere Verläufe, ein Patient verstarb. Die häufigsten Symptome waren Müdigkeit/Erschöpfung (48 %), gefolgt von Anosmie (24 %), Ageusie und grippeähnlichen Symptomen (je 18 %). Im Median betrug die Dauer der Symptomatik 3 Wochen (1–28 Wochen). Bei 2 Patienten bestehen eine Anosmie bzw. eine Ataxie weiterhin. Eine eindeutig verschlechterte Anfallsituation bestand bei 3 Patienten (6,3 %).

Vollständig geimpft waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 456 Patienten. Der Großteil (73 %) wurde zweimal mit dem Impfstoff von Pfizer/BioNTech geimpft. Impfreaktionen wurden von 101 Patienten (22 %) berichtet. Die höchste prozentuale Häufigkeit von Impfreaktionen bestand bei der Kreuzimmunisierung mit den Impfstoffen von Astra Zeneca und BioNTech (54 %), die niedrigste (14 %) bei zweimaliger Impfung mit dem Impfstoff von BioNTech. Die Impfreaktionen waren temporär. Die häufigsten

Symptome waren Müdigkeit/Erschöpfung (9,4 %), grippeähnliche Symptome (6,6 %) und Kopfschmerzen (3,5 %). Eine eindeutig verschlechterte und zeitlich korrelierende Anfallsituation bestand in 8 Fällen (Impfstoffe: BioNTech *n* = 6, Moderna *n* = 2). Dies entspricht einer Inzidenz von 1,8 %. Im Vergleich zu den infizierten Patienten war dies statistisch signifikant seltener.

Schlussfolgerung: Die derzeit zugelassenen und eingesetzten Impfstoffe führen bei Epilepsiepatienten nicht zu bedenklichen Impfreaktionen. Anfallsaggravationen kamen in 1,8 % der Fälle und damit signifikant seltener als bei Patienten vor, die sich mit dem Covid-19-Virus infiziert hatten. Die Impfungen können aufgrund unserer Ergebnisse impfstoffunabhängig empfohlen werden.

FV 23

Das Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle (PROSA-Register) – Vorläufige Ergebnisse

J. Herzig-Nichtweiß¹, F. Salih¹, S. Berning², M. Malter³, J. Pelz⁴, P. Lochner⁵, M. Wittstock⁶, A. Günther⁷, A. Alonso⁸, H. Fuhrer⁹, S. Schönenberger¹⁰, M. Petersen², F. Kohle³, A. Müller⁴, A. Gawlitza⁵, W. Gubarev⁶, M. Holtkamp¹, B. Vorderwülbecke¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; ³Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg a. d. Saar, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg i. Br., Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Fragestellung: Nach bisheriger Evidenz ist nach einem akut-symptomatischen epileptischen Anfall das Risiko unprovoked Rezidivanfälle in den folgenden 10 Jahren kleiner als 20 %. Daher empfehlen aktuelle Leitlinien keine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe. In den zugrundeliegenden Studien wurde allerdings nicht für die Einnahme einer Anfallsprophylaxe kontrolliert, und das tatsächliche Rezidivrisiko leitliniengerecht unbehandelter akut-symptomatischer Anfälle ist unklar. Wir hypothesierten, dass das 12-Monats-Risiko eines unprovoked Anfallsrezidivs nach akut-symptomatischem Erstanfall struktureller Ätiologie nicht höher als 25 % ist.

Methoden: Das PROSA-Register ist eine prospektive, einarmige, offene Beobachtungsstudie. In 10 Studienzentren des IGNITE!-Forschungsnetzwerks (Initiative of German Neuro-Intensive Trial Engagement) der DGNI wurden Patient:innen von >18 Jahren mit akut-symptomatischem Erstanfall eingeschlossen, sofern kein Status epilepticus vorlag. Teilnehmer:innen werden über 12 Monate telefonisch nachverfolgt; primärer Endpunkt ist das Auftreten eines unprovoked Anfallsrezidivs. Die Studie wurde prospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (ID: DRKS00017811).

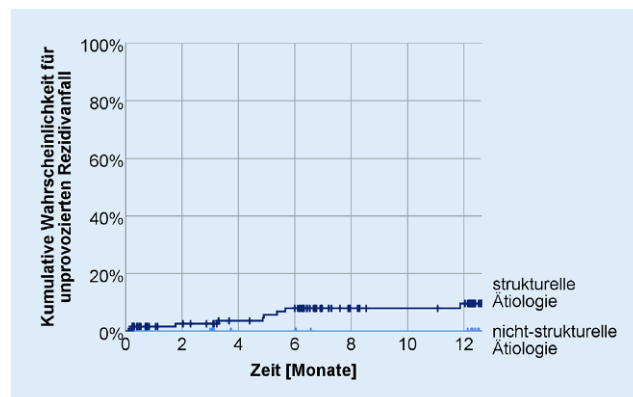


Abb. 1 | FV 23 ▲

Ergebnisse: Die Rekrutierung ist abgeschlossen: Von September 2019 bis Juli 2021 wurden 133 Personen eingeschlossen, davon 115 mit akut-symptomatischem Erstanfall struktureller Ätiologie. Bis April 2022 werden ca. 90 % der Studienteilnehmer:innen abschließend nachverfolgt sein. Nach aktuellem Stand (November 2021) liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für unprovokierte Anfallsrezidive nach 12 Monaten für strukturelle Ätiologien bei ca. 11 %. Eine medikamentöse Anfallsprophylaxe reduziert das Risiko für Anfallsrezidive offenbar nicht.

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse bestätigen die Studienhypothese, dass akut-symptomatische epileptische Anfälle mit einem niedrigen Risiko späterer unprovokierter Rezidivanfälle einhergehen. Eine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe ist daher nicht notwendig.

FV 24

Toward understanding functional diversity of ion channel mutations: Different nanostructure of presynaptic active zones of phasic and tonic neuromuscular nerve endings in *Drosophila melanogaster*

A. Mrestani^{1,2,3}, M. M. Paul^{2,4}, T. Langenhan³, J. Claßen¹, M. Heckmann²

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Germany; ²Universität Würzburg, Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Physiologie – Schwerpunkt Neurophysiologie, Würzburg, Germany; ³Universität Leipzig, Rudolph-Schönheimer-Institut für Biochemie, Lehrstuhl Allgemeine Biochemie, Leipzig, Germany; ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Würzburg, Germany

The P/Q-type voltage-gated calcium channels CaV2.1 in humans are encoded by the *CACNA1A* gene. The remarkable variability of neurological phenotypes induced by mutations in this gene is further enhanced by the fact that some, but not all phenotypes are associated with epileptic seizures. While some of these may be secondary to brain edema, the pathophysiology of others may lie in neuronal hyperexcitability. We hypothesize that under these circumstances part of the mutation-derived variance of CaV2.1 channel activation could originate from the nanotopology of presynaptic active zones, which strongly influence the discharge of neurotransmitter laden synaptic vesicles. To examine whether this idea can be tested experimentally, we here asked whether functional dichotomy of *Drosophila melanogaster* neuromuscular nerve terminals corresponds to nanostructural differences of calcium channels. We used *direct* stochastic optical reconstruction microscopy (*dSTORM*) in combination with hierarchical density-based spatial clustering of applications with noise (HDBSCAN) to investigate differences in the arrangement of Cacophony, the *Drosophila* homologue of voltage-gated P/Q-type calcium channels, between presynaptic active zones of phasic and tonic terminals. Our preliminary findings show that presynaptic active zones from phasic terminals exhibited more and smaller channel clusters with a higher molecular density compared to tonic nerve endings. These findings suggest that investigating differential nanostructural details of neuronal synapses is a feasible approach, promising to reveal potentially important information on the functional heterogeneity of *CACNA1A* gene mutations. If successful, elucidating the nanostructural consequences of different *CACNA1A* mutations could improve our understanding of the molecular pathophysiology of associated epilepsy, and inspire new therapeutic approaches that target molecular interactions at presynaptic active zones.

Poster

Poster: (Funktionelle) Bildgebung

P 01

Uni- versus bilaterale temporo-apikale Enzephalozelen bei Temporallappenepilepsie – Unterschiede bei Epilepsiebeginn und BMI?

A. Kantzeli¹, C. G. Bien¹, S. Fauser², F. G. Wörmann¹

¹Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel, Bielefeld, Deutschland; ²Klinikum Ludwigsburg, Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Einleitung: Meist kleine, basale Enzephalozelen in der mittleren Schädelgrube sind eine zunehmend diagnostizierte Ätiologie von Temporallappenepilepsien (TLE). In dieser Studie überprüften wir die Hypothesen, dass sich Epilepsiepatienten mit unilateralen von solchen mit bilateralen Enzephalozelen im Hinblick auf Epilepsiebeginn und Körpergewicht unterscheiden.

Material/Methode: In einem tertiären Epilepsiezentrum wurden temporo-apikale Enzephalozelen mittels 3T MRT bei 58 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit TLE identifiziert. Aus den klinischen Daten wurden insbesondere der Epilepsiebeginn und der Body Mass Index (BMI) ermittelt.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe (27 weiblich; mittleres Alter bei Diagnose der Enzephalozelen 37,6 Jahre, Umfang 13 bis 60 Jahre) waren 36 der Enzephalozelen unilateral und 22 bilateral. In der Gruppe der TLE-Patienten mit unilateralen Enzephalozelen betrug das mittlere Epilepsie-Erkrankungsalter 28,5 Jahre (SD 13,9); in der Gruppe mit bilateralen Enzephalozelen betrug das mittlere Erkrankungsalter 35,3 Jahre (SD 15,1; kein signifikanter Unterschied). In der Gruppe der TLE-Patienten mit unilateralen Enzephalozelen betrug der mittlere BMI 27,6 kg/m² (SD 6,4); in der Gruppe der bilateralen Enzephalozelen war der mittlere BMI 31,6 kg/m² (SD 7,6; t-Test, $p=0,032$). In der Gruppe mit unilateralen Enzephalozelen waren 21 von 36 Patienten übergewichtig (BMI > 25 kg/m²), in der Gruppe mit bilateralen Enzephalozelen waren 20 von 22 Patienten übergewichtig (Chi-Quadrat nach Pearson, $p=0,009$).

Diskussion: In dieser Serie unterschieden sich TLE-Patienten mit unilateralen von solchen mit bilateralen temporo-apikalen Enzephalozelen nicht im Hinblick auf den Epilepsiebeginn. Patienten mit bilateralen Enzephalozelen hatten aber im Mittel einen höheren BMI und waren im Einzelfall häufiger übergewichtig als Patienten mit unilateralen Enzephalozelen.

P 02

Monozentrische Studie zur Untersuchung des Effektes der neuen Diagnosekriterien für Epilepsie der International League Against Epilepsy (ILAE) von 2014 auf die Diagnosestellung nach dem ersten Anfall

J. C. Weil¹, R. Schoenfeldt¹, L. Linka², L. Habermehl², S. Knake²

¹Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum, Epilepsiezentrum Hessen, Marburg, Deutschland

Fragestellung: Die neuen Diagnosekriterien für Epilepsie sehen seit 2017 vor, dass schon nach 1. epileptischem Anfall (EA) die Diagnose einer Epilepsie zu stellen ist, sofern das Rezidivrisiko > 60 % angenommen wird (1). So wird von der ILAE eine Therapie nach EA empfohlen, wenn epilepsietypische EEG-Befunde oder epileptogene MRT-Läsionen vorliegen. In der vorliegenden Studie untersuchen wir den klinischen Verlauf von Patienten, deren Epilepsiediagnose aufgrund eines als epileptogen verändert eingeschätztem cMRT gestellt wurde, sowie die Frage, ob unspezifische Allgemeinveränderungen wie z. B. einer zerebralen Atrophie, mikroangio-

pathischen Veränderungen oder unklaren Leukenzephalopathien ebenfalls mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen.

Methoden: Wir haben zwischen 2018 und 2021 Patienten nach EA prospektiv in unsere Studie eingeschlossen. Unter anderem wurden durchgeführte EEG- und MRT-Befunde erhoben und dokumentiert, ob im Rahmen des klinischen Aufenthalts eine Epilepsiediagnose gestellt wurde. Der weitere klinische Verlauf wurde anhand von Follow Ups (FU) nach 6 und 12 Monaten erhoben.

Ergebnisse: Es wurden 221 Patienten eingeschlossen, die in der weiterführenden Diagnostik ein cMRT erhalten haben. Von diesen bekamen 127 bereits nach EA die Diagnose einer Epilepsie, 33 davon allein aufgrund potenziell epileptogener Läsionen im cMRT, bei 13 Patienten lagen sowohl epileptogene cMRT-Veränderungen als auch epilepsietypische Veränderungen im EEG vor.

98 Patienten hatten einen unauffälligen cMRT-Befund und bei 62 Patienten sah man Auffälligkeiten im cMRT, welche als nicht epileptogen angesehen wurden.

Von den Epilepsiepatienten wurden dennoch 30,95 % derer mit epileptogenen Läsionen und Epilepsiediagnose, 23,53 % derer mit Normalbefund und Epilepsiediagnose und 38,46 % derer mit unspezifisch veränderten MRT-Befund und Epilepsiediagnose, für die bereits FU-Daten vorliegen, in den Folgeuntersuchungen mit weiteren Anfallsereignissen vorstellig.

Bei Patienten ohne Epilepsiediagnose zeigten sich bei keinem Patienten mit epileptogen auffälligem MRT, bei 9,68 % derer mit Normalbefund und bei 26,67 % derer mit nicht epileptogenem, aber verändertem MRT-Befund rezidivierend Anfälle.

Von 65 Patienten liegen derzeit noch keine FU-Daten vor.

Schlussfolgerungen: In unserer Patientengruppe ist das Risiko mit epileptogenen Läsionen einen zweiten Anfall unter Therapie zu erleiden erhöht im Vergleich zu Patienten mit unauffälligen cMRTs.

Unklar sind bisher die Wertigkeit von Allgemeinveränderungen wie z.B. einer zerebralen Atrophie, mikroangiopathischen Veränderungen oder unklaren Leukenzephalopathien. In unserer Studie erlitten 26,67 % der unbehandelten Patienten mit unspezifischen MRT-Veränderungen ein Rezidiv im folgenden Jahr. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um hier eine weitere Differenzierung vornehmen zu können.

Literatur

1. Fisher RS et al (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*

P 03

Volumetrische Veränderungen der grauen Substanz in Regionen des autonomen Netzwerks bei fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie

E. Neuhaus^{1,2,3,4}, F. Bitzer⁴, J. Gaubatz⁴, R. von Wrede⁴, T. Baumgartner⁴, A. Rácz⁴, B. Weber⁵, R. Surges⁴, T. Rüber^{2,3,4}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt a. M., Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Frankfurt a. M., Deutschland; ³Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Frankfurt a. M., Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Epileptologie und Kognitionforschung, Bonn, Deutschland

Einleitung: Autonome Körperfunktionen werden von einem zentralen Netzwerk gesteuert und aufrechterhalten, das sich über mehrere Regionen im Gehirn erstreckt. Einige dieser Regionen sind häufig an der Entstehung oder Ausbreitung von epileptischen Anfällen beteiligt¹. Bildgebungsstudien zeigten strukturelle und funktionelle Veränderungen in Regionen des zentralen autonomen Netzwerks, die bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen auftretenden, unerwarteten Todes (SUDEP) besonders ausgeprägt zu sein scheinen². Um dies zu überprüfen, haben wir eine VBM-Analyse bei 100 Patienten mit fokaler Epilepsie

ohne eine im MRT erkennbare epileptogene Läsion durchgeführt und die Ergebnisse mit gesunden Kontrollen verglichen, sowie die Patienten anhand ihres SUDEP-Risikos in zwei Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen.

Methoden: Es wurden retrospektiv 100 Patienten mit fokaler Epilepsie ohne nachweisbare epileptogene Läsion im MRT und 100 demographisch angepasste gesunde Kontrollpersonen mit 3D T1-gewichteten Scans untersucht. Die Patienten wurden anhand von etablierten Parametern in SUDEP Hoch- und Niedrigrisikopatienten aufgeteilt. Das regionale Volumen der grauen Substanz, bestimmt durch VBM, wurde zwischen Epilepsiepatienten und Kontrollen, sowie zwischen Patienten mit hohem und niedrigem SUDEP-Risiko verglichen.

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Kontrollen zeigten die Patienten ein höheres Volumen der grauen Substanz in der Amygdala und im parahippocampalen Gyrus beidseits, sowie ein verringertes Volumen in beiden Kleinhirnhemisphären, im Vermis und im rechten okzipitalen Kortex (Abb. 1). Es gab keine signifikanten volumetrischen Unterschiede zwischen Patienten mit hohem ($n=29$) und niedrigem SUDEP-Risiko ($n=71$).

Diskussion: Unsere Ergebnisse bestätigen, dass Patienten mit fokaler Epilepsie auch ohne sichtbare MRT-Läsionen signifikante strukturelle Veränderungen von Hirnregionen aufweisen, die an zentralen autonomen Netzwerken beteiligt sind. Das unterstreicht, dass chronische Epilepsie mit einer gestörten autonomen Funktion verbunden ist¹. Im Gegensatz zu früheren Studien konnten wir jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit hohem und niedrigem SUDEP-Risiko feststellen, was die Schlussfolgerung in Frage stellt, dass die VBM-Analyse helfen kann, lebende Personen mit erhöhtem SUDEP-Risiko zu identifizieren.

Literatur

1. Thijs RD, Ryvlin P, Surges R (2021) Autonomic manifestations of epilepsy: emerging pathways to sudden death? *Nat Rev Neurol*
2. Allen LA, Harper RM et al (2019) Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and RestingState Functional MRI Studies. *Front Neurol*

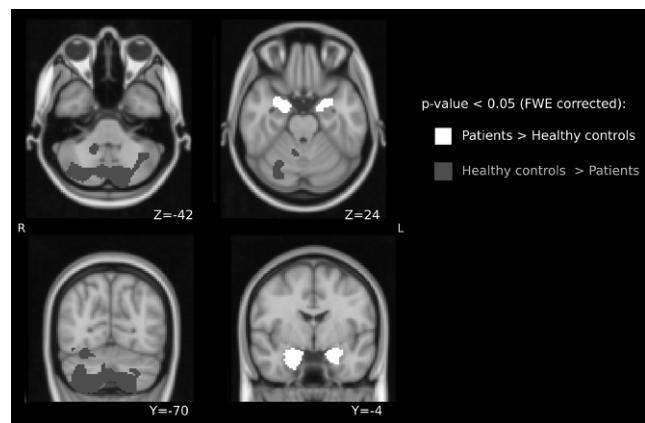


Abb. 1 | P 03 ▲ Der Vergleich zwischen den Epilepsiepatienten und den Kontrollen zeigt Cluster mit erhöhtem (weiß) und erniedrigtem Volumen (grau) der grauen Substanz. Es sind *Familywise error*-korrigierte *P*-Werte < 0,05 dargestellt. Y und Z sind die MNI-Raumkoordinaten für die jeweilige Schicht

P 04

Besser als Maschinen? Quantitative Evaluation menschlicher Performanz bei der Lokalisierung Fokaler Cortikaler Dysplasien

L. Walger¹, M. Schmitz¹, B. David¹, V. Borger², J. Birkenheier³, F. Grau⁴, A. Lakghomi⁴, J. Nordsiek⁵, A. Odenthal⁴, M. Vychopen², H. Vatter², A. Becker⁶, A. Radbruch⁴, R. Surges¹, C. E. Elger¹, E. Hattungen⁷, T. Rüber¹

¹UKB, Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²UKB, Neurochirurgie, Bonn, Deutschland; ³UKB, Psychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁴UKB, Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁵UKB, Neurologie, Bonn, Deutschland; ⁶UKB, Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ⁷Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Neuroradiologie, Frankfurt a.M., Deutschland

Fragestellung: Fokale Cortikale Dysplasien (FCDs) sind eine häufige Ursache von fokaler Epilepsie. Nach Hauptman und Mathern (2012) ist in etwa 30 % aller FCD-Fälle jedoch keine Läsion im MRT sichtbar; man bezeichnet sie als „MR-negativ“. Die automatisierte Erkennung von FCDs ist ein aktives Forschungsgebiet, insbesondere mit den Fortschritten in der Bildverarbeitung durch künstlich-intelligente Modelle. Aufgrund der Unterbestimmtheit des Begriffs „MR-negativ“ gibt es keinen Goldstandard für die Erfassung menschlicher Performanz. Zusammen mit nicht-öffentlichen Daten ist eine angemessene Bewertung eines KI-Algorithmus, seiner klinischen Relevanz und des Vergleichs zwischen KI-Modellen und Experten schwierig. Durch die Quantifizierung der menschlichen Leistung bei der FCD-Er-

kennung und -Lokalisierung wollen wir eine Grundlage für den Vergleich von computergestützten Ansätzen mit der klinischen Praxis schaffen.

Methoden: Wir ließen acht Personen 180 Subjekte (80 weiblich, 100 männlich, Alter 30,90 ± 13,95 Jahre) bewerten, davon 146 Erkrankte mit FCDs und 34 gesunde Kontrollpersonen. 92 FCDs wurden histologisch bestätigt. Die Personen verfügten über unterschiedliche Erfahrungen mit FCDs und hatten im Durchschnitt 6,43 (±9,45) Jahre Neuroradiologie-Erfahrung. Die Daten der Subjekte bestanden aus T1 und FLAIR Scans und den Fokus-Hypothesen aus nicht-invasiven klinischen Testmodalitäten. Dabei handelte es sich um das ictale und interiktale EEG, Anfallssemiotologie und Neuropsychologie. Eine speziell entwickelte Software leitete den Prozess. Darin musste die Lage der FCDs durch ein Kreuz und durch das Zeichnen eines die FCD umfassenden Rechtecks (ROI) auf allen drei Schnittebenen festgelegt werden. Zunächst musste die Diagnose allein auf der Grundlage der MRT-Daten gestellt werden, anschließend wurden die oben genannten klinischen Hypothesen angezeigt die Lokalisierung konnte geändert werden.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Genauigkeit betrug 64,67 % (±14,16 %).

■ **Abb. 1** zeigt die Ergebnisse für verschiedene Subgruppen. Die Entdeckungsraten bei MR-positiven Subjekten war signifikant höher ($p < < 0,01$). Es gab auch einen signifikanten Unterschied in der Entdeckungsraten für FCD Typ IIA und IIB ($p < 0,01$). Der durchschnittliche DICE-Score für alle entdeckten Läsionen betrug 0,32 ± 0,16. ■ **Abb. 2** zeigt zwei Beispiele für die erfassten ROIs.

	Anzahl	Genauigkeit [%]	DICE*	Prozent Läsion gefunden* [%]
Insgesamt	146	64.67 ± 14.16	0.32 ± 0.16	71.83 ± 26.35
Histo. bestätigt	92	62.98 ± 14.36	0.31 ± 0.17	70.94 ± 26.84
Histo. unbekannt	54	67.55 ± 14.36	0.29 ± 0.15	73.25 ± 25.55
MRT+	93	74.98 ± 13.90	0.31 ± 0.16	72.89 ± 25.85
MRT-	53	46.59 ± 15.39	0.31 ± 0.16	68.83 ± 27.57
Typ 2A	25	54.17 ± 33.07	0.27 ± 0.18	68.14 ± 29.53
Typ 2B	64	78.02 ± 11.60	0.33 ± 0.16	71.73 ± 26.06

Abb. 1 | P 04 ◀ Performanz der acht Bewerter:innen. MRT+ und MRT- bezieht sich auch die Bewertung des MRTs aus den medizinischen Unterlagen. *Die Werte wurden nur für gefundene Läsionen berechnet um die unterschiedliche Genauigkeit auf Subjektebene herauszurechnen

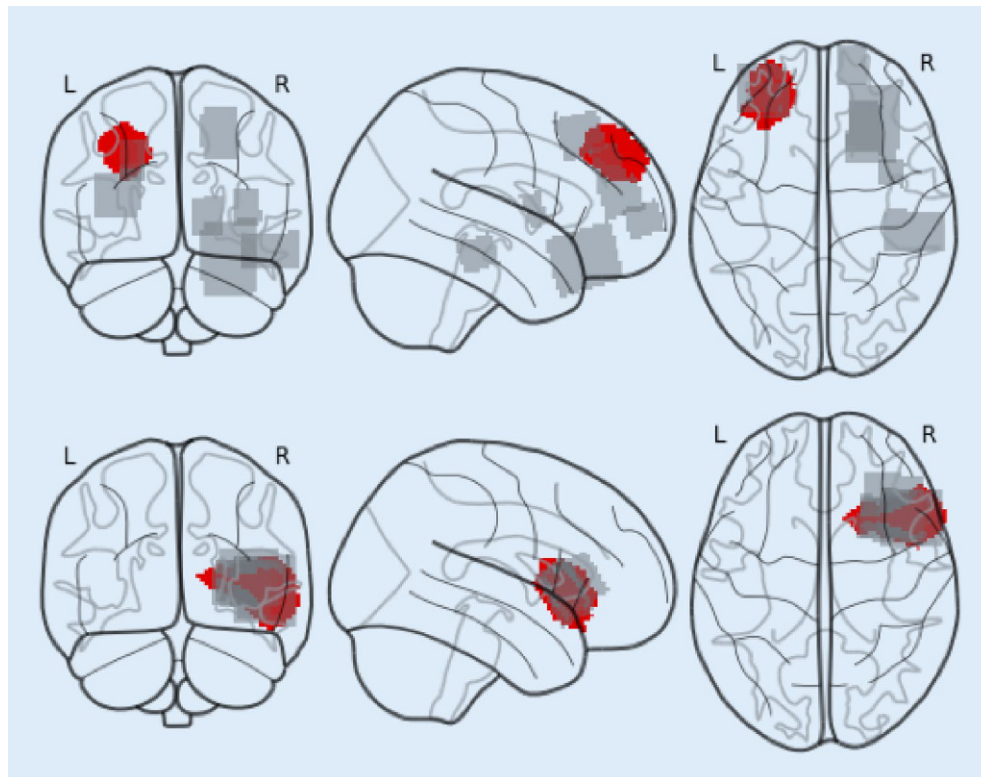


Abb. 2 | P 04 ◀ Zwei Beispiele der Bewertungsergebnisse. *Oben* wurde die Läsion nur von einer Person gefunden, *unten* von jeder. In beiden Reihen werden die Label-Maske für die FLAIR-Bilder in rot und die eingezeichneten Rechtecke in grau gezeigt. Auf Grund der Visualisierung erscheinen die Rechtecke nicht gerade

Schlussfolgerungen: Die menschliche Leistung bei der FCD-Lokalisierung wurde bisher nicht in einem solchen Umfang und Detailgrad quantifiziert. Wir werden eine Teilmenge der Daten separat veröffentlichen und die Leistung der Experten einbeziehen, um die Vergleichbarkeit von Modellen und Experten zu erleichtern und einen Goldstandard für die Bewertung von Modellen bei der FCD-Erkennung festzulegen.

Literatur

1. Hauptman JS, Mathern GW (2012) Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. *Epilepsia* 53

P 05

Epileptogene Läsionen assoziiert mit temporalen Encephalocelen bei Epilepsiepatienten

P.E. Tsalouchidou¹, J.P. Zöllner², A. Kirsch², C. J. Müller¹, T.M. Freiman³, M. Schulze⁴, A. Strzelczyk², S. Fuest¹, K. Menzler¹, F. Rosenow², S. Knake¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Epilepsiezentrum Hessen, Marburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Frankfurt a. M., Deutschland; ³Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Rostock, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Neuroradiologie, Marburg, Deutschland

Einleitung: Die Encephalocèle ist eine Hirngewebeprotrusion durch die Schädelkalotte. Die Temporallappenencephalocelen (TE) sind häufig mit Temporallappenepilepsie (TLE) assoziiert und werden in der Regel durch die Anwendung hochauflösender MRT-Sequenzen identifiziert. In der Literatur werden TEs als häufig unterdiagnostizierte epileptogene Läsionen bei MRT-negativen TLE diskutiert. Bildgebende und pathologische Befunde zeigen jedoch die Assoziation der TEs mit anderen epileptogenen Läsionen wie Hippocampusklerose und kortikalen Malformationen.

Methoden: Siebenundvierzig MRT-Untersuchungen von Patienten mit fokaler Epilepsie und radiologisch diagnostizierten TEs wurden retrospektiv auf das Vorhandensein anderer epileptogener Läsionen untersucht. Es erfolgte die retrospektive Evaluation der initialen MRT-Befunde sowie MRT post-processing der 3D-T1 scans mittels Morphometric Analysis Program (MAP18). Die Ergebnisse wurden anhand der Daten der prächirurgischen Diagnostik evaluiert.

Ergebnisse: In 21 von 47 (44,7 %) MRT-Untersuchungen von Patienten mit bekannten TEs konnten während der initialen MRT Auswertung andere Läsionen diagnostiziert werden; 38,3 % (n = 18) dieser Läsionen waren konkordant zu der vermuteten epileptogenen Zone. Nach MRT post-processing konnten in 53,2 % der Patienten andere epileptogene Läsionen identifiziert werden. Der Verdacht auf kortikale Malformationen bestand in 17,0 % (n=8) der Patienten in der initialen MRT Befundung und in 38,3 % (n = 18) der Patienten nach der MAP18-Analyse. Bei 21,3 % (n = 10) der Patienten wurden TEs und andere epileptogene Läsionen in der initialen Auswertung und in 25,5 % (n = 12) nach der MAP18 Analyse gleichzeitig als mögliche epileptogene Läsionen eingestuft.

Diskussion: TEs können zusammen mit anderen epileptogenen Läsionen auftreten. Darüber hinaus sollte die TE-Identifikation auch bei läsionellen Epilepsien nicht unterschätzt werden. Zusätzlich sind TEs nicht immer epileptogen, sodass ihre Assoziation mit anderen epileptogenen Läsionen eine Herausforderung im Rahmen der prächirurgischen Abklärung darstellt.

Literatur

1. Tsalouchidou PE, Mintziras I, Biermann L, Krause K, Bergmann MP, Belke M et al (2021) Temporal encephalocèles in epilepsy patients and asymptomatic cases: size may indicate epileptogenicity. *Epilepsia* 62(6):1354–1361
2. Paule E, Freiman TM, Strzelczyk A, Reif PS, Willems LM, Wagner M et al (2019) Characteristics of bilateral versus unilateral temporal encephalocèle-associated epilepsy. *Seizure* 71:13–19
3. de Souza JPSAS, Mullin J, Wathen C, Bulacio J, Chauvel P, Jehi L et al (2017) The usefulness of stereoelectroencephalography (SEEG) in the surgical management of focal epilepsy associated with „hidden“ temporal pole encephalocèle: a case report and literature review. *Neurosurg Rev* 41(1):347–354
4. Panov F, Li Y, Chang EF, Knowlton R, Cornes SB (2016) Epilepsy with temporal encephalocèle: Characteristics of electrocorticography and surgical outcome. *Epilepsia*

P 06

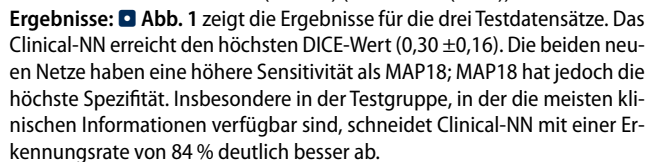
Klinische Informationen nicht-bildgebender Modalitäten hilft der KI-gestützten Erkennung Fokaler Cortikaler Dysplasien

L. Walger¹, B. David¹, F. Schuch¹, T. Baumgartner¹, J. A. Witt¹, A. Rácz¹, R. von Wrede¹, V. Borger², H. Vatter², C. Helmstaedter¹, C. E. Elger¹, A. Radbruch³, M. Reuter⁴, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹UKB, Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²UKB, Neurochirurgie, Bonn, Deutschland; ³UKB, Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁴DZNE, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Bei Erkrankten mit fokaler Epilepsie führt die präoperative Beurteilung in bis zu der Hälfte aller Fälle zu negativen Ergebnissen (Bien et al. (2018)). Eine epilepsiechirurgische Behandlung kann, insbesondere bei Erkrankten mit Fokalen Cortikaler Dysplasie (FCD), sehr effektiv sein. Aktuelle Ansätze zur automatisierten Lokalisierung von FCDs verwenden nur MRT-Daten, hauptsächlich T1-gewichtete und FLAIR-Scans. In der klinischen Praxis spielen jedoch auch andere diagnostische Modalitäten eine wichtige Rolle, wie z. B. das interiktale und iktale EEG, Anfallssemiologie und Neuropsychologie. Unser Ziel ist es, diese Modalitäten als zusätzlichen Input für ein künstliches neuronales Netz zu nutzen, um die Lokalisierung und Segmentierung von FCDs zu verbessern.

Methoden: Wir haben retrospektiv Daten von 146 (63 weiblich, 83 männlich, Alter 28,76 ±13,58 Jahre) Erkrankten mit FCDs gesammelt. Die Daten umfassen T1- und FLAIR-Scans, sowie aus den o. g. nicht-bildgebenden Modalitäten abgeleiteten Fokushypothesen, die in binäre Masken übersetzt wurden. 127 Erkrankte hatten mindestens drei schlüssige, nicht bildgebende Hypothesen. Wir teilten diese Daten in Trainings-, Validierungs- und Testdatensatz (70/10/20 %) auf und verwendeten die verbleibenden Erkrankten und 34 gesunden Kontrollpersonen als zusätzliche Testgruppen. Unser Modell basiert auf Oktay et al. (2018) mit Bildfeldern der Seitenlänge 64 als Eingabe. Wir trainierten zwei Netzwerke, eines mit MRT-Daten allein (MRI-NN) und eines mit MRT- und klinischen Daten kombiniert (Clinical-NN). Als Vergleich nahmen wir die Ausgabe des MAP18-basierten neuronalen Netzes (MAP18) (David et al. (2021)).

Ergebnisse:  **Abb. 1** zeigt die Ergebnisse für die drei Testdatensätze. Das Clinical-NN erreicht den höchsten DICE-Wert (0,30 ±0,16). Die beiden neuen Netze haben eine höhere Sensitivität als MAP18; MAP18 hat jedoch die höchste Spezifität. Insbesondere in der Testgruppe, in der die meisten klinischen Informationen verfügbar sind, schneidet Clinical-NN mit einer Erkennungsrate von 84 % deutlich besser ab.

Schlussfolgerungen: Diese Arbeit stellt den ersten Schritt zur Modellierung des Zusammenspiels zwischen MRT und nicht-bildgebenden Modali-

Model	Test Daten		Gefilterte Daten		Kontrollpersonen [%]
	DICE	Sensitivität[%]	DICE	Sensitivität[%]	Spezifität[%]
MAP18	0.195 ± 0.241	60.00	0.163 ± 0.202	57.89	85.29
MRI-NN	0.254 ± 0.251	76.00	0.176 ± 0.227	63.16	17.65
Clinical-NN	0.302 ± 0.163	84.00	0.198 ± 0.152	57.89	79.41

Abb. 1 | P 06 ◀ Vergleich der drei Modelle. Durch die Hinzunahme von ausreichend nicht-MRT Modalitäten hat Clinical-NN die höchste Sensitivität, sowie eine wesentlich höhere Spezifität im Vergleich zu MRI-NN

litäten dar. Es bleibt eine technische Herausforderung, Volumina des ganzen Gehirns anstelle von Bildfeldern als Eingabe für einen Deep Learning Algorithmus zu verwenden, welches dann ggf. besser die nicht-lokalen Verbindungen dieser Modalitäten auszunutzen könnte.

Literatur

1. Bien CG et al (2013) Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(1)
2. David B et al (2021) External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis. *Epilepsia* 62(4)
3. Oktay, Ozan, et al. (2018). „Attention unet: Learning where to look for the pancreas.“ arXiv preprint arXiv:1804.03999

P 07

Einfluss von inversen Methoden und Phasen epilepsietypischer Muster auf hd-EEG Quellrekonstruktionen interiktaler ET

D. van de Velden, E. C. Heide, N. K. Focke

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland

Einleitung: Ein Drittel der Patienten mit Epilepsie sind pharmakoresistent und Kandidaten für eine Epilepsiechirurgie. Die Quellenrekonstruktion epilepsietypischer Muster (ETM) wird zunehmend in der präoperativen Abklärung eingesetzt. Es existieren unterschiedliche inverse Methoden zur Quellenrekonstruktion deren klinische Eigenschaften und ihre Anwendung zu verschiedene Zeitpunkte des ETM nicht gut untersucht sind. **Probanden:** In dieser Studie wurden Epilepsie-chirurgisch therapierte Patienten (N = 20) mit fokaler Epilepsie und einem günstigen postoperativen Ergebnis (Engel: 1A = 14, 1B = 3, 1D = 3) analysiert.

Methoden: Für alle Probanden standen ein präoperatives 256 Kanal High-Density-EEG und individuelle prä- und postoperative cMRT zur Verfügung. Die chirurgisch resezierten Zone (RZ) wurde mittels postoperative cMRTs als Surrogat der mutmaßlichen epileptogenen Zone bestimmt. Die räumliche Genauigkeit der Quellenlokalisierung für verschiedene inverse Methoden linearly constrained minimum variance (LCMV), weighted Minimum-Norm-Estimation (wMNE), standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA) wurde zu verschiedenen ETM-Phasen (Onset-, Rising-, Peakphase) untersucht. Die Analyse wurde in MATLAB (Version R2018b) mit der Fieldtrip Toolbox (Revision: 20191127) durchgeführt. Quellenrekonstruktionen wurden auf einem volumetrischen Raster von 5 × 5 × 5 mm berechnet und dann im anatomischen Raum auf eine 1 × 1 × 1 mm Auflösung interpoliert. Wir berechneten die Entfernung zur RZ und die volumetrische Überlappung (DICE-Koeffizient) des rekonstruierten ETM.

Ergebnisse: Im Hinblick auf den Abstand zur RZ erzielten LCMV und wMNE in der Rising- und Peakphase im Vergleich zu sLORETA statistisch signifikant ($p < 0,05$) bessere Ergebnisse. Wir fanden innerhalb der Methoden keine statistische Signifikanz zwischen den Spike-Zeitphasen. Jedoch erzielten LCMV und wMNE in der Rising- und Peakphase tendenziell bessere Ergebnisse, wobei LCMV in der Peakphase durchschnittlich die kleinsten Distanzen berechnet. Die räumliche Überlappung (DICE-Koeffizient) zeigte bei wMNE eine statistische signifikante Überlegenheit ($p < 0,05$) in Onset- und Peakphase gegenüber sLORETA, sowie in der Risingphase gegen LCMV. Außerdem zeigte wMNE eine signifikant höhere DICE-Wert ($p < 0,01$) für die Rising- im Vergleich zu seiner Onsetphase.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit gutem Operationsergebnis (Engel-Klasse 1) schnitten bezüglich der Distanz zur RZ LCMV und wMNE am besten ab. Für LCMV und wMNE sollte die Rising- oder Peakphase des ETM analysiert werden. Für wMNE ist die Rising-Phase zu bevorzugen. In einigen Fällen wurden bei allen inversen Methoden relevant große Distanzen zwischen Quellenrekonstruktion und der RZ beobachtet. Dies zeigt, dass EEG Quellrekonstruktion nur die irritative Zone erfasst, die nicht unbedingt mit der epileptogenen Zone identisch ist. Dies war insbesondere bei Patienten mit extratemporaler fokaler Epilepsie relevant.

P 08

Volumetrie subkortikaler Strukturen bei Patienten mit Limbischer Enzephalitis unterschiedlicher Serogruppen im Längsschnitt

A. Harms¹, T. Bauer¹, T. Baumgartner¹, K. Diers², J. A. Witt¹, R. von Wrede¹, A. Rácz¹, L. Ernst¹, B. Weber³, A. Radbruch⁴, C. Helmstaedter¹, M. Reuter^{2,5}, A. J. Becker⁶, C. E. Elger¹, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Institute of Experimental Epileptology and Cognition Research, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁵Harvard Medical School, Martinos Center for Biomedical Imaging (MGH), Boston, MA, Vereinigte Staaten; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropathologie, Bonn, Deutschland

Einleitung: Limbische Enzephalitiden (LE) lassen sich serologisch anhand des zugrunde liegenden Autoantikörpers einteilen, wobei sich diese Serogruppen in Therapie, Verlauf und Prognose unterscheiden. In dieser Studie untersuchen wir die Dynamik mesiotemporaler Strukturen erstmals longitudinal und quantitativ an einem großen Kollektiv.

Material/Method: Wir analysieren 257 MR-Bilder von 59 Patient*innen mit LE gemäß DGN-Leitlinie und vergleichen sie mit 128 Bildern von 41 gesunden Kontrollpersonen. Im Serum aller Patient*innen wurden Autoantikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase 65 (GAD, $n = 30$; 135 Scans), das Leucin-reiche Glioma-inaktivierte Protein 1 (LGI1, $n = 15$; 55 Scans), das Contactin-assoziierte Protein 2 (CASPR2, $n = 9$; 37 Scans) oder den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR, $n = 5$; 30 Scans) nachgewiesen. Die Segmentierung T1-gewichteter MR-Bilder erfolgt durch das longitudinale Framework von FreeSurfer. Amygdala- und Hippocampusvolumina werden im Längsschnitt mittels gemischter linearer Modelle untersucht. Intrasubjekt-Effekte berücksichtigen wir als Zufallseffekt im gemischten linearen Modell. Als feste Effekte verwenden wir Alter bei Baseline (β_1), vergangene Zeit seit Baseline (β_2), Gruppenzugehörigkeit (β_3), Interak-

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 A_i + \beta_2 X_{ij} + \beta_3 G_i + \beta_4 G_i X_{ij} + b_i$$

	Amygdala	Hippocampus
	$\beta_3 \cdot 10^3$	$\beta_3 \cdot 10^3$
Volumen bei Baseline (β_3)		
Kontrollen	1,388 (0,000)	3,575 (0,000)
CASPR2 _{bt} – Kontrollen	0,284 (0,000)	0,409 (0,003)
CASPR2 _{kontra} – Kontrollen	0,286 (0,000)	0,256 (0,060)
GAD _{bt} – Kontrollen	0,173 (0,000)	0,205 (0,014)
GAD _{kontra} – Kontrollen	0,130 (0,004)	0,076 (0,358)
LGI1 _{bt} – Kontrollen	0,193 (0,001)	0,033 (0,766)
LGI1 _{kontra} – Kontrollen	0,142 (0,016)	0,080 (0,482)
NMDAR _{bt} – Kontrollen	0,191 (0,048)	0,246 (0,165)
NMDAR _{kontra} – Kontrollen	0,011 (0,905)	0,040 (0,820)
	$\beta_4 \cdot 10^3$	$\beta_4 \cdot 10^3$
Volumen Entwicklung über mit der Zeit (β_4)		
Kontrollen	0,000 (0,078)	0,000 (0,939)
CASPR2 _{bt} – Kontrollen	-0,003 (0,000)	-0,005 (0,000)
CASPR2 _{kontra} – Kontrollen	-0,001 (0,057)	-0,003 (0,002)
GAD _{bt} – Kontrollen	0,000 (0,848)	-0,002 (0,017)
GAD _{kontra} – Kontrollen	0,000 (0,428)	-0,001 (0,244)
LGI1 _{bt} – Kontrollen	-0,004 (0,000)	-0,007 (0,000)
LGI1 _{kontra} – Kontrollen	-0,003 (0,000)	-0,004 (0,001)
NMDAR _{bt} – Kontrollen	-0,002 (0,001)	-0,004 (0,000)
NMDAR _{kontra} – Kontrollen	-0,002 (0,007)	-0,004 (0,000)

Abb. 1 | P 08 ▲ In Klammern: p-Werte (t-Test der Regressionskoeffizienten). $p < 0,05$ fett. β_3 beschreibt die Volumina der Kontrollpersonen bei Baseline beziehungsweise den Unterscheid der Volumina der Serogruppen dazu, β_4 den Effekt der Zeit seit Baseline auf das Volumen bei Kontrollpersonen und die Abweichung der Serogruppen hierzu. *bt*: betroffene Hemisphäre; *kontra*: kontralaterale Hemisphäre

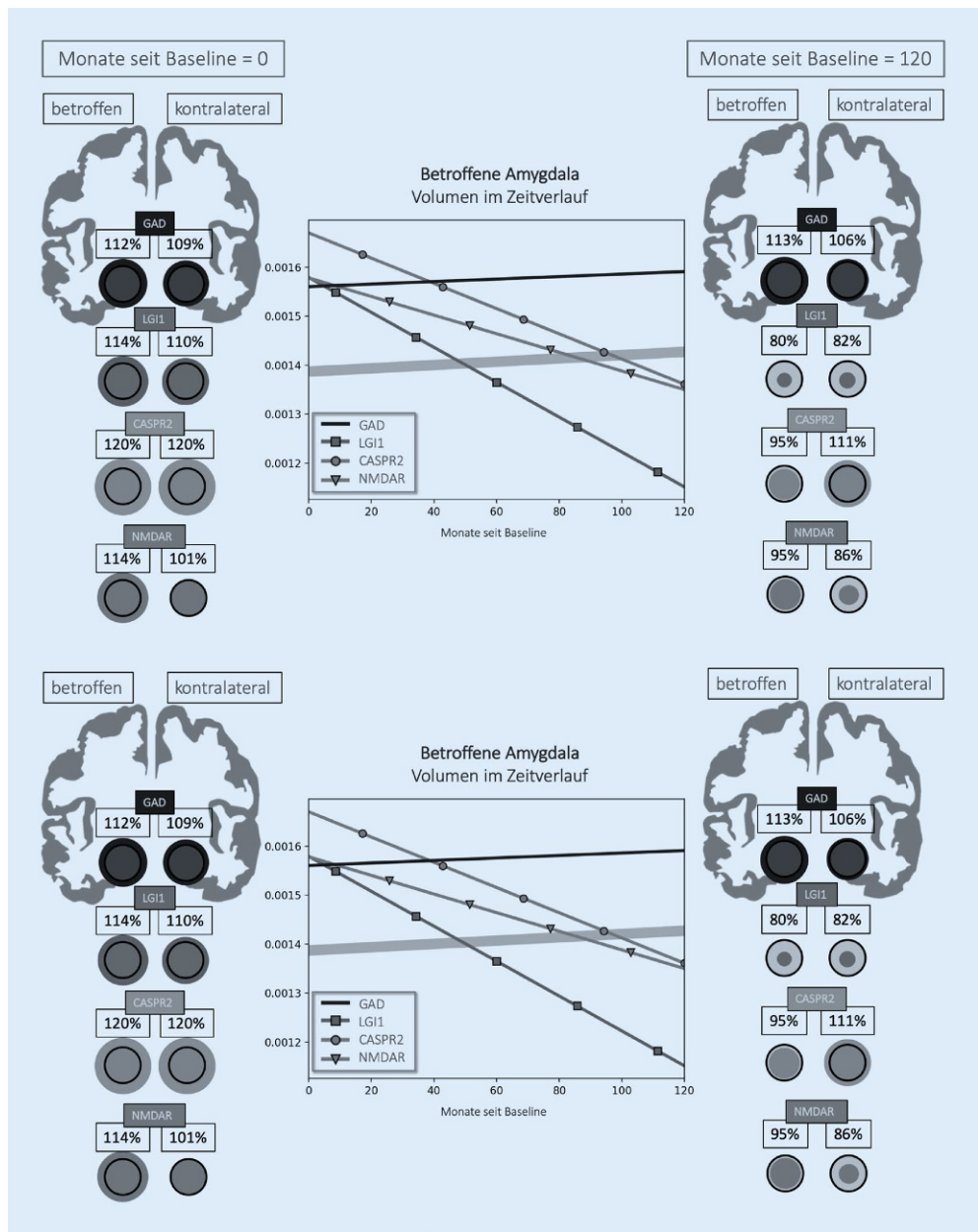


Abb. 2 | P 08 ◀ Volumina im Zeitverlauf: Fette Linie: gepoolte Kontrollpersonen. Links: Volumina der Serogruppen in Prozent des Volumens der gepoolten Kontrollpersonen bei Baseline; Rechts 120 Monate seit Baseline

tion zwischen Gruppenzugehörigkeit und vergangene Zeit seit Baseline (β_4), sowie Geschlecht und Bildauflösung. Wir definieren Baseline als Symptombeginn bei Patient*innen und Zeitpunkt des ersten Scans bei Kontrollpersonen. Volumina der linken und rechten Amygdala sowie des Hippocampus der Patient*innen werden nach EEG-Fokus der betroffenen beziehungsweise der kontralateralen Hemisphäre zugeteilt und mit den gepoolten Strukturen gesunder Kontrollen verglichen. Alle Volumina sind im Verhältnis zum Gesamthirnvolumen angegeben.

Ergebnisse: Likelihood-Ratio-Tests ergeben eine signifikante Überlegenheit unserer Modelle gegenüber eines Null-Modells, die zugehörigen Regressionskoeffizienten finden sich in **Abb. 1**. Eine graphische Darstellung ist in **Abb. 2** zu sehen.

Diskussion: Durch die Analyse von bis zu 13 MR-Bildern pro Patient*in über einen Zeitraum von 10 Jahren seit Symptombeginn erzielen wir eine präzise, quantitative Verlaufsbeschreibung der Volumina mesiotemporaler Strukturen. Unser Ziel ist es, diese mit klinischen Verläufen in Zusammenhang zu bringen und somit zur Präzision der Diagnostik und Prognosestellung bei LE beizutragen.

P 09
Charakterisierung von Amygdalavergrößerungen bei Patienten mit mesialen Temporallappenepilepsien mittels MR-Volumetrie

A. Kirscht^{1,2}, J. P. Zöllner^{1,2}, E. Neuhaus^{1,2,3}, J. Wichert⁴, M. Belke⁵, S. Knake⁵, E. Hattingen^{2,3}, F. Rosenow^{1,2}, A. Strzelczyk^{1,2}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Frankfurt a. M., Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Frankfurt a. M., Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Neuroradiologie, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Nuklearmedizin, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

Einleitung: Amygdalavergrößerungen (amygdala enlargement, AE) können Ursache mesialer Temporallappenepilepsien (mTLE) sein. Klinische

Charakteristika und pathophysiologischer Zusammenhang zwischen AE und mTLE sind dabei nicht vollständig geklärt. In dieser Studie wurden Patienten mit AE und mTLE klinisch und bildgebend untersucht, um diese Form der Epilepsie genauer zu beschreiben.

Material/Methode: Wir schlossen im stationären Video-EEG-Monitoring untersuchte Patienten mit durch Neuroradiologen bestätigter AE in die retrospektive Studie ein. Wir bestimmten die Amygdalagröße mittels Volumetrie von 3D-T1-gewichteten Sequenzen in der Software freesurfer (v7.1.1) verwendeten diese als Surrogatparameter für eine Amygdalopathologie. Wir verglichen die Ergebnisse der normalisierten volumetrischen Berechnung subkortikaler Strukturen mit denen einer gesunden Kontrollgruppe, und korrelierten die Volumina mit verschiedenen klinischen Parametern.

Ergebnisse: Von insgesamt 52 Patienten (50 % weiblich, Alter 15–66 Jahre) zeigte sich bei 38 (73,1 %) eine zur Seite der AE konkordante Anfallsursprungszone. Die häufigsten Anfallsmuster waren dialeptische (90,4 %) und automotorische (88,5 %) Anfälle. Auren traten bei 65,4 % auf, vor allem psychische (30,8 %), epigastrische (23,1 %) und gustatorische Auren (11,5 %). Insgesamt 88,5 % der Patienten waren pharmakorefraktär; davon wurden 13 operiert und 7 (53,8 %) erreichten eine vollständige Anfallsfreiheit (Engel 1A). Ein histologischer Befund der Amygdala lag bei 10 Patienten vor. Als Ursache für die AE wurde bei 3 Patienten ein Tumor, bei 5 Patienten eine fokale kortikale Dysplasie (FCD) und bei 2 eine Gliose festgestellt. Eine autoimmunentzündliche Genese konnte nur bei 3 Patienten (5,8 %) sicher festgestellt werden. Bei 30 von 52 Patienten zeigte sich in der automatischen Volumetrie eine zur Normalkohorte ($N=175$) signifikante Vergrößerung einer Amygdala (Z -Score $>1,96$). Diese war in 80 % zur radiologisch diagnostizierten Seite konkordant. In dieser Gruppe zeigte sich ein mittleres Amygdalavolumen von 2151 mm³ links (Spannweite 1799–2515 mm³) und 2293 mm³ rechts (Spannweite 2000–2560 mm³) im Vergleich zur Normalkohorte (Mittelwert 1773 mm³ links und 1909 mm³ rechts). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der Amygdalagröße mit der Epilepsiedauer ($p=0,4$) und keine signifikanten klinischen Unterschiede zwischen rein neuroradiologisch und zusätzlich volumetrisch detektierten AE. Es zeigte sich bei 27 von 52 Patienten ein temporaler Hypometabolismus im Positronenemissions-/Computertomogramm (PET/CT), der in 85,2 % mit der volumetrisch auf-

fälligen Seite übereinstimmte; bei nur einem Patienten zeigte sich in vollständig diskordanter Befund.

Diskussion: Temporallappenepilepsien durch AE weisen trotz der heterogenen Ätiopathogenese überwiegend ähnliche klinische Charakteristika auf. Die automatische Volumetrie von AE detektiert nicht alle visuell auffälligen Befunde.

P 10

Eine Insel des Bewusstseins? Die isolierte Hemisphäre in Patienten:innen nach Hemisphärotomie

T. Bauer¹, S. Markt², C. Prillwitz¹, C. Hoppe¹, J. Schramm³, B. Weber⁴, C. E. Elger¹, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland;

²Humboldt Universität, Institut für Psychologie, Berlin, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Fakultät, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung, Bonn, Deutschland

Einleitung: Patienten:innen mit Zustand nach Hemisphärotomie (HT) bieten die einzigartige Möglichkeit, funktionell isolierten Kortex zu untersuchen. Wir zeigen, dass eine Organisation des Kortex in sieben funktionelle Netzwerke auch bei Patienten:innen nach HT anwendbar ist und quantitative Konnektivitätsmuster relativ zu gesunden Kontrollen.

Methoden: Wir untersuchten 28 Patienten:innen (17 Frauen) nach HT und 24 gesunde Kontrollen (12 Frauen). Bei neun dieser Patienten:innen verblieb nach HT ausreichend Kortex, um auch die abgetrennte Hemisphäre zu untersuchen (Abb. 1b). Von zwei Patienten:innen lagen Daten vor und nach HT vor. Von allen Probanden:innen wurden T1-Bilder sowie funktionelle MRT-Aufnahmen im Ruhezustand bei 3T erhoben. Der Kortex wurde in sieben funktionellen Netzwerke nach Yeo unterteilt, zudem weiter in 200 Kortexareale (Parcels) je Hemisphäre (Abb. 1a). Die Homogenität der Kortexareale wurde mittels Zeitreihenkorrelation jedes Bildvoxels zu sämtlichen Kortexarealen überprüft, Konnektivitäts- und Netzwerkanalysen erfolgten mittels Zeitreihenkorrelation der gemittelten Zeitreihen je Kortexareal (Abb. 1c).

Ergebnisse: Unsere Analysen bestätigen ein intaktes Homogenitätsmuster in Kontrollen sowie auf beiden Hemisphären nach HT. (Abb. 1d).

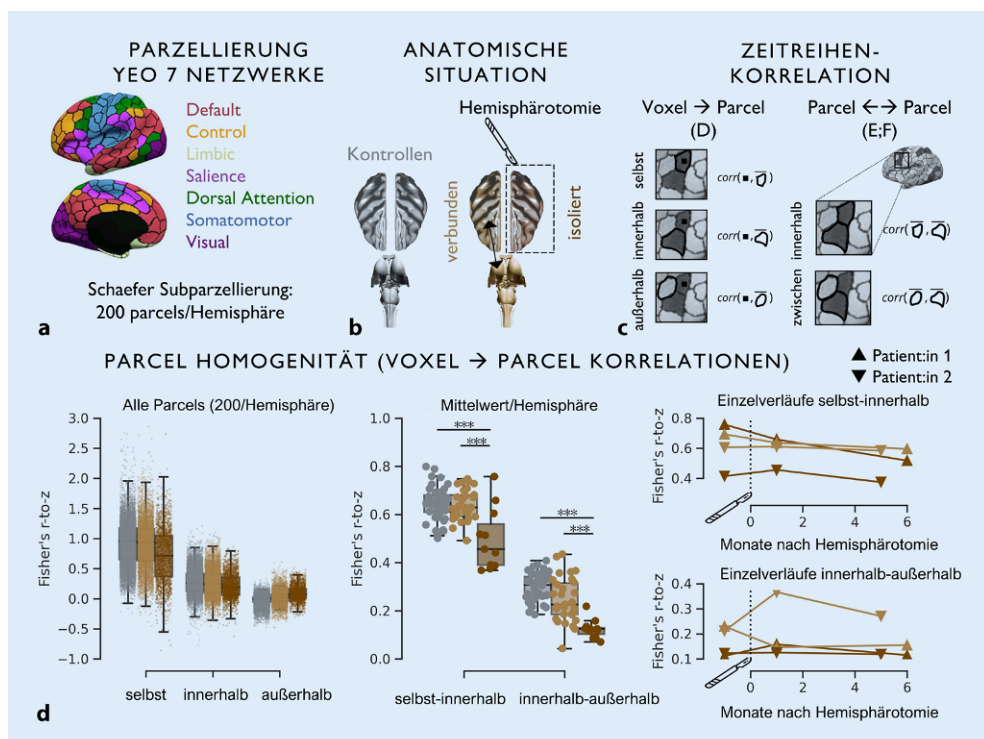


Abb. 1 | P 10 (a) 7-Netzwerk Parzellierung nach Yeo mit Subparzellierung (200 Parcels) nach Schaefer. (b) Schematische Darstellung der Studiengruppe (c) Übersicht über die durchgeführten Korrelationsanalysen (d) Links: Alle Voxel-zu-Parcel Korrelationen (200/Hemisphäre) Mitte: Durchschnittliche Voxel-zu-Parcel Korrelationen je Hemisphäre. Rechts: Longitudinale Daten von zwei Patienten:innen

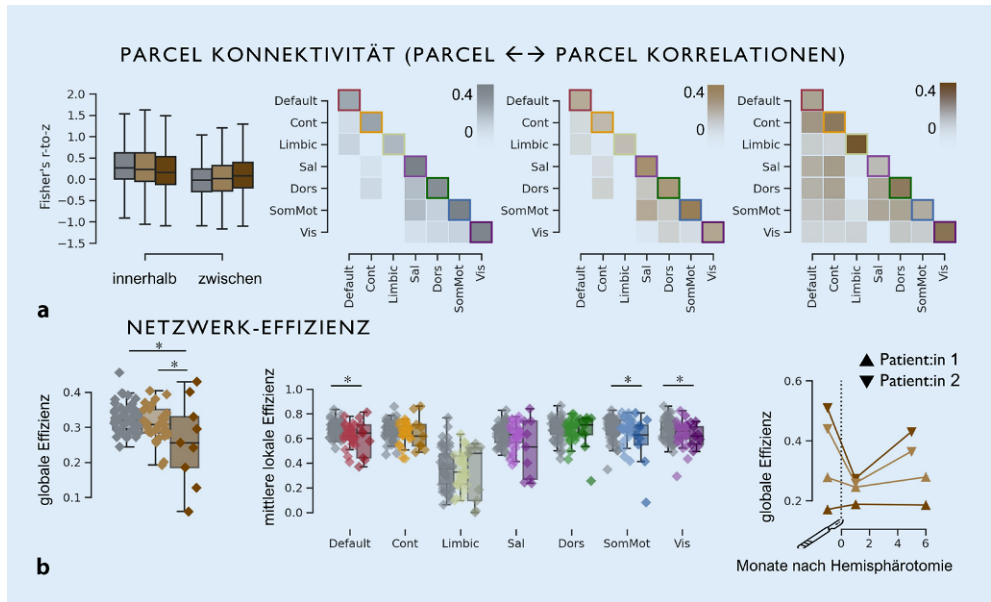


Abb. 2 | P 10 (a) Parcel-zu-Parcel Korrelationen zwischen Netzwerken und innerhalb eines Netzwerkes, *links* über alle Netzwerke gemittelt und *rechts* in Matrixdarstellung. (b) *Links*: Globale Effizienz, *Mitte*: Durchschnittliche lokale Effizienz je Netzwerk, *rechts*: Longitudinale Darstellung. *** $p < 0,001$, * $0,01 < p < 0,05$

Parcel-to-Parcel Korrelationen zeigten eine niedrigere Konnektivität innerhalb der Netzwerke auf der isolierten Hemisphäre als in Kontrollen und auf der verbundenen Hemisphäre. Die Konnektivität zwischen den Netzwerken hingegen war auf der verbundenen Hemisphäre gesteigert (Abb. 2a). Weder die globale noch die lokale Effizienz unterschied sich signifikant zwischen der verbundenen Hemisphäre und Kontrollen ($p > 0,05$). Die globale Effizienz der verbundenen Hemisphäre war jedoch reduziert im Vergleich zur verbundenen Hemisphäre ($p = 0,044$) und Kontrollen ($p = 0,010$). Die mittlere lokale Effizienz war zudem geringer auf der isolierten Hemisphäre vor allem in unimodalen Netzwerken (Abb. 2b). **Schlussfolgerungen:** Unsere Studie zeigt ein zu Gesunden vergleichbares funktionelles Aktivitätsmuster auf der verbleibenden Hemisphäre nach HT. Darüber hinaus fanden wir diese Konnektivitätsmuster anstelle zufälliger Aktivität auch auf der isolierten Hemisphäre, was Fragen hinsichtlich des Bewusstseinszustandes dieser isolierten Hemisphäre aufwirft.

P 11
Iktale SPECT-ASL (ISA): Eine neuartige iktale SPECT-Pipeline

F. Bitzer¹, F. Gärtner², M. Schidlowski¹, M. Schmitz¹, F. Schulte¹, B. David¹, M. Essler², R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Bonn, Deutschland

Einleitung: Iktale Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kann durch die Visualisierung der zerebralen Perfusion während eines epileptischen Anfalls dazu beitragen, Anfallsursprungszonen (AUZ) zu identifizieren. Zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität der iktalen SPECT wurden diverse Analysemethoden entwickelt 1. Diese berechnen Differenzen zwischen iktalen und interiktalen SPECT Bildern. Um physiologische Schwankungen der zerebralen Perfusion zu berücksichtigen, werden die Differenzkarten anschließend mittels Zweistichproben-t-Test mit SPECT-Aufnahmen gesunder Kontrollpersonen verglichen 1. Allerdings

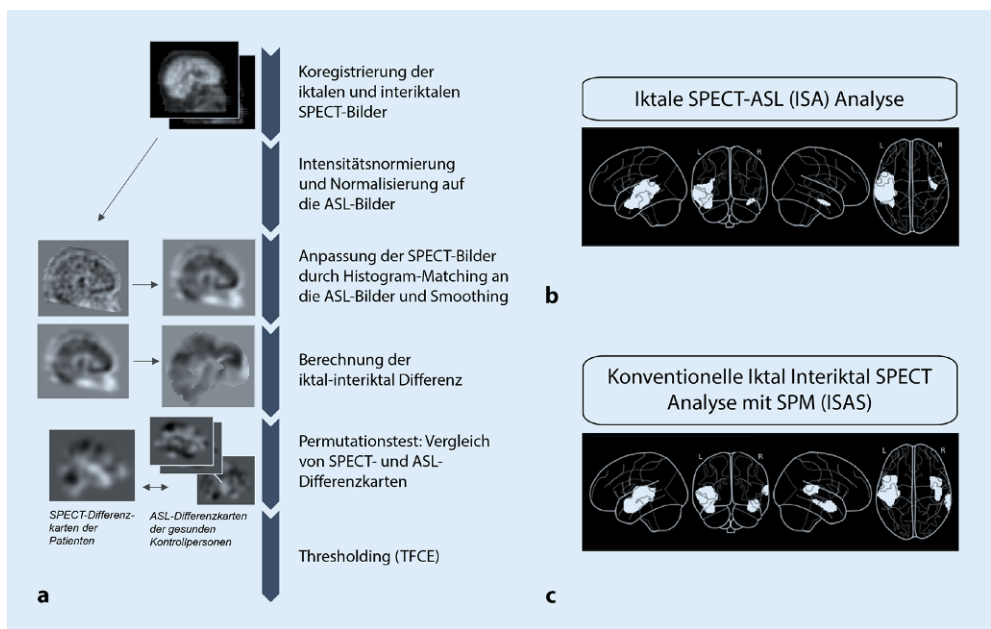


Abb. 1 | P 11 (a) Dargestellt sind die Schritte der iktalen SPECT-ASL-Analyse (ISA). Signifikante Bereiche iktaler Hyperperfusion, die durch ISA-Analyse (b) und die konventionelle ISAS-Methode (c) bei einem Patienten erkannt wurden, sind beispielhaft gezeigt. Der Patient wurde wegen einer FCD Typ 2a im linken Gyrus temporalis superior mit Engel-I-Outcome operiert

sind lediglich 14 Kontrollaufnahmen frei verfügbar, was die Güte dieser Analysen beeinträchtigt. Die SPECT-Messung gesunder Kontrollpersonen gestaltet sich aufgrund der damit verbundenen Strahlenbelastung problematisch. Daher wurden in dieser Studie mittels arterial spin labeling (ASL) MRT-basierte Perfusionskarten von gesunden Kontrollpersonen generiert. Darauf aufbauend wurde die Auswertungsmethode iktale SPECT-ASL (ISA) entwickelt, wodurch SPECT- und ASL-Differenzkarten verglichen werden können.

Methoden: Die ASL-Messungen wurden an zwei separaten Tagen mit einem Magnetom Trio 3T-Scanner durchgeführt. Anschließend wurden die einzelnen Schritte der ISA-Analyse mit FMRIB Software Library (FSL) durchgeführt (Abb. 1).

Die SPECT- und ASL-Differenzkarten wurden mittels Permutationstest verglichen. Es wurden retrospektiv SPECT-Aufnahmen 10 operierter Epilepsiepatient:innen mittels ISA analysiert, um Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur iktal-Interiktal SPECT Analyse mit SPM (ISAS) zu bestimmen.

Ergebnisse: Bislang basiert ISA auf ASL-Aufnahmen 30 gesunder Kontrollpersonen (mittleres Alter = 26, 14 weiblich). Eine ISA-Auswertung der 14 SPECT-Aufnahmen gesunder Proband:innen führte zu keinerlei falsch positiven Ergebnissen. Bei den SPECT-Aufnahmen operierter Epilepsiepatient:innen (mittleres Alter = 31, 4 weiblich) stimmte die mittels ISA festgestellte Hyperperfusion in 7/10 Fällen mit der resezierten AUZ überein. Dies entspricht den Ergebnissen einer konventionellen ISAS-Analyse. Im Gegensatz dazu wurde außerhalb der AUZ mittels ISA eine geringere Anzahl signifikant hyperperfunderter Regionen detektiert.

Diskussion: Die Bildanalyse mittels ISA bietet eine weiterentwickelte Alternative zu konventionellen iktalen SPECT-Analysen und zeigt, dass ASL zur intermodalen Kontrolle physiologischer Schwankungen der zerebralen Perfusion geeignet ist. ISA weist im Vergleich zu konventionellen Pipelines eine höhere Spezifität auf. Die Analyse weiterer operierter Patient:innen wird ein präziseres Bild der Güte dieser Methode liefern und zur Optimierung beitragen.

Literatur

1. Sulc V et al (2014) Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. *Neurology* 82:932–939
2. Chang DJ et al (2002) Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 43:68–74

P 12

Zerebrale und zerebelläre Atrophie bei Rasmussen Enzephalitis

J. Reiter¹, B. David¹, S. Enders¹, C. Prillwitz¹, T. Bauer¹, M. Bruges², D. A. Atalay³, A. Tietze⁴, A. M. Kaindl³, V. Keil⁵, A. Radbruch⁵, B. Weber⁶, A. Becker², C. E. Elger¹, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland;

²Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ³Charité

Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche an

der Charité, Berlin, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuro-

radiologie, Berlin, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie,

Bonn, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Institute of Experimental Epileptology

and Cognition Research, Bonn, Deutschland

Einleitung: Rasmussen Enzephalitis (RE) ist gekennzeichnet durch eine autoimmunvermittelte Entzündung, die sich auf eine zerebrale Hemisphäre beschränkt und zu neurologischen Ausfällen und häufig therapieresistenter Epilepsie führt. Kürzlich berichteten wir von strukturellen Anomalien im Kleinhirn, welche, im Gegensatz zu den charakteristisch unilateralen Großhirnveränderungen, bilateral auftraten. Um das Vorkommen zerebellärer Atrophie weiter aufzuschlüsseln, wurden in dieser Studie mithilfe der MRT subgruppenspezifische Atrophiemuster im Großhirn beschrieben und auf ihre Assoziation zu infratentorieller Atrophie hin untersucht.

Methoden: Eine Kohorte von 57 Patient:innen mit RE (37 weiblich, mittleres Alter ± SD: 22 ± 16 Jahre) wurde von einem erfahrenen Beurteiler

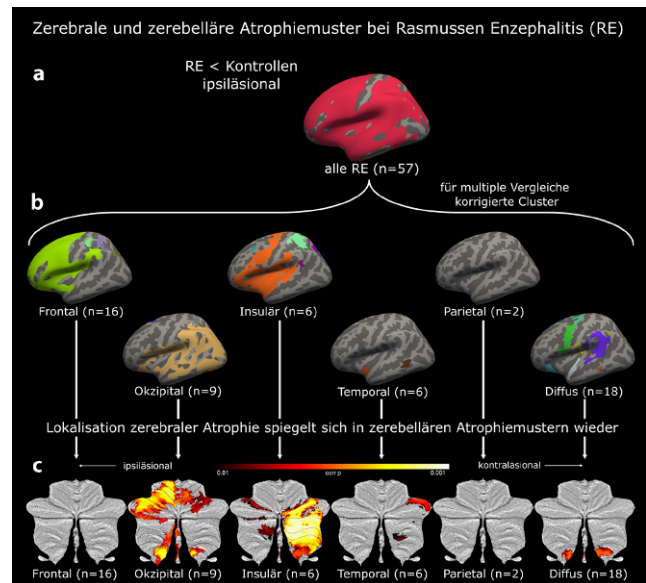


Abb. 1 | P 12 ▲

anhand des am stärksten betroffenen Hirnlappens visuell in sechs Subgruppen unterteilt. Die kortikale Dicke der ipsiläsionalen Hemisphäre jeder Subgruppe wurde im Folgenden mit der eines Kontrollkollektives verglichen. Anschließend wurde eine Volumetrie der grauen Substanz des Kleinhirns durchgeführt und wiederum zwischen jeder Subgruppe und Kontrollpersonen verglichen.

Ergebnisse: In einem Gesamtgruppenvergleich zwischen Patient:innen und Kontrollpersonen zeigten Patient:innen mit RE im ipsiläsionalen Großhirn großflächig signifikant geringere kortikale Dicke als Kontrollpersonen ($p < 0,05$, Abb. 1a). Im differenzierteren Subgruppenvergleich dagegen befanden sich Cluster, welche auf eine signifikant geringere kortikale Dicke bei RE hindeuten, hauptsächlich im Bereich des entsprechenden Lappens ($p < 0,05$, Abb. 1b). Abhängig von dem am stärksten betroffenen Hirnlappen unterschieden sich auch das Auftreten und die Verteilung geringerer Volumina im Kleinhirn (Abb. 1c): Subgruppen mit vorwiegend im Frontal- ($n = 16$) und Parietallappen ($n = 2$) lokalisierter Hirnatrophie wiesen kein signifikant geringeres Kleinhirnvolumen auf als Kontrollpersonen. Temporale ($n = 6$) und insuläre ($n = 6$) Subgruppen hingegen zeigten signifikante kontraläsionale Kleinhirnatrophie, während in einer okzipitalen Subgruppe ($n = 9$) Atrophie im Kleinhirn vorwiegend ipsiläsional zu beobachten war ($p < 0,01$). In einer sechsten Subgruppe mit diffus-verteilter zerebraler Atrophie ($n = 18$) trat eine leichte bilaterale Kleinhirnatrophie auf ($p < 0,01$).

Diskussion: Die anatomische Verteilung zerebraler Atrophie innerhalb des ipsiläsionalen Kortex in der untersuchten Kohorte von Patient:innen mit RE zeigt verschiedene fokale Schwerpunkte, die wir in Subgruppen eingeteilt haben. Abhängig von diesen Subgruppen unterscheiden sich ebenfalls Auftreten, Lateralität und Lokalisation der zerebellären Atrophie. Die Kleinhirnatrophie lässt sich allerdings nicht in allen Subgruppen als Diaschisis-bedingte sekundäre Atrophie nachvollziehen, was eine Entzündung im Rahmen einer primären Beteiligung des Kleinhirns durch RE nahelegt. Auffällig ist hier die Assoziation von Patient:innen mit okzipitalem Fokus und ipsiläsionaler Kleinhirnatrophie.

Poster: Antiepileptika

P 13

Abrupter Wechsel von Levetiracetam auf Brivaracetam: Auswirkungen auf das psychologische Profil. Eine kontrollierte prospektive Studie

A. Kassoum¹, T. Intravooth¹, A. S. Wendling¹, B. J. Steinhoff^{1,2}

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ²Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg i. Br., Deutschland

Hintergrund: In der klinischen Praxis wird Brivaracetam (BRV) gegen Levetiracetam (LEV) gelegentlich wegen vor allem psychiatrisch/psychologischer Störwirkungen in der Hoffnung ausgetauscht, die Verträglichkeit zu verbessern. In dieser Studie evaluierten wir diesen Effekt mit Hilfe standardisierter psychologischer Untersuchungen bei stationären Patienten, die abrupt von LEV auf BRV umgestellt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die auf LEV verblieben.

Methoden: Die Patienten wurden mit multiplen Tests einschließlich SCL-90-S, BDI II, AEP und Qolie-31-P untersucht, und zwar zum Zeitpunkt T1 und nach einer Woche zum Zeitpunkt T2, wenn sie entweder von LEV auf BRV umgestellt worden waren oder aber unter unverändertem LEV (Kontrollgruppe). Zur Sicherung der tatsächlich erfolgten medikamentösen Veränderung wurden die Serumkonzentrationen zu den Zeitpunkten T1 und T2 gemessen. Die restliche Medikation blieb stabil.

Ergebnisse: 63 Patienten nahmen teil, 34 wurden auf BRV umgestellt. Zum Zeitpunkt T1 wiesen die dann auf BRV umgestellten Patienten eine geringere Anzahl und Anfallsmedikation auf (2,1 vs 2,6, $p=0,029$) und hatten eine höhere monatliche Anfallsfrequenz ($p=0,026$ für fokale Anfälle, $p=0,015$ für bilateral tonisch-klonische Anfälle). Unter allen erhobenen psychologischen Daten ergaben sich lediglich hinsichtlich Angst ($p=0,020$) und Psychoseneigung ($p=0,046$) im SCL-90-R höhere Werte bei den dann auf BRV umgestellten Patienten. Zum Zeitpunkt T2 unterschieden sich die Werte nicht mehr von den Kontrollen. Die multiple Regressionsanalyse ergab, dass männliches Geschlecht, jüngeres Lebensalter und Monotherapien signifikante Prädiktoren einer psychologischen Verbesserung waren. Unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Schlussfolgerungen: Diese aus unserer Sicht aufgrund des pharmakokinetischen Profils von LEV und BRV gerechtfertigte Kurzzeitstudie zeigt, dass psychologische Besserungen nach dem Switch von LEV auf BRV messbar erreicht werden können.

P 14

Cenobamat: Ergebnisse der add-on Therapie bei den ersten PatientInnen am Epilepsiezentrum Berlin Humboldt-Klinikum

F. Losch, F. Weißinger, K. Krämer, B. Schmitz

Vivantes Humboldt-Klinikum, Klinik für Neurologie, Zentrum für Epilepsie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Cenobamat ist ein neues antikonvulsives Medikament für die add-on-Therapie fokaler Epilepsien mit Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Cenobamat wurde in der EU im Oktober 2020 innerhalb eines compassionate-use-Programms zugelassen, im April 2021 erfolgte die Marktzulassung. Das Medikament wirkt zum einen durch eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, zum anderen hat es eine nicht Benzodiazepin-kompetitive allosterische Modulations-Funktion am GABA-A-Rezeptor.

Material und Methoden: Wir haben seit Oktober 2020 75 PatientInnen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie zusätzlich mit Cenobamat behandelt. Die PatientInnen waren zwischen 19 und 83 Jahre alt (im Durchschnitt 39 Jahre), die Anzahl vor Behandlung mit Cenobamat eingenommener Antikonvulsiva lag zwischen 2 und 10 (im Durchschnitt 5). Die

Anzahl der epileptischen Anfälle schwankte zwischen 1 Anfall/Monat und bis zu 10 Anfällen/Tag. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1 und 14 Monaten; die vorläufigen Ergebnisse von 44 PatientInnen, die mindestens 3 Monate Cenobamat einnahmen, wurden ausgewertet. Die Dosis lag zwischen 50 und 500 mg/d.

Ergebnisse: Bei 14 PatientInnen (32 %) konnte Anfallsfreiheit erzielt werden. Bei 10 (22 %) PatientInnen nahm die Zahl der Anfälle um mindestens 50 % ab. 7 (16 %) PatientInnen haben nach 3 Monaten das Medikament nicht weiter eingenommen (1 ungeplante Schwangerschaft, 2 mal neu aufgetretener Kopfschmerz, 3 mal Stimmungsverschlechterung bis Depression, 1 mal generalisiertes Exanthem ohne systemische Beteiligung). Bei 6 (14 %) PatientInnen wurde das Medikament aufgrund fehlender Wirksamkeit wieder abgesetzt.

Diskussion: Die add-on-Therapie mit Cenobamat zeigte in unserer Gruppe von 44 PatientInnen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie eine gute Wirksamkeit mit > 50 % Respondern und hoher Anfallfreiheitsrate bei guter Verträglichkeit. Drei PatientInnen entwickelten eine Toleranz, der mit einer Dosissteigerung begegnet werden konnte. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen von Cenobamat komplett reversibel. In unserer noch kleinen Beobachtungsgruppe ließen sich keine Prädiktoren für gute Wirksamkeit und Verträglichkeit oder günstige Wirkstoffkombinationen identifizieren.

P 15

Erste Erfahrungen mit Cenobamat bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit Intelligenzminderung und einem Patienten mit Dravet-Syndrom

A. L. Friedo, B. Greshake

Epilepsieklinik Tabor, Bernau, Deutschland

Laut einer Metaanalyse von 38 Studien (Robertson et al., 2015) liegt die Prävalenz der Epilepsie bei Menschen mit Intelligenzminderung bei 22 % – mit einer Zunahme bei schwerer intelligenzgeminderten Patienten.

Dennoch ist die Gruppe der erwachsenen Intelligenzgeminderten im Vergleich zu entwicklungsverzögerten Kindern in der Regel nicht vergleichbar gut abgeklärt, insbesondere was genetische Ursachen der Erkrankung angeht.

Dabei zeigten Zacher et al (2021), daß in einer Kohorte von 150 intelligenzgeminderten Erwachsenen bei 58,3 % eine genetische Anomalie festgestellt werden konnte. In 11,8 % dieser Fälle wurde diese als behandlungsrelevant betrachtet.

Das neu zugelassene Antikonvulsivum Cenobamat führt laut Zulassungsstudien zu einer vergleichsweise hohen Rate an Anfallsfreiheit bei zuvor pharmakoresistenten Patienten. Die Gruppe der pharmakoresistenten intelligenzgeminderten Epilepsiepatienten wurde dabei bislang kaum gesondert betrachtet.

Wir dosierten bei 8 (21 bis 64 Jahre, 5 Männer, 3 Frauen) Patienten mit Intelligenzminderung (1 hiervon mit genetisch gesichertem Dravet-Syndrom [1. 1999: Missense-Mutation am SCN1A-Exon 19:p.Asp1288Tyr heterozygot]) nach vorgeschriebenem Titrationsschema Cenobamat zur Kombinationstherapie aus 2 bis 5 vorbestehen AED ein. In 6 von 8 Fällen war Clobazam Teil der Begleitmedikation. In den meisten Fällen wurde nach Erreichen von 100 mg Cenobamat die Begleitmedikation reduziert, häufig wurde hierbei mit Clobazam begonnen. Im Beobachtungszeitraum wurden Tagesdosierungen von Cenobamat von 200 bis 300 mg erreicht. Es wurden diskrete bis moderate – meist vorübergehende – Nebenwirkungen wie verstärkte Gangunsicherheit, Müdigkeit, Benommenheit beobachtet, die nicht zum Therapieabbruch führten.

6 von 8 Patienten können sinnvoll beurteilt werden (ausreichend langes Follow-up): Alle 6 zeigte eine Reduktion der Anfallshäufigkeit, hierunter auch der Patient mit Dravet-Syndrom. In einem Fall wurde ein Ausbleiben von BTKA, in eine anderen Fall erstmalig eine mehrwöchige Anfallsfreiheit beobachtet.

Zusammenfassend: war trotz vorbestehender antikonvulsiver Polytherapie die add-on-Behandlung mit Cenobamat bei pharmakoresistenter Epilepsie ohne Therapieabbrüche und wesentliche Nebenwirkung für alle behandelten Patienten tolerabel. Es ist jedoch in jedem Fall erforderlich, die Begleitmedikation, insbesondere Clobazam und Na-Kanal-Blocker, deutlich zu reduzieren, um die Verträglichkeit zu verbessern. Bei ausreichend langem follow-up kam es bei allen Patienten zu einer Anfallsreduktion. Cenobamat hat demnach bei Menschen mit Intelligenzminderung eine genauso gute Wirksamkeit wie in der Studiengruppe. Auch in einem Fall eines genetisch gesicherten Dravet-Syndroms wurde Cenobamat eingesetzt und es konnte eine deutliche Anfallsreduktion bewirkt werden.

P 16 Langzeiteffekte von Zonisamid bei Menschen mit Intelligenzminderung und Epilepsie

K. Eck, M. Winterholler, F. Kerling

Krankenhaus Rummelsberg GmbH, Neurologische Klinik, Schwarzenbruck, Deutschland

Ziel: Diese Studie zielte darauf ab, die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Zonisamid (ZNS) bei erwachsenen Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie und Intelligenzminderung (IM) in unserem Epilepsiezentrum zu untersuchen.

Patienten und Methoden: In einer monozentrischen, offenen Beobachtungsstudie auf Basis standardisierter Anfallsprotokolle untersuchten wir retrospektiv 87 Patienten (39 weiblich, mittleres Alter $40,6 \pm 13,6$, Spanne 18–75 Jahre) mit IM und pharmakoresistenter Epilepsie. Die Auswertung einschließlich Berechnung der Retentionsrate erfolgte für die Intervalle 3–6, 9–12 und 21–24 Monate nach Beginn der ZNS-Therapie. Die Clinical Global Impressions Scale-Improvement (CGI-I) wurde verwendet, um qualitative Veränderungen der Anfallsschwere und des klinischen Status zu erkennen. Wir untersuchten Veränderungen des Körpergewichts und den Einfluss des Patientenalters auch unter Berücksichtigung von Assoziationen mit anderen Patientenmerkmalen.

Ergebnisse: Die Retentionsrate nach 24 Monaten betrug 60 %. 28 % brachen die ZNS-Therapie aufgrund zunehmender Anfallshäufigkeit, fehlender Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse (UE) ab. Sedierung (38 %), Sprachstörungen (19 %), herausforderndes Verhalten (10 %), leichter Hautausschlag (10 %) und Schwindel (10 %) waren die häufigsten UE. Die Responderrate betrug 40 %, acht Patienten (9 %) wurden anfallsfrei. Wir fanden, dass CGI-I dosisabhängig ist. Hinsichtlich der Veränderungen des Körpergewichts beobachteten wir keinen Unterschied zwischen Patienten, die die ZNS-Therapie fortsetzten oder abbrachen, und Respondern oder Non-Respondern. Allerdings identifizierten wir das höhere Alter als einen signifikanten Risikofaktor für die Gewichtsabnahme.

Schlussfolgerungen: Zonisamid kann eine sichere und effiziente Therapieoption für Patienten mit IM und pharmakoresistenter Epilepsie darstellen. Das Körpergewicht sollte jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei älteren Patienten.

P 17 Effektivitäts- und Nebenwirkungsanalyse von Levetiracetam und Lamotrigin in der Epilepsie-Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen.

E. H. U. Rauf, T. Wienhues, J. von Rümker, N. K. Focke

Georg-August Universität, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland

Die Dosisfindung und Auswahl von Antiepileptika in Epilepsie-Ambulanzen ist ein komplexes Unterfangen. In einigen Fällen werden Dosierungen oberhalb der Zulassung verwendet. Die existierenden Zulassungsstudien der Antiepileptika bieten in diesen Fällen für die Behandelnden begrenzte Informationen bezüglich der Effektivität und der Nebenwirkungsraten.

Ziel der hier gezeigten Studie ist mithilfe der Epilepsie-Ambulanz-Daten der Universitätsmedizin Göttingen die Dosis-Wirkungs- und Dosis-Nebenwirkungs-Beziehungen von Levetiracetam (LEV) und Lamotrigin (LTG) für einen breiten Dosis-Bereich für generalisierte und fokale Epilepsien zu untersuchen.

Dabei wurden retrospektiv die Epilepsie-Klassifikation, Medikamentenanamnese, Anfallshäufigkeit und Nebenwirkungen (UAWs) von Patient:innen (Pat.), die LTG ($n=232$) oder LEV ($n=238$) erhielten anhand von Arztbriefen und Anfallstagebücher erfasst. Eingeteilt wurde anhand der Anfallshäufigkeit in die Gruppen „voller Effekt“, d. h. Anfallsfreiheit für mind. 12 Monate und „Teileffekt“, d. h. mind. 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit und/oder -schwere.

Pat. mit einer generalisierten Epilepsie zeigten das Erreichen eines vollen Effektes unter einer Kombinations- oder Monotherapie mit LTG bereits bei niedrigeren Dosen als die Pat. mit einem Teileffekt. Bei 275 mg LTG sowie 1500 mg LEV erreichten jeweils 50 % einen vollen Effekt. Hingegen wurden 50 % aller Teileffekte erst ab einer Dosis von 400 mg LTG bzw. 2000 mg bei LEV erreicht. Eine ähnliche Beobachtung ließ sich bei fokalen Epilepsien unter LEV machen. Hier wurde ebenfalls ein voller Effekt bei 50 % der Pat. bis 275 mg LTG oder 1500 mg LEV erzielt. 50 % der Teileffekte zeigten sich bei LTG 300 mg oder LEV 2250 mg. Bei fokaler Epilepsie wurde 90 % aller vollen Effekte sowohl bei LEV als auch LTG innerhalb der zugelassenen Dosis erreicht. Bei generalisierter Epilepsie war dies nur für LTG der Fall, LEV erreichte hier nur 65 % des vollen Effektes. Die häufigsten UAWs einer Therapie mit LTG waren Schlafstörungen, Schwindel und Tremor. Die häufigsten UAWs einer Therapie mit LEV waren Aggressivität, Müdigkeit und Schwindel. Hierbei traten 25,9 % der UAWs unter einer Dosis von 1000 mg, 77,8 % bis 3000 mg auf. Bei LTG traten 24,1 % aller UAWs bis zu einer Dosis von 200 mg, 86,0 % bis 600 mg auf.

In der Auswertung zeigten sich zusammenfassend Hinweise, dass LEV bei fokalen Epilepsien eine bessere Dosis-Wirkungsbeziehung aufweist als bei generalisierten Epilepsien. Im Kollektiv der Pat. die einen Teileffekt erreichten, mussten im Mittel höhere Dosen verwendet werden als im Kollektiv der Pat. mit vollem Effekt. Die Hochdosis-Therapie zeigte im Vergleich zu den zugelassenen Dosen eine ungünstigere Dosis-Wirkungsbeziehung. Interessanterweise nahm jedoch die Nebenwirkungsrate von LEV in diesen Bereichen nicht gleichermaßen zu. Der Hochdosis-Einsatz kann somit insbesondere im Fall von LEV nach Abwägen der Wirkungs-Nebenwirkungsrelation vertretbar sein.

Poster: Epidemiologie und Versorgungsforschung

P 18 Prävalenz seltener Erkrankungen mit Epilepsie bei erwachsenen Patienten im Epilepsiezentrum

E. Moritz¹, T. Intravooth¹, P. Martin¹, B. J. Steinhoff^{1,2}

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ²Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg i. Br., Deutschland

Hintergrund: Das Europäische Referenznetzwerk für seltene und komplexe Epilepsien EpiCARE ist eine europäische Bemühung, den Zugang betroffener an spezialisierte Zentren zu erleichtern und Forschung sowie klinische Studien zu unterstützen, um letztlich die klinische Versorgung von betroffenen Patienten zu verbessern. Obwohl Patienten mit seltenen und komplexen Epilepsiesyndromen traditionell von klassischen Epilepsiezentren versorgt werden, wie sie durch die European Association of Epilepsy Centers (EAEC) repräsentiert werden, sind diese Zentren aktuell von EpiCare nahezu ausnahmslos ausgeschlossen. Es stellt sich die Frage, ob hierdurch nicht zahlreiche betroffene Patienten von EpiCARE ausgeschlossen werden.

Methoden: In dieser nicht interventionellen Beobachtungsstudie wurden in einer zufällig ausgesuchten Woche (Woche 40) 2020, also vor Beginn der Covid-19-Pandemie, alle ambulant und stationär behandelten Patienten am Epilepsiezentrum Kork erfasst. Anhand der Datenlage wurde un-

tersucht, ob das vorliegende Epilepsiesyndrom im Orphanet®-Register seltener und komplexer Epilepsiesyndrome abgebildet wurde und so die Prävalenz solcher Erkrankungen am Epilepsiezentrum Kork ermittelt. Patienten unter 18 Jahre und Bewohner wurden nicht eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Freiburg geprüft und zugelassen (Nr. 590/19).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 272 Patienten erfasst (Mittleres Alter 39,3 Jahre, 18–90 Jahre), von denen 128 (47 %) die Orphanet®-Kriterien für ein seltenes und komplexes Epilepsiesyndrom erfüllten. Von diesen 128 Patienten waren 58 % Frauen ($n=74$). 45 % ($n=58$) hatten einer strukturelle, 40 % ($n=51$) eine genetische oder vermutlich genetische Epilepsie, bei 10 % ($n=13$) bestand eine inflammatorische/infektiöse Ursache, bei 3 % ($n=4$) war die Genese metabolisch und bei 2 % ($n=2$) auf eine Autoimmunerkrankung zurückzuführen. Bei 16 % ($n=21$) war bereits eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt worden. Praktisch alle Patienten wiesen Komorbiditäten wie infantile Zerebralpareesen, Hemiparesen, Ataxie, intellektuelle Beeinträchtigungen oder Verhaltensauffälligkeiten auf. Die häufigsten Epilepsiesyndrome waren die mesiale Temporalappenepilepsie mit Hippokampusklerose (16 % aller seltenen Erkrankungen), das Dravet-Syndrom und die tuberöse Sklerose (je 5 %).

Schlussfolgerungen: Knapp 50 % aller Patienten, die innerhalb einer Woche im Epilepsiezentrum Kork behandelt worden waren, weisen seltene und komplexe Epilepsiesyndrome auf, wie sie EpiCARE eigentlich erfassen möchte. Wir gehen davon aus, dass unter Miteinbeziehung weiterer Mitglieder des EAEC noch eine wesentlich höhere Dunkelziffer offenkundig wird, zumal wir Bewohner der Diakonie Kork und Kinder in unserer Untersuchung noch nicht berücksichtigt haben. Offensichtlich geht die aktuelle Struktur von EpiCARE am Planungsziel vorbei.

P 19

Status epilepticus during the COVID-19-pandemic in Cologne: A retrospective, multicenter study

M. Madlener, F. Kohle, E. Bruno, V. Limmroth, G. Fink, L. Burghaus, M. Malter
Uniklinik Köln, Neurologie, Köln, Germany

Introduction: The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19) spread from China worldwide and reached Germany in early 2020 [1] with severe consequences for all emergency medical care facilities. Several emergencies such as strokes received less inpatient treatment during the first German shutdown in March 2020 [2].

We epidemiologically investigated the impact of the COVID-19 pandemic on the admission and management of patients with status epilepticus (SE) in the Cologne urban area.

Material/Methods: We performed a retrospective analysis based on medical records of all SE patients admitted to the neurological clinics in Cologne in the first pandemic year compared with the last prepandemic year. Patients admitted between 03/2020 and 03/2021 were grouped as the pandemic group (COV), while patients admitted between 03/2019 and 02/2020 served as the pre-pandemic control group (preCOV).

All patients met the ILAE criteria for SE. In the case of generalized tonic-clonic SE (GCSE), the diagnosis was based on the typical clinical manifestation. In the case of non-GCSE, the „Salzburg-EEG-criteria“ were used [3]. Patients were screened for demographics, SE etiology, onset, semiology, treatment, and outcome.

Results: 328 SE patients were analyzed: 157 patients in preCOV and 171 patients in COV. When comparing the two subgroups, we found no differences in median age at onset (preCOV: 66 years, range 18–92 vs. COV: 66 years, range 18–93) or gender distribution (women preCOV 45 % vs. COV 47 %, $p=0.7$). Furthermore, GCSE was equally common in preCOV (37 %) and in COV (42 %, $p=0.3$).

The most common SE causes were remote cerebrovascular disease (preCOV 52 % vs. COV 29 %, $p<0.001$) and brain tumor (preCOV 9 % vs. COV 13 %, $p=0.2$).

Hospitalization occurred in less than 30 min in 25 % of preCOV but only 15 % of COV ($p=0.03$), while 26 % of preCOV and 42 % of COV were hos-

pitalized within 30–60 min ($p=0.003$). SE ceased in (97 %) of preCOV and in (94 %) of COV ($p=0.2$). In-hospital mortality was twice as high for COV (9 %) than for preCOV (4 %, $p=0.1$). MRS before SE onset and at discharge did not differ between groups. SARS-CoV-2 infection was found in only three patients.

Discussion: We provide epidemiologic data of SE management in the COVID-19 pandemic from the fourth largest German city. The pre-pandemic and pandemic subgroups did not differ in their epidemiological characteristics. However, during the COVID-19 pandemic, we found a shift toward fewer cerebrovascular SE etiologies and delayed hospitalization with likely higher mortality rates.

References

1. Streeck H et al (2020) Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a superspreading event in Germany. *Nat Commun* 11(1):5829
2. Richter D et al (2021) Analysis of Nationwide Stroke Patient Care in Times of COVID-19 Pandemic in Germany. *Stroke* 52(2):716–721
3. Beniczky S et al (2013) Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 54(Suppl 6):28–29

P 20

Trends in resource utilization and cost of illness in patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2020

L. M. Willems^{1,2}, M. Hochbaum^{1,2}, J. P. Zöllner^{1,2}, J. Schulz³, K. Menzler⁴, L. Langenbruch^{5,6}, S. Kovac⁵, S. Knake⁴, F. von Podewils³, M. Hamacher³, H. M. Hamer⁷, J. P. Reese⁸, K. Frey^{1,2}, F. Rosenow^{1,2}, A. Strzelczyk^{1,2}

¹Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Department of Neurology, Frankfurt a. M., Germany; ²Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main (EZFRM), Frankfurt a. M., Germany; ³University Hospital Greifswald, Department of Neurology, Greifswald, Germany; ⁴Philipps-Universität Marburg, Epilepsy Center Hessen and Department of Neurology, Marburg, Germany; ⁵Westfälische Wilhelms-Universität, Epilepsy Center Münster-Osnabrück, Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, Münster, Germany; ⁶Klinikum Osnabrück, Department of Neurology, Osnabrück, Germany; ⁷Friedrich-Alexander-Universität, Epilepsy Center and Department of Neurology, Erlangen, Germany; ⁸University of Würzburg, Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, Würzburg, Germany

Objective: To calculate epilepsy-related direct, indirect, and total costs in adult patients with active epilepsy in Germany and to analyze cost components and dynamics compared to previous studies from 2003, 2008 and 2013.

Methods: Direct and indirect costs related to epilepsy were calculated with a multicenter survey using an established and validated questionnaire with a bottom-up design and human capital approach. Epilepsy-specific costs in the German health care sector from 2003, 2008 and 2013 were corrected for inflation to allow for a valid comparison.

Results: Data on the disease-specific costs for 253 patients in 2020 were analyzed. The mean total costs were calculated at € 5551 (\pm € 5805; median: € 2611; range: € 274 to € 21,667) per three months, comprising mean direct costs of € 1861 (\pm € 1905; median: € 1276; range: € 327 to € 13,158) and mean indirect costs of € 3690 (\pm € 5298; median: € 0; range: € 0 to € 11,925). The main direct costs components were hospitalization (42.4 %), anti-seizure medication (42.2 %) and outpatient care (6.2 %). Productivity losses due to early retirement (53.6 %), part-time work or unemployment (30.8 %) and seizure-related off-days (15.6 %) were the main reasons for indirect costs. However, compared to 2013, there was no significant increase of direct costs (–10.0 %), and indirect costs significantly increased ($p<0.028$, +35.1 %), resulting in a significant increase in total epilepsy-related costs ($p<0.047$, +20.2 %). Compared to the 2013 study population, a significant increase of COI could be observed ($p=0.047$).

Conclusion: The present Epi2020 study shows that disease-related costs in adult patients with active epilepsy increased from 2013 to 2020. As direct costs have remained constant, this increase is attributable to an increase in indirect costs. These findings highlight the impact of productivity loss caused by early retirement, unemployment, working time reduction and seizure-related days off.

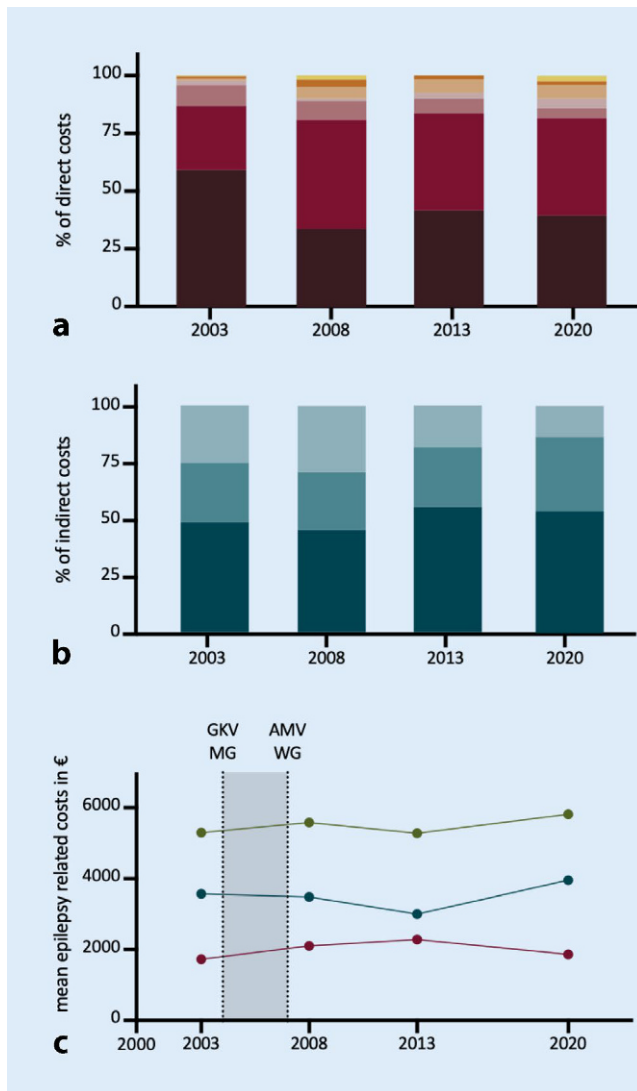


Fig. 1 | P 20 ▲ Breakdown of disease-specific costs of the 2003, 2008, 2013 and 2020 study populations of adult patients with active epilepsy into direct (a) and indirect (b) cost components in percent. In addition, the development of the disease-specific costs per quarter is shown based on the individual study populations from 2003 to 2020 (c) with correction for inflation and changes in gross income to 2020. GKV MG = Health Care Modernization Act (Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenkasse); AMNOG = Pharmaceuticals Market Reorganisation Act (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz)

P 21

Nutzung von und Einstellung gegenüber Telemedizin und medizinischen Apps durch Menschen mit Epilepsie: Vorläufige Ergebnisse der multizentrischen Epi2020 Querschnittsstudie

J. P. Zöllner^{1,2}, A. H. Noda^{1,2}, J. McCoy^{1,2}, J. Schulz³, P. E. Tsalouchidou⁴, L. Langenbruch⁵, S. Kovac⁵, S. Knake³, F. von Podewils³, M. Hamacher³, C. Mann^{1,2}, S. Schubert-Bast^{1,2,6}, A. C. Leyer^{1,2,6}, N. van Alphen^{1,2}, F. Rosenow^{1,2}, A. Strzelczyk^{1,2}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Frankfurt a. M., Deutschland;

²Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Frankfurt a. M., Deutschland; ³Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Pädiatrie und Neuropädiatrie, Frankfurt a. M., Deutschland

Einleitung: Telemedizin kann die Behandlung von chronischen Erkrankungen wie Epilepsie verbessern. Durch die Kontaktbeschränkungen infolge der SARS-CoV-2-Pandemie seit dem Jahr 2020 hat die Verbreitung von Telemedizin zugenommen. Kenntnisse über den krankheitsspezifischen Gebrauch von Telemedizin sind die Voraussetzung für die Weiterentwicklung entsprechender Angebote. Ziel der Studie war es deshalb, Nutzungsverhalten und Einstellung zu Telemedizin von Menschen mit Epilepsie zu untersuchen.

Material/Methode: Wir untersuchten die Nutzung von Telemedizin sowie demographische und klinische Variablen im Rahmen der multizentrischen „Epi2020“-Querschnittsstudie mittels eines validierten Fragebogens unter Einschluss zusätzlicher individueller Fragen zu Kenntnissen über und Gebrauch von Apps und Telemedizin. Die Fragebögen wurden zwischen Oktober und Dezember 2020 durch Erwachsene mit Epilepsie beantwortet, die an den Epilepsiezentren in Frankfurt, Greifswald, Marburg und Münster behandelt wurden.

Ergebnisse: Von 486 befragten Patienten (58 % Frauen, mittleres Alter 40,5 Jahre [Spannweite 18–83]) berichteten 198 (41 %), Gesundheits- oder Medizin-Apps zu benutzen. Gesundheits-Apps (Schrittzähler 31 %, Sport-App 17 %) wurden häufiger genutzt als Medizin-Apps wie Krankenkassen- (15 %) und Zyklus-Apps (12 %). Spezifische Apps für Menschen mit Epilepsie wie Medikamentenerinnerung (10 %) oder Epilepsietagebuch (4 %) wurden nur von einer Minderheit genutzt. Anfallsdetektoren (d. h. Apps als Medizinprodukt) nutzten nur 2 Befragte (0,4 %).

Insgesamt 292 (60 %) Befragte gaben an, bereits von Telemedizin gehört zu haben und 78 % von diesen hatten ein positives Bild gewonnen. Insgesamt 136 (28 %) hatten eine konkrete Vorstellung von dem Begriff und 79 (16 %) hatten persönliche Erfahrung mit Telemedizin gemacht. Die Mehrzahl der Patienten (54 %) würde einen telemedizinischen Kontrolltermin wahrnehmen, 41 % auch im medizinischen Notfall. Datensicherheit und -verfügbarkeit wurden von 291 (60 %) als gleich wichtig erachtet, 19 % war eher die Sicherheit und 11 % eher die Verfügbarkeit wichtig.

Patienten, die einen telemedizinischen Termin wahrnehmen würden, waren im Median jünger (35 Jahre [IQR 20] vs. 42 Jahre [IQR 19,75], $p < 0,001$) und hatten einen höheren Bildungsgrad ($p < 0,001$). Hinsichtlich der telemedizinischen Notfallvorstellung ergab sich jeweils kein Unterschied. Das Vorliegen einer pharmakorefraktären Epilepsie veränderte die Bereitschaft zur Inanspruchnahme telemedizinischer Konsultationen nicht (multivariable logistische Regressionsanalyse).

Diskussion: Obwohl bei Menschen mit Epilepsie in Deutschland eine positive Einstellung gegenüber Telemedizin besteht, nutzte während der SARS-CoV-2-Pandemie nur eine Minderheit spezifische Apps oder Telemedizinangebote. Sozioökonomische Faktoren beeinflussen die Einstellung stärker als die Krankheitsschwere. Die Aufklärung über Telemedizin und spezifische Angebote sollten vor allem sozioökonomisch benachteiligte Gruppen erreichen.

P 22

Does seizure freedom always mean seizure freedom in patients with CASPR2 and LGI-1 encephalitis? a retrospective analysis of long-term follow-up

K. Olaciregui Dague, R. von Wrede, A. Rácz, R. Surges, T. Baumgartner

Universitätsklinikum Bonn, EPILEPTOLOGIE, Bonn, Germany

Introduction: Patients with CASPR2 and LGI-1 encephalitis typically present with epileptic seizures, cognitive deficits, and/or psychiatric symptoms. Seizures typically occur several times per day at disease onset. Patients usually respond very well to immunosuppressive therapy, but not to anti-seizure medication (ASM) in the acute phase of the disease. In sev-

eral case series, the long-term seizure outcome seems to be favorable, prompting the concept of acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis. However, the results of the studies are mostly based on self-reported seizure freedom, favoring under-reporting of seizures.

Methods: Clinical records from our tertiary epilepsy center were screened for patients with LGI-1 and CASPR2 encephalitis. We included all patients who reported seizure freedom for at least 3 months during follow-up and underwent video-EEG monitoring for at least 24 h in the seizure free interval. We then screened for patients who had seizures during video-EEG despite previously indicating they were seizure free.

Results: Out of 32 patients with LGI-1 ($n=24$) and CASPR2 ($n=8$) encephalitis, 23 underwent video-EEG for at least 24 h during follow-up. Of these, 20 (15 LGI1, 5 CASPR2) reported seizure freedom lasting at least 3 months. We recorded seizures in four patients (20%) during video-EEG even though they reported seizure freedom. Reported seizure-free intervals before the recorded seizure ranged from 3 to 27 months. All patients were taking ASM at the time of video-EEG.

Conclusion: Our study challenges the concept of acute symptomatic seizures and calls for a consistent prolonged video EEG telemetry in people with CASPR2 and LGI-1 encephalitis who report seizure freedom.

Poster: Epilepsiechirurgie

P 23

7 T multi voxel spectroscopy (MRSI) may detect focal cortical dysplasia in intractable epilepsy patients as targets for epilepsy surgery

F. Winter¹, G. Hangel², J. Wais¹, M. Tomschik¹, C. Dorfer¹, E. Pataria³, S. Trattig², K. Rössler¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Wien, Austria; ²Medizinische Universität Wien, Exzellenz Zentrum Hochfeld MR, Wien, Austria; ³Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Neurologie, Wien, Austria

Purpose: MR-negative refractory epilepsy is a challenge for the diagnosis and treatment of the affected patients. 7T MRI has been shown to allow localization of morphological alterations in a number of these cases. We propose the addition of a new generation of metabolic imaging based on fast and high-resolution magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI). This overcomes many previous limitations in order to define metabolic changes in suspected lesions like decreased N-acetylaspartate (NAA) and increased total choline (tCho) and total creatine (tCr). To investigate its utility, we conducted a patient study, now presenting the first results.

Materials and Methods: Fourteen patients were included with refractory focal epilepsy. The 3D-MRSI protocol at a Siemens Magnetom 7T had the following main parameters: Scan time 15:30 min, 64x64x39 matrix, 220x220x133 mm³ FOV, 3.4 mm nominal resolution. The reconstructed voxel spectra were fitted using linear combination using LCmodel (basis set with 14 distinct molecules and a macromolecular baseline). Quantities (in institutional units) were collated into metabolic maps which were compared to a clinical neurological assessment based on MRI and EEG and, if available, post-resection histology.

Results: We achieved acceptable image quality in 13 of 14 patients and found hot spots with at least partial correspondence to available clinical preoperative assessment in 11/13 cases. While tCho and tCr were increased in all of these hotspots, in accordance with literature expectations, we found variable changes for glutamate (Glu), myo-inositol (Ins), glutamine, taurine, and most importantly, NAA. We generally found that the NAA increases were eclipsed by stronger changes such as in tCho. In three FCD cases, the defined hot spots aligned well to a later resection, as demonstrated in **Fig. 1**.

Discussion: We successfully implemented a new 7T metabolic imaging protocol that overcomes many previous MRS limitations for patients with pharmacoresistant epilepsy. We achieved high resolution and feasible scan times. We could detect focal metabolic alterations in thirteen of four-

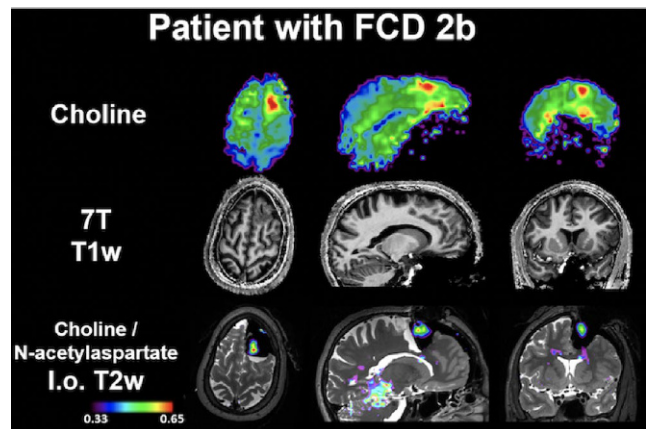


Fig. 1 | P 23 ▲

teen patients of this first dataset. tCho, tCr, Glu, Ins and NAA appear to be the most relevant markers for detection of focal metabolic alterations. We yet need to explore our findings of NAA increases that contradict previous literature. With increased cohort sizes, we hope to be able to differentiate metabolic profiles for FCD subclasses.

P 24

Roboter navigierte Laser Kraniotomie für Tiefenelektroden Implantation in Epilepsie Chirurgie: Erfahrungen in Kadaver und in-vivo Studien

F. Winter¹, T. Wilken², D. Beer², E. Pataria³, C. Dorfer¹, K. Rössler¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Wien, Österreich; ²AOT, Basel, Schweiz; ³Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Neurologie, Wien, Österreich

Einleitung: Ziel dieser Studien war es eine neue Rahmenlose Stereotaktische Methode mittels Roboter-gezielter Laser Ablation zu testen um navigationsgesteuerte Kraniotomien für Tiefenelektroden zu setzen.

Methoden: Sowohl eine Kadaver als auch eine in-vivo non-recovery Studie an Schweinen wurde durchgeführt um diese neue Möglichkeit für Tiefenelektrodenimplantation zu testen. Die Kraniotomien wurden mittels navigierter Roboter-gesteuerter Laser Ablation anstatt der üblichen Handgestützten Bohrmethode gesetzt. Eintritts und Zielpunkt Genauigkeit wurden anhand postoperativer CT Bilder mit präoperativer Planung verglichen.

Ergebnisse: Frontale, parietale und okzipitale Trajekte wurden geplant und in der Kadaverstudie durchgeführt. Tiefenelektrodenlänge waren im Schnitt 45,5 mm. Eintrittspunkt Variationen waren 0,73 mm (+/- 0,66 mm SD), Zielpunkt Genauigkeit variierte um 2,0 mm (+/- 0,64 SD). Die Zeit für die Implantation war 10–15 min pro Elektrode, wobei die Laserablation 30 s in Anspruch genommen hat. In der in-vivo Studie konnten an 2 Schweinen 19 Bohrlöcher gesetzt werden. Intraoperativ kam es zu keinen Anästhesie Irregularitäten. Während der Laserablation kam es allerdings zu Bluteinfluss durch den Knochen. Dies reduzierte die Ablationseffizienz. Dadurch war die Visualisation durch die Tiefenkontrolleinheit eingeschränkt. The Co-axiale Kamera konnte eine erfolgreiche Kraniotomie in 84 % bestätigen. Die Dura wurde durch die Laser Ablation makroskopisch beschädigt, jedoch nicht perforiert. Der Kortex zeigte keinen Schaden.

Diskussion: Navigierte Roboter-gestützte Laser Kraniotomie für die Implantation von Tiefenelektroden ist eine vielversprechende neue Methode und könnte in weiteren Studien Vorteile gegenüber der herkömmlichen rahmenlosen Hand-gesteuerten Kraniotomie mit sich bringen.



Abb. 1 | P 24 ▲

P 25

Surgical planning, histopathological findings and surgical outcome in MR-negative extratemporal epilepsy using invasive EEG, functional imaging, magnetoencephalography, neuronavigation and intraoperative MRI

A. Maslarova¹, Y. Zhao¹, J. Rösch², R. Coras³, T. Kinfe¹, H. M. Hamer⁴, S. Rapp^{1,5}, M. Buchfelder¹, S. Brandner¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurochirurgie, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologie, Erlangen, Germany; ³Universitätsklinikum Erlangen, Neuropathologisches Institut, Erlangen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Epilepsiezentrum, Erlangen, Germany; ⁵Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Halle (Saale), Germany

Objective: MRI-negative drug-resistant epilepsy presents a challenge when it comes to surgical planning, and surgical outcome is worse than in cases with an identifiable lesion. Whereas in temporal lobe epilepsy a standardized resection approach is applicable in many cases, the surgical management of extratemporal lesions is always individual. Here, we present a strategy for surgical planning in patients with extratemporal MRI-negative epilepsy focus and report our histological findings and patient outcomes.

Methods: Patients undergoing epilepsy surgery in the Department of Neurosurgery of the University Hospital Erlangen between 2012 and 2020 were included in the study. Inclusion criteria were: (1) failure to identify a structural lesion on preoperative high-resolution 3 T MRI with a standardized epilepsy protocol and (2) preoperative EEG diagnostics revealing an extratemporal epilepsy focus.

Results: We identified 8 patients corresponding to the inclusion criteria. Second look MRI analysis by an experienced neuroradiologist including the most recent analysis algorithm utilised in our clinic revealed a possible lesion in two patients. One of the patients with a clear focal cortical dysplasia (FCD) finding on a second look was excluded from further analysis. Of the other 7 patients, in one patient invasive EEG was performed with subdural electrodes, whereas the other 6 were subjected to depth electrode EEG. Magnetoencephalography (MEG) was performed preoperatively in all but one patient. An MEG focus was implemented in the resection planning in 3 patients. FDG PET was performed in all, but only implemented in the surgical planning in one patient. Preoperative fMRI was integrated in the surgical planning in order to identify eloquent brain regions. Intraoperative MRI was utilized for resection control and lead to continued resection in two patients. Histopathological evaluation revealed one non-lesional case, four cases with FCD (3 × FCD IIa and 1 × FCD IIb) as well as two cases with mild developmental malformation. All patients with depth electrodes EEG analysis had Engel 1A outcome on follow-up whereas one case with subdural electrode monitoring had Engel 1B outcome.

Conclusion: We describe a multimodal approach for preoperative planning and surgical treatment of extra-temporal MRI-negative epilepsy, based on invasive electrode EEG and intraoperative MRI resection control, which in our series lead to a favorable epilepsy outcome in all patients.

P 26

Wie, wo und bei wem beeinflussen epilepsiechirurgische Resektionen das Benennen: eine Lesion-mapping Studie

C. Reindl¹, A. L. Allgäuer¹, B. A. Kleiser¹, M. Dogan Onugoren¹, J. D. Lang¹, T. M. Welte¹, J. Stritzelberger¹, K. Winder², K. Rössler³, J. Rösch⁴, A. Doerfler⁴, F. Seifert², M. Schwarz², S. Gollwitzer¹, S. Rapp¹, H. M. Hamer¹, K. Walther¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland; ³Universitätsklinik Wien, Neurochirurgische Klinik, Wien, Österreich; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologische Klinik, Erlangen, Deutschland

Einleitung: Die Frage, ob, wo und bei wem nach einer temporalen Resektion in der dominanten Hemisphäre eine Verschlechterung der Benennungsfähigkeit zu erwarten ist, ist nicht abschließend geklärt. Ziele der Studie waren die Bestimmung der Patientencharakteristika und der Hirnareale, in denen eine epilepsiechirurgische Resektion zu einer signifikanten Verschlechterung des visuellen Benennens führt.

Methode: In einer Kohorte von 311 Patienten des Epilepsiezentrums Erlangen, die sich zwischen 1998 und 2020 einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen, wurde präoperativ und 6 Monate postoperativ ein Bildbenennungsscore (Boston Naming Test, BNT) erhoben. Alle Patienten hatten eine links-hemisphärische Sprachdominanz. Die chirurgischen Läsionen wurden auf dem postoperativen MRT eingezeichnet und für die statistische Analyse mittels voxelbasiertem Läsions-Symptom-Mapping (VBLSM) normalisiert. Die Korrelation zwischen Läsion und Vorhandensein einer postoperativen Verschlechterung des Benennens wurde voxelweise untersucht, wobei für das Gesamtvolumen der Läsion kontrolliert wurde.

Ergebnisse: Eine Verschlechterung des BNT-Scores stand in signifikantem Zusammenhang mit einer Operation am linken Temporallappen. Von 121 Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie trat bei 33,1 % eine signifikante postoperative BNT-Verschlechterung auf, um durchschnittlich 6,0 %. Die Verschlechterung der Benennungsfähigkeit von Patienten mit Epilepsiemanifestation nach dem 5. Lebensjahr war signifikant mit Resektionen im linken Temporallappen in 2 kleinen temporo-basal gelegenen Arealen im Gyrus temporalis inferior (ITG) und im Gyrus fusiformis (FG) verbunden. In dieser Kohorte ging eine Resektion im ITG bzw. im FG mit einer mittleren Verschlechterungswahrscheinlichkeit des BNT von 10,8 bis 14,4 % bzw. 12,1 bis 18,4 % einher. Patienten mit einer Epilepsierstmanifestation vor dem 5. Lebensjahr wiesen ein signifikant niedrigeres Bildungsniveau, eine präoperativ reduzierte Benennungsleistung und umfangreichere Resektionsvolumina auf. Das Ausmaß der Verschlechterung der Benennungsfunktion unterschied sich jedoch nicht vom Rest der Kohorte.

Schlussfolgerung: Eine Resektion im dominanten Temporallappen bei Patienten mit Epilepsiebeginn nach dem 5. Lebensjahr ist im Bereich des FG mehr als im ITG mit einem höheren Risiko für eine Verschlechterung der Benennungsleistung von durchschnittlich 10 bis 20 % verbunden.

P 27

Increasing the accessibility of the temporal lobe to invasive pre-surgical evaluation of refractory epilepsy by robotic assistance

M. Gorbachuk¹, K. Machetanz^{1,2}, F. Grimm¹, S. Ethofer¹, T.V. Wuttke¹, M. Tatagiba¹, S. Rona¹, J. Honegger¹, G. Naros^{1,2}

¹Department für Neurochirurgie und Neurotechnology, Tübingen, Germany; ²Institut für Neuromodulation und Neurotechnology, Tübingen, Germany

Background: Invasive video-encephalography (iVEEG) is the gold standard for pre-surgical evaluation of refractory epilepsy. Traditionally, the presumed epileptic focus was covered with subdural electrodes (SDE), a very invasive procedure prone to complications. The introduction of stereoencephalography (SEEG) promised a reduction of invasiveness and surgical risk. However, SEEG surgery with conventional frame-based stereotaxy turned out to be very time-consuming and impeded by the geometry of the frame. The introduction of robot-assisted SEEG simplified trajectories to the temporal lobe. The aim of the present study was to describe the evolution of invasive video-encephalography of the temporal lobe focusing on the impact of the robotic technology.

Methods: This retrospective study enrolled 57 consecutive patients with medically intractable epilepsy who underwent iVEEG of a potential temporal seizure onset zone (SOZ) by SDE ($n=40$) or SEEG ($n=17$). Surgical time efficiency was analyzed by the skin-to-skin time (STS) and the total procedure time (TPT). Surgical risk was depicted by the 90-day complication rate. Temporal SOZ were treated by second stage resective surgery (SSRS). Favorable outcome (Engel^o1) was assessed after one year of follow-up.

Results: Robot-assisted SEEG implantations significantly reduced the duration of surgery in comparison to SDE implantations concerning STS (74 ± 26 vs 173 ± 69 min, $p < 0.001$) and TPT (128 ± 36 vs 208 ± 81 min; $p < 0.001$). SEEG were associated with a smaller complication rate (8% vs 13%, $p = 0.695$). Unilateral temporal SOZ was detected in 33/40 SDE and in 9/17 SEEG cases ($p = 0.045$). 29/42 of patients with temporal SOZ underwent SSRS. Both SDE and SEEG showed excellent positive prediction for a favorable SSRS outcome (92% vs 100%, $p = 1.00$).

Conclusions: Robot-assisted SEEG increases the accessibility of the temporal lobe to iVEEG by improving surgical time efficiency, decreasing the complication rate and without losing its predictive value for a SSRS.

P 28

Langzeitergebnisse der pädiatrischen Epilepsiechirurgie im Erwachsenenalter: Versuch einer Modellierung

C. Hoppe, C. Helmstaedter

Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Im Zuge von Auswertungen der klinischen und psychosozialen Langzeit-Therapieergebnisse der pädiatrischen Epilepsiechirurgie im Erwachsenenalter ist ein überraschend komplexes Zusammenspiel zahlreicher Faktoren für die Therapieergebnisse aufgefallen, welches in einem ersten Versuch konzeptuell (und soweit möglich statistisch) modellieren und veranschaulicht werden soll. Die Ausgangshypothese war, dass mediierende und bedingende Faktoren für den Zusammenhang zwischen erfolgreicher Epilepsiechirurgie (Anfallsfreiheit) und dem erzieltem Gesamtergebnis unterschätzt werden.

Methoden: Auf Basis der Daten von insgesamt 101 Patienten bzw. deren Eltern und den bereits erfolgten Auswertungen werden wir ein anschauliches konzeptuelles Modell des Zusammenspiels aller Faktoren formulieren und soweit möglich statistisch absichern. Wesentliche Faktoren des Modells sind klinische Charakteristika (prä-/chirurgisch), neurologisch-motorische Behinderungen, Komplikationen/„adverse event“, Anfallsoutcome, postop Medikamente, Kognition (Eltern-Rating), Schulabschluss, Erwerbsstatus, Einkommen, Lebenssituation (Familienstand, Wohnsituation) und Mobilität (Führerschein).

Ergebnisse (vorläufig): Die entscheidende Größe für den psychosozialen/psychoökonomischen Gesamt-Outcome ist das Fehlen oder Vorhandensein neurologischer Behinderungen (SINGER Skala), die durch die Epilepsiechirurgie nicht adressiert und im ungünstigen Fall verschlimmert werden. Die Fähigkeit zu einem vollständig unabhängigen Leben erweist sich als sine qua non für ein „normales“ Leben als Erwachsener. Im Hinblick auf andere Outcome-Maße verschafft Anfallsfreiheit nur nichtbehinderten Personen Vorteile in Bezug auf die Mobilität und (leichte) Vorteile auf dem Arbeitsmarkt. Ein Effekt früher vs. späterer Epilepsiechirurgie (im Kindesalter) im Hinblick auf den Gesamtergebnis wurde nicht gefunden.

Schlussfolgerungen: Epilepsiechirurgie erreicht nachhaltig Anfallsfreiheit bei 2/3 der operierten Patienten und Heilung von der Epilepsie bei über der Hälfte der Patienten. Als Ausschlag gebend für die Lebensmöglichkeiten im Erwachsenenalter erweist sich jedoch das Fehlen/Vorhandensein komorbider Behinderungen, welche durch die Epilepsiechirurgie nicht adressiert werden können, im ungünstigsten Fall evtl. sogar verschlimmert werden. Die Indikation zur Epilepsiechirurgie sollte ausschließlich im Hinblick auf eine Erfolg versprechende Behandlung epileptischer Anfälle gestellt werden.

P 29

Enhancing Safety in Epilepsy Surgery (EASINESS): study protocol for a retrospective, multicenter, open registry

R. Drexler, F. L. Ricklefs, L. Dührsen, M. Westphal, T. Sauvigny

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland

Fragestellung: Optimizing patient safety and quality improvement is increasingly important in surgery. Benchmarks and clinical quality registries are being developed to assess the best achievable results for several surgical procedures and reduce unwarranted variation between different centers. However, there is no clinical database from international centers for establishing standardized reference values of patients undergoing surgery for mesial temporal lobe epilepsy.

Methoden: The Enhancing Safety in Epilepsy Surgery (EASINESS) study is a retrospectively conducted, multicenter, open registry. All patients undergoing mesial temporal lobe epilepsy surgery in participating centers between January 2015 and December 2019 are included in this study. The patient characteristics, preoperative diagnostic tools, surgical data, postoperative complications, and long-term seizure outcomes are recorded.

Ergebnisse: The collected data will be used for establishing standardized reference values („benchmarks“) for this type of surgical procedure. The primary endpoints include seizure outcomes according to the International League Against Epilepsy (ILAE) classification and defined postoperative complications.

Schlussfolgerung: The EASINESS will define robust and standardized outcome references after amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy. After the successful definition of benchmarks from an international cohort of renowned centers, these data will serve as reference values for the evaluation of novel surgical techniques and comparisons among centers for future clinical trials.

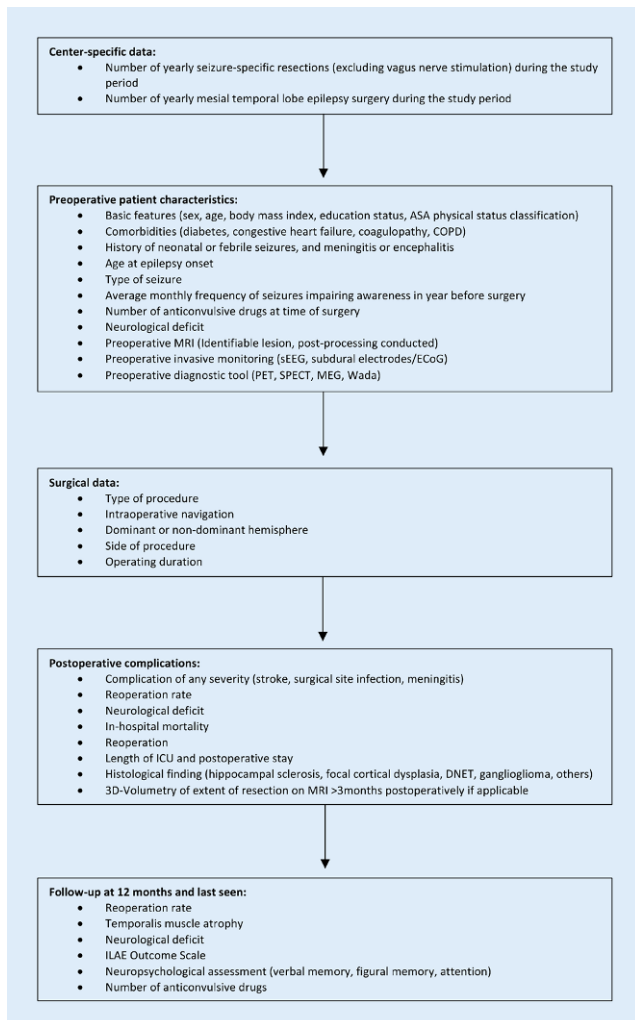


Fig. 1 | P 29 ▲

P 30 Practical aspects of High-density Electric Source Imaging of interictal epileptic discharges in the pre-surgical workflow: amount of spikes and semi-automated spike detection

E. C. Heide, D. van de Velden, N. K. Focke

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland

Introduction: One third of patients with epilepsy is pharmacoresistant and undergoes pre-surgical evaluation. High-density Electric Source Imaging (hdESI) of interictal epileptic discharges (IED) plays an important role in the pre-surgical work-up. However, hdESI is only used in a limited number of epilepsy centers worldwide due to the complex and time-consuming workflow including limited measurement time. Therefore, we analyzed the minimum number of spikes needed and compared the efficiency of a visual with a semi-automated spike-detection using Persyst. **Methods:** We retrospectively evaluated hdESI (256 channels) and individual MRI headmodels of 20 patients with pharmacoresistant focal epilepsy. The distance between the resected zone and the source reconstructed IED served as primary outcome parameter to test the effect of spike numbers on the accuracy of hdESI. As secondary outcome parameters, we analyzed the operator time needed and accuracy of visual compared to semi-automated Persyst spike marking. The data was analyzed in MATLAB (version R2018b), using the Fieldtrip Toolbox (revision: 20191127; <http://www.ru.nl/neuroimaging/fieldtrip/>).

The source reconstruction was performed on a $5 \times 5 \times 5$ mm volumetric grid and later interpolated to an anatomical space of $1 \times 1 \times 1$ mm. For each patient's IED source reconstruction the regularization parameter lambda was estimated individually and the weighted minimum-norm estimation (wMNE) was used.

Results: The distance between the resected zone and the source reconstructed IED did not change more than 1 mm above a mean number of 31 spikes. We found spikes in all of the 20 patients with a mean number of 74 spikes per patient (visual markings) and 113 spikes per patient (semi-automated Persyst markings) in a mean hdEEG length of 13 h and 14 min \pm 5 h and 39 min. The time to mark spikes in the full-length hdEEG was significantly shorter with a semi-automated Persyst marking compared to a purely visual marking by 275 ± 17 min ($p < 0.0001$, unpaired t-Test). Persyst found a median of $76.5 \% \pm 22.4$ of the visual detected spikes. However, the accuracy was not more than $4.1 \% \pm 2.4$ %.

Discussion: Only a moderate number of spikes ($n = 31$) is needed to get an accurate result of High-density Electric Source Imaging (ESI) in patients with pharmacoresistant epilepsy in our cohort. This as well as the timesaving, semi-automated spike detection with Persyst might be a helpful clinical tool to increase the use and practicability of hdESI of interictal epileptic discharges in the pre-surgical work-up.

P 31 Presurgical video-EEG monitoring with epidural foramen ovale and hemispheric peg electrodes—a 25-year perspective

G. Miron^{1,2}, C. Dehnicke², H. J. Meencke², J. Onken³, M. Holtkamp²

¹Tel Aviv Sourasky Medical Center, Epilepsy and EEG Unit, Neurology Department, Tel Aviv, Israel; ²Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg, Institute for Diagnostics of Epilepsy, Berlin, Germany; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurosurgery, Berlin, Germany

Introduction: If pre-surgical scalp video-EEG monitoring (VEM) in concert with neuroimaging and neuropsychology does not allow delineating the presumed epileptogenic zone, invasive VEM with depth and/or subdural electrodes is commonly applied. This approach, however, bears a significant risk for complications with neurological and neuropsychological sequelae. Semi-invasive (SI) VEM utilizing epidural foramen ovale (FO) and hemispheric peg electrodes has been introduced over 30 years ago as a more gentle approach. The aim of this study was to assess the diagnostic significance of SI VEM in pre-surgical work-up covering a time period of 25 years at a single German center.

Methods: In this retrospective study, we analyzed clinical, EEG and imaging characteristics of 180 consecutive patients who had undergone SI VEM between 1996 and 2021. We compared scalp and SI electrophysiological findings and analyzed these with respect to successful determination of the seizure onset zone, pre-surgical decision making and post-surgical outcome. For analysis of seizure onset zone determination, we compared per patient the ratio of seizures with clear ictal onset related to the total number of seizures recorded, each during scalp and SI VEM. Multivariate logistic regression was used to assess predictors of SI VEM of seizure onset zone determination, resection recommendation, and 1-year post-surgical seizure freedom.

Results: SI VEM (recording duration, 10.1 ± 4.7 days) allowed determination of the brain region with ictal onset in 140 patients, compared to 101 patients on scalp VEM. The ratio of clear site of ictal onset increased on SI VEM to 0.7 ± 0.39 , from 0.53 ± 0.42 on scalp VEM, $p < 0.001$. Pre-test predictors of SI VEM ictal onset region determination were lesional imaging (OR 6.4, $p < 0.001$), bilateral scalp EEG interictal activity (OR=0.3, $p = 0.046$), and ratio of clear ictal onset on scalp EEG (OR 3.8, $p = 0.014$). SI VEM allowed for immediate resection recommendation in 36 patients (20 %). In another 59 patients, additional invasive investigation (51 patients unilateral subdural, 8 patients bilateral depth) were needed. In total, resection was recommended in 72 out of 180 patients (40 %, 68 consented to resection). Predictors associated with an eventual recommendation for resection were FO electrode seizure onset (OR 4.4, $p < 0.001$) and SI VEM ratio

of ictal events with clear onset (OR 5.9, $p=0.036$). Among 60 patients with 1-year follow-up, 53 % were seizure-free. Predictor of post-surgical seizure freedom was FO electrode ictal onset (OR 5.9, $p=0.049$). Two patients with epidural electrodes experienced intracranial bleeding and 42 patients had minor complications.

Discussion: Semi-invasive VEM, and in particular use of foramen ovale electrodes, is an effective pre-surgical tool to delineate the site of seizure onset and to recommend patients resective surgery. A relevant subset of patients may be saved from the frequent complications seen with depth and subdural electrodes.

Poster: Experimentelle Epileptologie

P 32

Behandlung einer *KCNA1* gain-of-function Epilepsie mit 4-Aminopyridin

P. Müller¹, D. Schwartzburg Takacs², U. B. S. Hedrich¹, H. Lerche¹, E. Cooper³

¹Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ²Baylor College of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Houston, TX, Vereinigte Staaten; ³Baylor College of Medicine, Department of Neurology, Houston, TX, Vereinigte Staaten

Einleitung: Herausragende Verbesserungen in Sequenzierungstechniken und weltweite Zusammenarbeit hat im Verlauf der letzten zwanzig Jahre eine ständig wachsende Anzahl von entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE) aufgedeckt, die mit Ionenkanalvarianten assoziiert sind. Die funktionelle Charakterisierung dieser Varianten hat zur Neuentwicklung bzw. zur Umwidmung von Medikamenten für Präzisionstherapie geführt. Dieses Jahr reihte sich das üblicherweise gegen Gangstörungen bei Multipler Sklerose benutzte 4-Aminopyridin (4-AP) in die Liste dieser Medikamente ein: 4-AP zeigte sich als Präzisionstherapie für Patienten mit DEEs und Ataxie durch GOF-Varianten (*gain-of-function*) in *KCNA2* erfolgreich. Dies ist erstaunlich, da 4-AP allgemein als Provokateur epileptischer Anfälle bekannt ist.

Die spannungsabhängigen Kaliumkanaluntereinheiten $K_v1.2$ und $K_v1.1$ haben eine bemerkenswerte Ähnlichkeit und formen sogar gemeinsam Kaliumkanäle. Varianten in *KCNA1* sind jedoch typischerweise mit episodischer Ataxie assoziiert und nur in wenigen Fällen wird über Epilepsie als Phänotyp berichtet. Charakteristischerweise weisen die mit Epilepsie assoziierten Varianten in *KCNA1* einen Funktionsverlust auf, und dementsprechend entwickeln auch Mäuse mit einer Deletion von *KV1.1* Epilepsie. Wir beschreiben hier nun einen jungen Patienten mit einer neuen Variante in *KCNA1* (L296F), die homolog zu einer bekannten GOF Variante in *KCNA2* ist. Der Patient zeigte eine schwere fokale medikamentenresistente Epilepsie mit Entwicklungsverzögerung im ersten Lebensjahr.

Material/Methode: Wir benutzten eine automatisierte Zwei-Elektroden-Spannungsklemme an *Xenopus* Oozyten, um den Effekt der Variante in *KCNA1* zu bestimmen. Gleichzeitig führten wir einen individuellen Heilversuch mit 4-AP bei dem Patienten aus, dokumentierten die epileptische Anfallshäufigkeit mit Video-EEG und bestimmten zusätzlich die Serumkonzentration von 4-AP.

Ergebnisse: Die Variante L296F zeigte eine hyperpolarisierende Linksverschiebung der Aktivierungskurve (Spannung bei halb maximaler Aktivierung: $-1,86 \pm 1,47$ mV, $n=23$ für den Wildtyp, $-39,29 \pm 3,51$ mV, $n=18$ für L296F). Eine Applikation von 4-AP blockierte wildtypische $K_v1.1$ Kanäle mit einer IC_{50} von $16,8 \mu\text{M}$ bzw. $13,7 \mu\text{M}$ für L296F. Mit einer Dosis von $0,83 \text{ mg/kg/day}$ 4-AP war der Patient in der Kontrolle nach 6 Monaten anfallsfrei.

Diskussion: Wir berichten hier über den ersten Patienten mit einer DEE, die mit einer GOF Variante in *KCNA1* assoziiert ist und durch 4-AP erfolgreich behandelt werden konnte. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass sowohl ein „*exome-first*“ Ansatz in der Diagnose von frühkindlichen Epilepsien als auch die funktionelle Charakterisierung von Ionenkanalvarianten von hoher Bedeutung für mögliche gezielte Therapiestrategien sind.

P 33

Clinical, neuropathological and molecular features in anti-Drebrin autoantibody-positive patients suspicious for limbic encephalitis

D. Kamalzade¹, C. A. Hummel^{1,2}, K. M. J. van Loo³, A. van Waardenberg⁴, T. Baumgartner¹, R. von Wrede¹, V. Borger⁵, T. Rüber¹, R. Surges¹, N. Melzer^{1,6}, S. Schoch^{1,2}, A. J. Becker², J. Pitsch¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropathologie, Sektion für Translationale Epilepsieforschung, Bonn, Germany; ³Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Epileptologie und Neurologie, Aachen, Germany; ⁴i-Synapse, Cairns, Australia; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurochirurgie, Bonn, Germany; ⁶Uniklinik Münster, Klinik für Neurologie, Institut für Translationale Neurologie, Münster, Germany

Introduction: The aim of this study is to determine the prevalence of anti-Drebrin autoantibodies in a cohort of 620 patients with suspected limbic encephalitis (LE).

Methods: Subsequently, the clinical features, outcome and neuropathological changes after epilepsy surgery of this novel autoantibody-related syndrome in a series of patients positive for the intracellular dendritic spine scaffolding protein antigen Drebrin with adult-onset epilepsy will be retrospectively analyzed. Anti-Drebrin autoantibody-positivity was detected by western blotting and confirmed by analysis of various control samples. Cryopreserved hippocampal human tissue of two patients underwent single nuclei isolation for RNA sequencing.

Results: Anti-Drebrin autoABs was detected in nine patients by western blotting ($m:f=4:5$) with a median age at neurological symptom onset of 44.9 ± 22.0 SD years (16–74 years). Cerebral magnetic resonance imaging of all patients presented increased amygdalohippocampal T2-signaling, change in volumetry of hippocampus or amygdala and hippocampal sclerosis affecting the temporal lobe unilaterally or bilaterally. A significantly increased cell number of activated CD3+/HLA-DR+ T cells was detected by FACS analysis. All nine patients received classical anti-convulsive drugs (ACD), but six patients were pharmaco-resistant. Four patients were additionally treated with immunosuppressive therapy (IS) and three patients underwent neurosurgical brain resection of the epileptic focus for seizure relief. Neuropathological examinations of hippocampal biopsies ($n=2$) revealed hippocampal sclerosis. Cortical biopsy ($n=1$) showed fibrillar and cellular astrogliosis, microglial infiltration, and CD3+ and CD8+ T cells in intraparenchymal and perivascular arrangements. Single nuclei RNA sequencing of hippocampal tissue ($n=2$) was assessed to define specific immune signaling pathways, characterize individual B and T cell profiles and to identify neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis in anti-Drebrin-associated LE.

Discussion: Anti-Drebrin-autoantibody-positive LE represents a novel autoimmune syndrome associated with epilepsy that is characterized by a hallmark clinical presentation. Cell type-specific isolation and transcriptomic profiling provide insight into immune pathology in anti-Drebrin-associated LE.

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1089, FOR2715), Else Kröner-Fresenius-Foundation and the BONFOR program of the University Hospital Bonn.

P 34

Activation of highly dynamic inflammatory pathways in SE-induced TLE

D. S. Galvis Montes¹, K. M. J. van Loo², A. van Waardenberg³, S. Schoch^{1,4}, A. Becker¹, R. Surges¹, J. Pitsch¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Germany; ²RWTH Aachen University, Department of Epileptology and Neurology, Aachen, Germany; ³i-Synapse, Cairns, Australia; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Department of Neuropathology, Bonn, Germany

Introduction: Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common focal epileptic syndrome characterized by the neuropathologic pattern of hip-

pocampal sclerosis which is often drug-resistant. Transient brain damage, including status epilepticus (SE), can lead to chronic hyperexcitability of the hippocampus and induce segmental neurodegeneration. The underlying mechanisms are referred to as epileptogenesis. Although several transcriptomics studies of animal models and human tissue have been described, a detailed transcriptome analysis spanning the entire course of the model stages including early time points during epileptogenesis is lacking. Therefore, we aim to use this approach to decipher various signaling pathways and mechanisms underlying epileptogenesis and translate them into clinical applications, as many of the effects appear to be mediated by homologous changes in gene expression in humans.

Methods: Here, we used the rodent pilocarpine post-SE model with Illumina-based high-throughput sequencing to identify changes in gene expression in CA1 region at early and late stages of the model. The pilocarpine model is widely used and is similarly characterized by the presence of epileptic seizures and the histopathological hippocampal hallmarks such as neuronal loss, astrogliosis, and reactive microglial activation.

Results: We observed that overexpression of immediate early genes (IEGs) are maintained until 72 h after SE. However, some of them are activated only at the very early stage (12 h after SE). This may be a key for the activation of specific transcription factors and pathways leading to TLE. KEGG pathway analysis revealed that TNF signaling, NF-kappa B signaling, and cytokine-cytokine receptor interaction are the most augmented pathways, especially in the early stage. To gain a deeper understanding, we performed extensive bioinformatic analyses to correlate cells type and gene dysregulations by deconvolution and Bayesian hierarchical clustering methods. Immune, oligo, and vascular-related cells appear to be the mostly enhanced, whereas astrocytes and neuronal related genes are the most downregulated. In addition, GO analysis revealed that the group of neurons in which genes are downregulated are mainly associated with synaptic disruption.

Discussion: These data suggest activation of highly dynamic inflammatory pathways in SE-induced TLE that is correlated with seizure activity. Our findings offer promising perspectives on inflammatory pathways as a target for anti-epileptogenic and -convulsive therapeutic strategies being applicable to TLE patients with currently pharmacoresistant disease. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1089, FOR2715), Else Kröner-Fresenius-Foundation and the BONFOR program of the University Hospital Bonn.

P 35

In-vitro-Effekte von S-Licarbazepin als potenzielle Präzisionstherapie für SCN8A-Varianten, die neuropsychiatrische Störungen verursachen

S. Lauxmann, E. Bayraktar, T.V. Wuttke, Y. Liu, U. B. S. Hedrich, H. Lerche
Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Unter den genetisch bedingten Epilepsien stellen Varianten in Natriumkanal-kodierenden Genen eine wichtige Untergruppe dar. Varianten in SCN8A, dem kodierenden Gen für NaV1.6-Kanäle, sind durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, darunter schwer therapierbare epileptische Anfälle, psychomotorische Verzögerung, fortschreitender kognitiver Verfall und andere Symptome wie Autismus, Ataxie oder Dystonie. Die Standardbehandlung mit Antikonvulsiva hat nur begrenzten Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Methoden: Personalisierte Therapieschemata, die auf die krankheitsverursachenden pathophysiologischen Mechanismen zugeschnitten sind, könnten die erforderliche Passgenauigkeit bieten, um die Schwierigkeiten bei der Therapie dieser Syndrome zu überwinden. Zu diesem Zweck untersuchten wir *in vitro* in Neuroblastomzellen und primären neuronalen Kulturen die Auswirkungen von S-Licarbazepin, einem Dibenzazepin der dritten Generation und Verstärker der langsamen Inaktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen, auf drei Na_v1.6-Varianten, die mit den repräsentativen Phänotypen einer milden Epilepsie (G1475R), einer Ent-

wicklungs- und epileptischen Enzephalopathie (M1760I) und einer geistigen Behinderung ohne Epilepsie (A1622D) verbunden sind.

Ergebnisse: S-Licarbazepin verstärkt stark die langsame und – weniger ausgeprägt – die schnelle Inaktivierung von Na_v1.6-Wildtyp-Kanälen. Es wirkt in ähnlicher Weise auf alle getesteten Varianten und unabhängig von ihrem jeweiligen biophysikalischen Funktionsstörungsmechanismus. Darüber hinaus hat S-Licarbazepin variantenspezifische Wirkungen, einschließlich einer teilweisen Umkehrung der pathologisch verlangsamt schnellen Inaktivierungsdynamik (A1622D, M1760I) und einer Tendenz zur Verringerung des verstärkten persistenten Na⁺-Stroms von A1622D-Kanalvarianten. Insgesamt zeigen die Effekte von S-Lic auf das Feuerverhalten von unterschiedlichen Varianten-Kanälen mehr (M1760I) oder weniger (G1475R) ausgeprägte Rescuing-Effekte, sowie einen Trend zur Auflösung eines Varianten-verursachten Depolarisationsblockes mit einer bemerkenswerten Verkürzung von Depolarisations-Plateaus (A1622D).

Schlussfolgerung: Diese Daten zeigen, dass S-Licarbazepin nicht nur substanz-, sondern auch variantenspezifische Effekte besitzt, die zur funktionellen Kompensation der veränderten Kanaleigenschaften beitragen. Personalisierte Behandlungsschemata, die auf eine solche variantenspezifische pharmakologische Modulation hin optimiert sind, könnten dazu beitragen, unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren und den therapeutischen Gesamterfolg von SCN8A-bedingten Erkrankungen zu verbessern.

Poster: Genetik

P 36

Identifizierung einer Neumutation im ZBTB18-Gen durch eine Trio-Gen-Panel-Analyse mittels NGS bei einem Patienten mit globaler Entwicklungsstörung und Epilepsie

M. Kuhn, M. Wenzel, D. Gläser

MVZ genetikum GmbH, Neu-Ulm, Deutschland

Einleitung: Syndromale und nicht-syndromale geistige Behinderungen mit Krampfanfällen sind eine klinisch und genetisch sehr heterogene Erkrankungsgruppe. In der Literatur sind dazu bereits Veränderungen in hunderten von Genen mit unterschiedlichen Vererbungsweisen beschrieben. Eine gezielte molekulargenetische Diagnostik von Einzelgenen ist daher nur in seltenen Fällen möglich.

Wir berichten über einen 6-jährigen Patienten mit unklarer globaler Entwicklungsstörung ohne aktive Sprache, muskulärer Hypotonie und Epilepsie. Es wurde u. a. die klinische Verdachtsdiagnose eines Angelman-Syndroms bzw. einer GLUT1-Defizienz gestellt. Die Familienanamnese ist unauffällig.

Methoden: Array-CGH mit einem Oligo-Microarray (180k-chip, Agilent Technologies), MS-MLPA-Analyse (ME028, MRC Holland), Mutationsanalyse im SLC2A1-Gen mittels Sanger-Sequenzierung sowie MLPA-Analyse (P138, MRC Holland). Gen-Panel-Analyse (Klinisches Exom, TruSight One, Illumina) mittels Next Generation Sequencing (NGS) beim Indexpatienten und seinen Eltern (Trio-Analyse) durch Anreicherung von 6700 Genen, die in den Datenbanken HGMD und OMIM mit einem klinischen Erscheinungsbild assoziiert sind.

Ergebnisse: Die Array-CGH, die Mutationsanalyse mittels Sanger-Sequenzierung im SLC2A1-Gen sowie die MLPA-Analysen in den Genen SLC2A1 und UBE3A waren unauffällig. In der Gen-Panel-Analyse (Trio-Analyse) mittels NGS konnte im ZBTB18-Gen (Chromosom 1q44) die Veränderung c.1352A>C (p.Gln451Pro) heterozygot nachgewiesen werden, die unserer Kenntnis nach bisher nicht bekannt ist. Bei den klinisch unauffälligen Eltern war diese Genveränderung im ZBTB18-Gen nicht nachzuweisen. Somit ist diese Genveränderung beim Indexpatienten höchstwahrscheinlich neu entstanden und wahrscheinlich die Ursache der Erkrankung.

Schlussfolgerungen: Bei der ZBTB18-bedingten Erkrankung, handelt es sich um eine sehr seltene autosomal-dominant vererbte syndromale geistige Behinderung, die phänotypisch Überlappungen mit dem 1q43-q44-

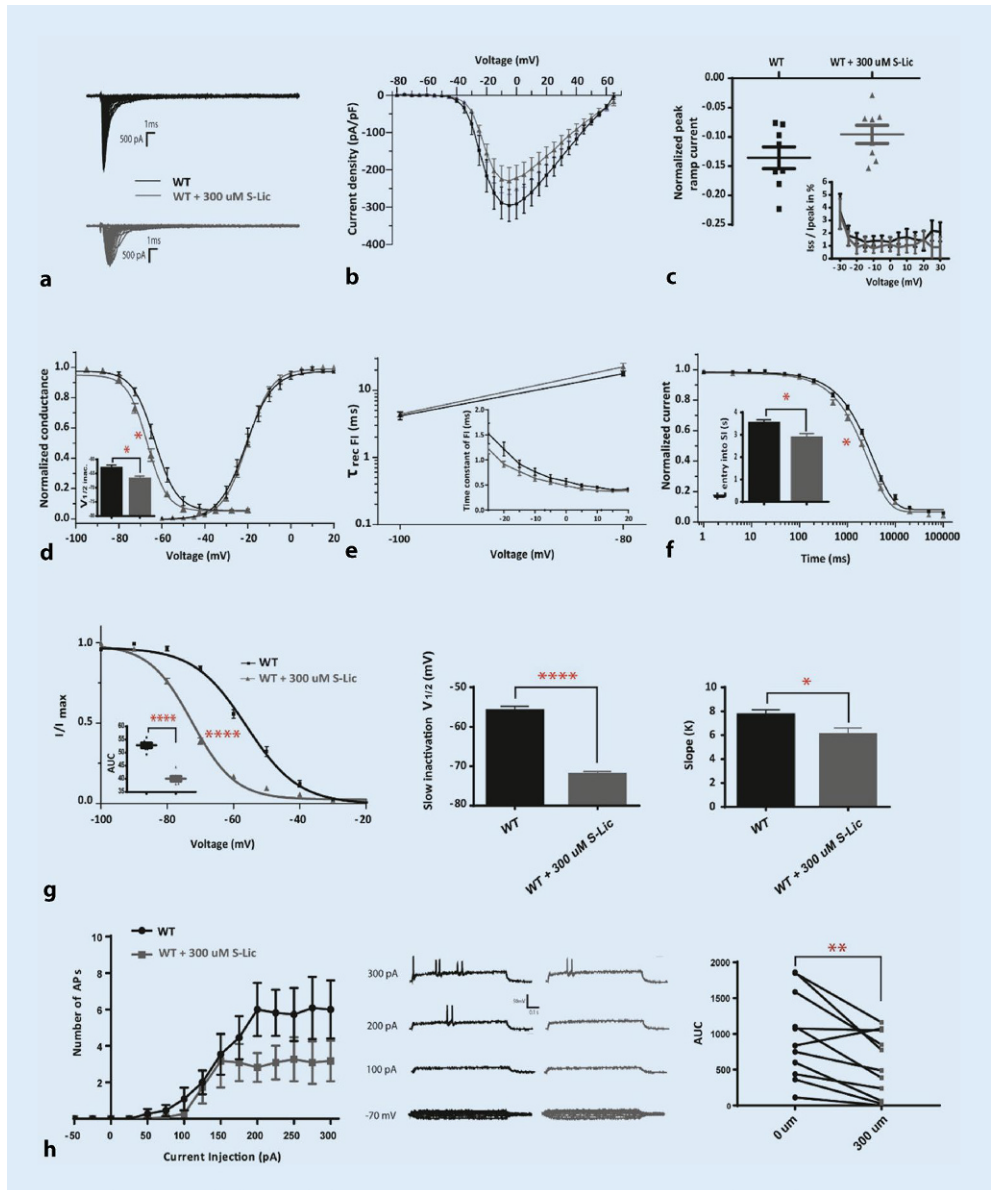


Abb. 1 | P 35 ◀

Deletions-Syndrom aufweist (de Munnik et al. 2014). Allerdings ist eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation derzeit noch nicht möglich (van der Schoot et al. 2017). Das klinische Erscheinungsbild unseres Patienten zeigt eine große Überlappung mit den bisher in der Literatur beschriebenen Phänotypen bei Patienten mit ZBTB18-Mutationen. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung wird das ZBTB18-Gen in der Einzelgen-Diagnostik in der Regel nicht berücksichtigt. Deswegen ist eine parallele Sequenzierung mehrerer krankheitsassoziierter Gene mittels Next Generation Sequencing derzeit die effektivste Methode zur Identifizierung der Krankheitsursache bei seltenen Erkrankungen. Eine Trio-Analyse ermöglicht zusätzlich ein schnelle Detektion von Neumutationen.

P 37
COL4A1-assoziierte Epilepsie mit Leukenzephalopathie

F. Zahnert, S. Knake
 Uniklinik Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland

Wir beschreiben eine 38-jährige Patientin mit bekannter Epilepsie seit dem Grundschulalter mit ausschließlich bilateral tonisch klonischen An-

fällen sowie einer unklaren Sehbehinderung seit dem 8. Lebensjahr. Als Ätiologie der Epilepsie wurde jahrelang ein frühkindlicher Hirnschaden vermutet. Nach einem 20-jährigen anfallsfreien Intervall zwischen dem 11.–31. Lebensjahr kam es zu einer erneuten Anfallshäufung. Im Video-EEG-Monitoring zeigten sich generalisierte epilepsietypische Veränderungen sowie dissoziative Anfälle. Das cMRT stellte bereits im Alter von 26 Jahren eine deutliche subkortikale Leukenzephalopathie dar, das Labor war bis auf eine Transaminasenerhöhung blande.

Es wurde eine Gendiagnostik in die Wege geleitet. Hier zeigte sich eine in silico pathogene, nicht zuvor berichtete heterozygote Variante des COL4A1-Gens (c.589G>T; p. 197Gly>Trp). Das Gen codiert für eine alpha-Kette des Kollagen Typ IV.

Varianten in diesem Gen sind in der Literatur mit fokalen Epilepsien, Leukenzephalopathie als Ausdruck einer Mikroangiopathie, Gefäßfehlbildungen, diversen okulären Anomalien sowie Nephropathie assoziiert. Die Detektion dieser autosomal dominant vererbten Variante war nicht nur aus humangenetischer Sicht relevant und unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Gendiagnostik in der Behandlung von Epilepsiepatienten. Aufgrund u. a. in der Literatur beschriebener, deutlich gehäufte zerebraler Ischämien und Blutungen bei diesen Patienten wurde in der Folge die dringende Abklärung und Einstellung kardiovaskulärer Risiko-

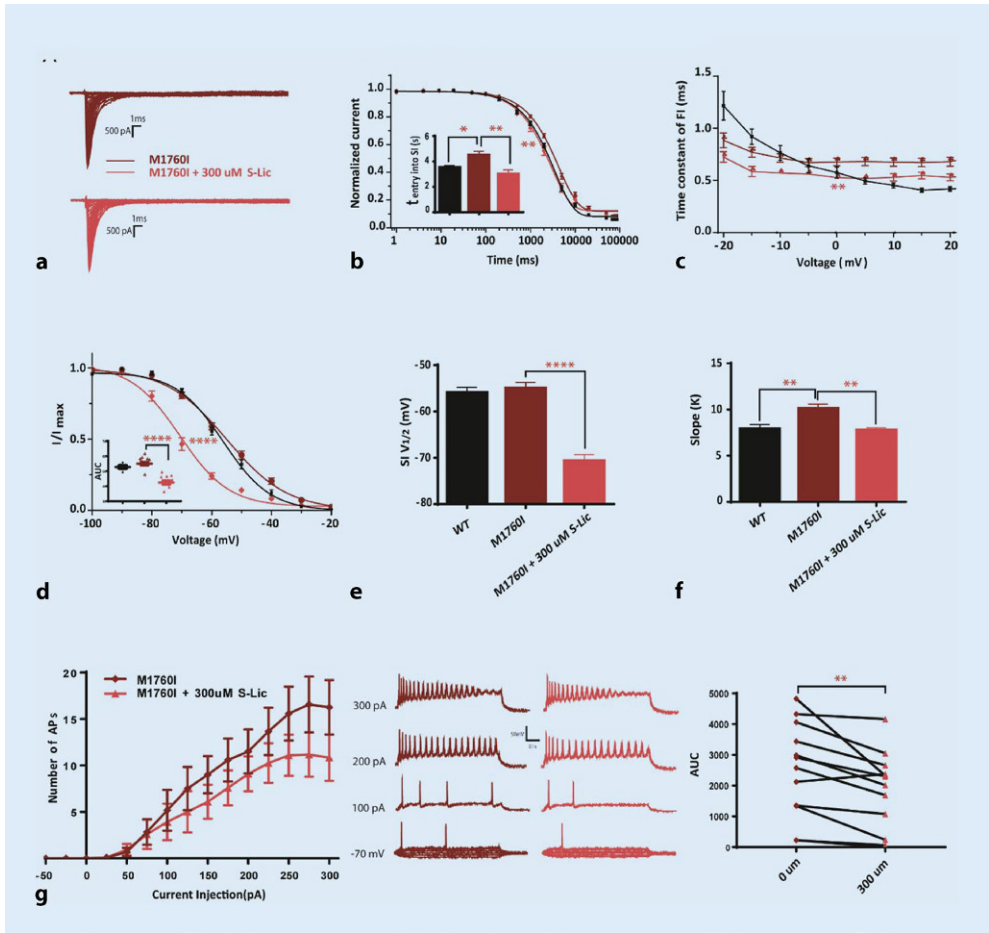


Abb. 2 | P 35 ◀

faktoren initiiert. Eine multidisziplinäre Begleitung der Patientin wurde in die Wege geleitet. Ophthalmologische und internistische Befunde stehen zum Zeitpunkt der Abstract-Einreichung aus und werden nachberichtet.

P 38
GLUT1 deficiency syndrome: a de novo mutation – A case report of two young brothers with different clinical appearance

E. Stoegmann¹, S. Stoegmann², S. Nakielski²
¹Landeskrankenhaus MÖdling, Neuropädiatrie, Wien, Austria; ²KH MÖdling, Kinderabteilung, MÖdling, Austria

Objective: To report the case of two patients – aged nine and 13 – with GLUT1 deficiency syndrome. GLUT1 deficiency syndrome is a treatable autosomal dominant disorder leading to a reduced glucose transport into the brain. While the classical type presents with therapy-resistant epileptic seizures and mild developmental delay, the atypical forms are characterized by ataxia, hypotonia or spasticity in the absence of epilepsy. **Methods:** We made the diagnosis genetically and via lumbar puncture. The cGH array was used as a genetic method: the SLC2A1 gene was amplified via PCR and then examined by using the MLPA method. **Results:** The nine-year-old boy presented with a severe ataxia, and his 13-year-old brother suffered from absence epilepsy, receiving valproate therapy. He also demonstrated a less severe form of ataxia induced by physical strain.

Their mother, a carrier of the gene, had absence seizures as a child herself and currently has a psychiatric disorder and movement disorder, while their father is healthy. A lower glucose account in the cerebrospinal fluid was shown in both patients. It was found that the two brothers have a heterozygote de novo mutation on the SLC2A1 gene. Ketogenic diet was initiated in both cases. After two months of therapy the ataxia had improved in both patients and disappeared altogether after four months of treatment. Consequently, valproate therapy was discontinued in the older patient, who has since stayed free of absences and seizures. A psychological test was conducted with both patients, revealing a minor improvement in their short-term memory and an increase in their range of vocabulary. Moreover, their motor skills and cognitive development have significantly improved. **Conclusion:** In conclusion, ketogenic diet has proven highly effective in patients with GLUT1 deficiency. However, compliance concerning ketogenic diet remains problematic as a successful treatment option.

P 39
Hemiplegische Migräne und durch ketogene Diät provozierte paroxysmale Dyskinesie bei einem Jungen mit Glukosetransporter 1-Defizit-Syndrom

J. Gburek-Augustat, R. Abou Jamra, A. Merckenschlager
 Universitätskinderklinik Leipzig, Abteilung für Neuropädiatrie, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Der Phänotyp des Glukose 1 Defizit-Syndroms (GLUT1-DS) ist breiter als initial beschrieben. Neben den bekannten Symptomen (Epilep-

sie, Mikrocephalie, Entwicklungsstörung, Ataxie) möchten wir mit unserer Falldarstellung auf ein selteneres Symptom hinweisen: der hemiplegischen Migräne.

Material und Methoden: Wir präsentieren den Fall eines 16 Jahre alten Jungen, bei dem Patienten bestand folgende Symptomkonstellation:

- 1.) Im 9. Lebensmonat beginnende Epilepsie (semiologisch tonisch-klonisch generalisiert) mit prompter Anfallsfreiheit unter Valproat. Rezidiv nach Absetzen des Vaproat im Alter von 4 Jahren. Im Verlauf Fortsetzung der Antianfallsmedikation mit Valproat. Darunter keine weiteren epileptischen Anfälle.
- 2.) Rezidivierende hemiplegische Migräne ab dem Alter von 6 Jahren ohne erkennbaren Trigger ca. 6x/Jahr mit passagerer Parese eines Beins und mit Ausbreitung auf den Arm und z. T. mit Fazialisparese (wechselnder Lateralisation), Sehstörungen, Wortfindungsstörung, Erbrechen. Nach der Aurasymptomatik Auftreten von Kopfschmerzen (nicht obligat) mit Besserung nach dem Schlaf. Kein Effekt von Triptanen, geringer Effekt von Ibuprofen und Paracetamol.
- 3.) Zudem bestand bei dem Patienten eine mit Stimulanzien behandelte Aufmerksamkeitsstörung, Lernbehinderung (IQ 73 im SON-R) und Clumsiness.

Ergebnisse: Das führende Symptom, welches zur Vorstellung führte, war die hemiplegische Migräne. Im genetischen NGS-Panel auf hemiplegische Migräne fand sich eine pathogene Missense-Variante c.635G>A, p.(Arg212His) im GLUT1-Gen. Somit konnte die Diagnose eines GLUT1-DS gestellt werden. Nach Diagnosesicherung erfolgte die Einleitung einer ketogenen Diät (KD). In der Induktionsphase der KD entwickelte der Patient eine paroxysmale Dyskinesie, die beim ersten Mal mit zuckerhaltigen Getränken durchbrochen wurde. Auch in der zweiten Induktionsphase entwickelte der Patient eine paroxysmale Dyskinesie (Video vorhanden). Diese wurde mit Lorazepam kupiert und die KD fortgesetzt. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein guter Effekt der KD auf die hemiplegische Migräne, Konzentration und Lernverhalten. Valproat und Methylphenidat wurden abgesetzt. Es kam zu keinem erneuten Auftreten einer paroxysmalen Dyskinesie.

Diskussion/Fazit: Wir möchten anhand dieser Fallpräsentation auf die hemiplegische Migräne als Symptom des GLUT1-DS aufmerksam machen und berichten, dass bei unserem Patienten die KD effektiv auf diese Symptomatik war. Zudem beschreiben wir eine paroxysmale Dyskinesie, die reproduzierbar durch die Einleitung der KD provoziert wurde und bei etablierter Diät nicht wieder auftrat.

P 40

Fallbericht: Zwei Schwestern mit ADCK3-bedingtem Coenzym-Q10-Mangel

J. D. Laakmann¹, P. E. Tsalouchidou¹, F. Zahnert¹, P. M. Mross¹, I. Gorny¹, M. Kubica², F. Bernhardt¹, S. Fuest¹, O. Simon¹, L. Möller¹, K. Menzler¹, S. Knake¹

¹Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Psychosomatik, Marburg, Deutschland

Einleitung: Der aarF-Domänen-enthaltende Kinase-3-(ADCK3)-bedingte Coenzym-Q10-(CoQ10)-Mangel ist eine seltene genetische Störung, die mit zerebellärer Ataxie, Epilepsie und Myopathie einhergeht.

Methoden: Wir stellen zwei Fälle von Schwestern mit ADCK3-bedingtem CoQ10-Mangel vor. Sie wurden in unserer Klinik jeweils aufgrund von epileptischen Anfällen und Myoklonien behandelt. Dieser Bericht analysiert die Merkmale von Klinik, MRT und EEG, sowie die zur Behandlung eingesetzten Medikamente.

Ergebnisse: Fall 1: Patientin 1 (47 J) zeigte die Erstmanifestation der Erkrankung im Alter von 26 Jahren. Damals erlitt sie einen Status epilepticus. Seitdem wies sie eine fortschreitende Ataxie, sowie eine Epilepsie mit ausreichender Anfallskontrolle unter Carbamazepin auf. Im Alter von 47 Jahren wurde sie bei bilateralen myoklonischen Anfällen in unsere Klinik verlegt. Unter Behandlung mit Levetiracetam, Perampnamol, Topiramol und auch nach Umstellung auf Brivaracetam wurde eine kontinuierliche klini-

sche Verschlechterung beobachtet. Auf Grund stärkster Myoklonien und resultierender Aspiration wurde die Patientin intubationspflichtig. Unter Propofol sistierten die Myoklonien, traten jedoch bei Reduktion der Sedierung jeweils wieder auf. Im EEG konnten Anfallsmuster mit biokzipitalen, rechts betonten Spike-Waves detektiert werden. Im cMRT zeigten sich Diffusionsstörungen rechts frontal, sowie eine infratentorielle Atrophie. Im Rahmen einer genetischen Testung wurde ein ADCK3-bedingter CoQ10-Mangel diagnostiziert und die Patientin mit hochdosierten CoQ10 3000 mg/Tag behandelt. Eine signifikante klinische Verbesserung setzte nach 14 Tagen ein.

Fall 2: Patientin 2 (44 J) zeigte Symptome im Alter von 18 Jahren mit Epilepsie und progressiver Ataxie. Die Behandlung mit 600 mg/d CoQ10 begann ein Jahr vor ihrer Aufnahme in unserem Krankenhaus aufgrund der positiven genetischen Diagnose ihrer Schwester. Die Patientin wurde auf Grund von Sehverschlechterungen und Episoden von Bewusstseinsstörungen aufgenommen. Das EEG zeigte einen okzipitalen fokalen Status epilepticus. Die Patientin zeigte eine klinische Verschlechterung mit kortikaler Blindheit und BTKA nach der Umstellung von Carbamazepin auf Lacosamid. Unter Behandlung mit Brivaracetam, Clobazam, Stiripentol und Coenzym Q10 3000 mg/d wurde eine klinische Verbesserung beobachtet. Die MRT zeigte eine Kleinhirnatrophie, sowie fokale Veränderungen in DWI und FLAIR-Wichtung, die regredient waren.

Diskussion: Beide Schwestern litten an progressiver zerebellärer Ataxie, Myoklonien und epileptischen Anfällen. Wie bei den wenigen in der Literatur berichteten Fällen beobachteten auch wir ein okzipitales EEG-Muster mit epileptiformen Graphoelementen, welches den Verdacht auf die Erkrankung lenken und somit zur Früherkennung und Behandlung dieser Patienten beitragen könnte. Bei beiden Schwestern wurde nach Behandlung mit CoQ10 eine signifikante Verbesserung der Symptome beobachtet.

Poster: Grundlagenforschung, Tiermodelle

P 41

Glucocorticoid receptor blockage interferes with synaptic plasticity in the epileptic human temporal cortex.

A. Maslarova¹, S. Schröter², G. Çalıřkan³, S. Salar⁴, K. Kobow⁵, M. Schwarz⁶, R. Coras⁵, H. M. Hamer⁶, I. Blümcke⁵, M. Buchfelder¹, S. Brandner¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurochirurgie, Erlangen, Germany; ²Klinikum Osnabrück, Osnabrücker Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie, Osnabrück, Germany; ³Otto von Guericke Universität Magdeburg, Department of Genetics & Molecular Neurobiology, Magdeburg, Germany; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Erlangen, Germany; ⁵Universitätsklinikum Erlangen, Neuropathologisches Institut, Erlangen, Germany; ⁶Universitätsklinikum Erlangen, Epilepsiezentrum, Erlangen, Germany

Objective: Endogenous glucocorticoids are released in a circadian manner with additional peaks during stressful events. Glucocorticoids exert their action by inducing numerous intracellular cascades affecting cell signaling. Thus, effects on memory and synaptic plasticity have been described both for glucocorticoids and acute and chronic stress. We assessed whether glucocorticoids affect human synaptic plasticity in the cortex of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy.

Methods: Human cortical acute slices were prepared from temporal cortex specimens obtained during surgery for drug-resistant epilepsy and transferred to an interface recording chamber. Extracellular field potential recordings were obtained during repetitive stimulation by well-established protocols for induction of short- and long-term synaptic potentiation. Bath perfusion was performed with the glucocorticoid receptor (GR)-agonist dexamethasone, the GR- and progesterone receptor antagonist mifepristone as well as with the neurosteroid progesterone. Perioperative cortisol levels were assessed to exclude effects of stress-induced cortisol release.

Results: Synaptic plasticity was affected in opposite directions by the corticosteroid dexamethasone, which showed an inhibitory effect on synaptic plasticity, and its antagonist mifepristone, whereas progesterone showed no effect on long-term potentiation. Perioperative cortisol levels were low-normal and comparable to those of patients undergoing surgery for non-epileptic pathologies.

Conclusion: The study demonstrates a detrimental effect of GR-blockage by dexamethasone on synaptic potentiation in the human temporal cortex. This effect is in agreement with corticosteroid effects observed during chronic stress. Chronic recurrent cortisol release during ictal stress events may suppress synaptic plasticity to prevent strengthening of pathologic ictogenic rewiring.

P 42 Neurofilament light chain im Status epilepticus: Eine Pilotstudie

E. Theel¹, G. Kuhlenbäumer¹, F. Leypoldt^{1,2}, J. Dargvainiene², S.L. Kuckertz², N.G. Margraf¹

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

Einleitung: Für den Status epilepticus (SE) als neurologischen Notfall gibt es bisher keinen etablierten Biomarker. Neurofilament light chain (NfL) reflektiert neuroaxonale Schäden und konnte bereits bei anderen neurologischen Erkrankungen vielversprechende Ergebnisse zeigen. In unserer Studie wollten wir die Neurodestruktion bei verschiedenen Statusformen vergleichen sowie die Beziehung zwischen NfL-Konzentration und Prognose untersuchen.

Methode: Die SE-Patient*innen wurden retrospektiv aus den Datenbanken des UKSH Kiel extrahiert, Daten zu ihrem Krankheitsverlauf gesammelt und die NfL-Konzentrationen ihrer eingelagerten Serum- und Liquorproben im Vergleich zu gesunden Kontrollen mittels Simoa[®] gemessen

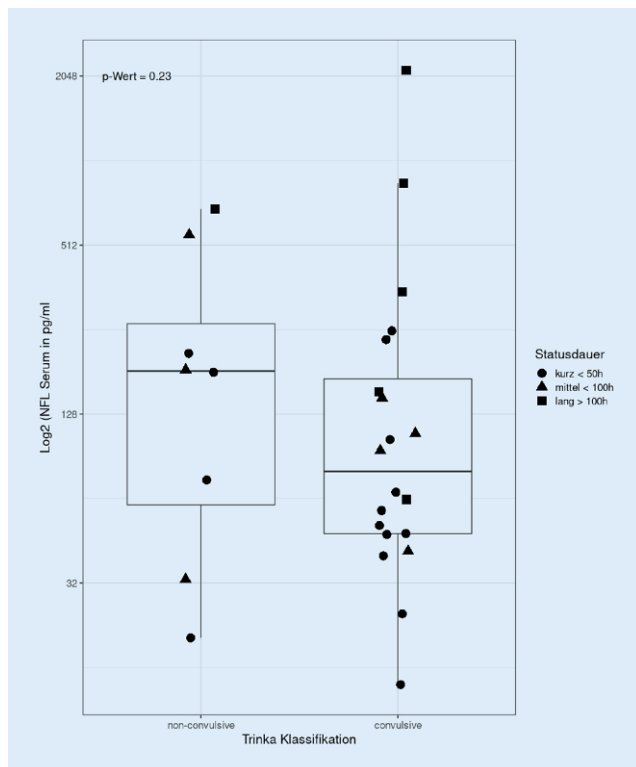


Abb. 1 | P 42 ▲ P-Wert (0,23) adj. für Statusdauer

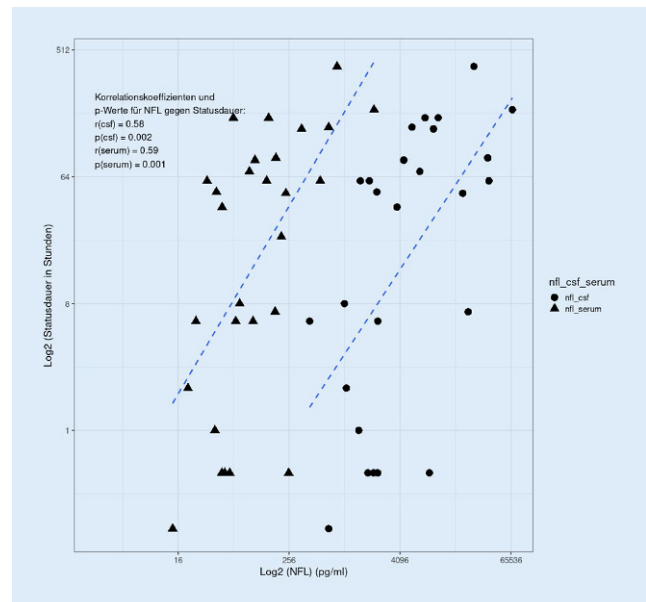


Abb. 2 | P 42 ▲ Statusdauer in h

(N4PB, Quanterix). Als prognostische Scores wurden der EMSE-EAC und der STESS verwendet.

Gruppenvergleiche und Korrelationen erfolgten abhängig vom Vorliegen einer Normalverteilung parametrisch oder non-parametrisch. Die Adjustierung für Statusdauer und Abnahmezeitpunkt erfolgte durch multivariate lineare Regression. Für die lineare Regression wurde die NfL-Konzentration logarithmiert, um die Verteilung einer Normalverteilung anzunähern.

Ergebnisse: Die NfL-Konzentration von Liquor und Serum war hoch korreliert ($\rho=0,69$, $p<0,001$). Wir verwendeten daher im Folgenden die Serumkonzentrationen. Die NfL-Konzentration lag bei 86 % der Patient*innen außerhalb des 95 % Vertrauensbereich der alterskorrigierten Werte der Kontrollen. Die NfL-Konzentration von Männern und Frauen unterschied sich bei Patient*innen ($p=0,12$) und Kontrollen ($p=0,79$) nicht signifikant. Die NfL-Konzentration war hoch mit der Dauer des SE korreliert ($\rho=0,60$, $p<0,001$). Bei den Patient*innen korrelierte die NfL-Konzentration nicht mit dem Alter ($\rho=0,05$, $p=0,82$). Sowohl die unadjustierte ($p=0,50$, MWU) als auch die für die Dauer des Status adjustierte NfL-Konzentration ($p=0,23$, lin. Reg.) unterschied sich nicht signifikant zwischen konvulsivem (kon) und nonkonvulsivem (nkon) SE. Die NfL-Konzentrationen waren weder mit dem Tod noch mit den prognostischen Scores (EMSE-EAC [$p=0,15$, lin. Reg.], STESS ($p=0,45$, Kruskal-Wallis) assoziiert.

Diskussion: Unsere Analysen zeigen, dass die Neurodestruktion gemessen an der NfL-Konzentration in Serum und Liquor beim konvulsivem und nonkonvulsivem SE vergleichbar zu sein scheint. Dies ist ein wichtiger Befund auf Basis von in Patient*innen gewonnenen Neurodestruktionsmarkern und unterstützt, dass beide Statusformen in derselben Dringlichkeit und Konsequenz behandelt werden sollten. Limitierend sind in unserer Pilotstudie die sehr unterschiedlichen Statusdauern und die durch die SE-Klassifikationen unzureichend beschriebene Statusschwere. Der Zeitpunkt der Probengewinnung stellt aus unserer Sicht ein geringeres Problem dar, da die Passagezeit für NfL niedrig zu sein scheint und eine Bestimmung 24 h nach Statusbeginn voll aussagekräftig ist.

P 43

Charakterisierung genetischer Varianten bei monogenetischen Epilepsiesyndromen in *Drosophila* als Modell-Organismus

R. Karge¹, H. Koch¹, S. Wolking¹, F. Fischer¹, A. Voigt^{2,3}, Y. Weber¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Neurologische Klinik, Sektion Epileptologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik RWTH Aachen, Neurologische Klinik, Aachen, Deutschland; ³Jülich Aachen Research Alliance (JARA), Translational Brain Medicine Institute II, Jülich, Deutschland

Einleitung: Genetische Epilepsiesyndrome weisen häufig ein breites phänotypisches Spektrum auf. Eine Aussage zur Pathogenität der nachgewiesenen genetischen Varianten (Genotyp-Phänotyp-Korrelation) ist oftmals nicht sicher möglich. *Drosophila melanogaster* ist als Modell-Organismus für bestimmte Epilepsiesyndrome (z. B. *SCN1A*-assoziierte Epilepsien) bereits etabliert. Im Rahmen unserer Studie(n) charakterisieren wir weitere humane Epilepsie-Gene und/oder deren Orthologe im *Drosophila*-Modell mittels verhaltensbiologischer, elektrophysiologischer und bildgebender Methoden.

Material/Method: Grundlage bilden verschiedene *Drosophila*-Linien mit Mutationen in spezifischen Genen: Phänotypisch sind dies „bang sensitive“ (BS)-Varianten (z. B. *eas* oder *sda (jus)*), welche mechanosensitive Anfälle zeigen. Zudem Varianten im *para* Gen, welches den spannungsabhängigen Natriumkanal der Fliege kodiert, und analog zur genetischen Epilepsie mit Fieberkrämpfen + (GEFS+) oder dem Dravet-Syndrom mit hitzesensitiven Anfällen einhergeht. In allen *Drosophila*-Varianten lassen sich Anfälle durch hochfrequente Elektrostimulation im Gehirn auslösen, welche über das Giant-Fiber-System in der Muskulatur nachweisbar sind. Neue, noch nicht charakterisierte Varianten werden zunächst über gewebspezifische RNAi hinsichtlich der Effekte eines Gen-Knock-downs untersucht. Einzelne, im Menschen auftretende Mutationen sollen über Knock-in oder Methoden wie CRISPR-Cas9 eingebracht werden. Beginnend mit der Etablierung beschriebener Varianten soll es möglich sein, neue epilepsierelevante Gene hinsichtlich ihrer Pathogenität zu charakterisieren. Über Methoden des Calcium-Imaging (CaMPARI) sollen weiterhin Neuronenpopulationen identifiziert werden, die an der Anfallsentstehung mitwirken.

Ergebnisse: Unsere vorläufigen Ergebnisse der verhaltensbiologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen können die Effekte bei bekannten genetischen Varianten reproduzieren. Für diese zeigt sich ein charakteristisches Anfallsverhalten und Auffälligkeiten in elektrophysiologischen Messungen. Es erfolgt derzeit die Etablierung und Untersuchung verschiedener RNAi-Linien.

Diskussion: In *Drosophila* existieren Homologe für ca. 75 % der humanen krankheits-assoziierten Gene. *Drosophila* stellt für die Charakterisierung neuer, in humanen Epilepsie-Genen entdeckter Varianten ein attraktives Modell dar. Gelingt es bekannte pathogene Varianten analog zum humanen Phänotyp zu charakterisieren, könnte das *Drosophila*-Modell in Zukunft der pathophysiologischen Einordnung und Charakterisierung bisher unbekannter oder potenzieller Epilepsie-Gene und als Grundlage für Medikamentenstudien dienen. Die im Vergleich zu Säugetiermodellen einfache Handhabung, kurze Generationszeit und hohe Reproduktionsrate stellen hierbei zusätzliche methodische Vorteile dar.

P 44

Bi-allelic variants in *BDP1* are associated with a novel neurodevelopmental disorder with epilepsy

J. Schröter¹, J. Park², B. Oehl-Jaschkowitz³, N. C. Lee⁴, L. Burglen^{5,6}, N. Bednarek⁷, L. Qebibo⁵, R. Buchert², T. Froukh⁸, T. B. Haack², K. Platzer⁹, R. Abou Jamra⁹, G. F. Hoffmann¹⁰, S. Kölker¹⁰, S. Jung-Klawitter¹⁰, F. Loayza-Puch¹¹, S. Syrbe¹

¹University Hospital Heidelberg, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Epileptology, Heidelberg, Germany; ²University of Tübingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tübingen, Germany; ³Gemeinschaftspraxis für Humangenetik Homburg/Saar, Homburg, Germany; ⁴National Taiwan University Hospital, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Taipei, Taiwan; ⁵Armand Trousseau Hospital, Sorbonne Université, Department of Genetics, Cerebellar Malformations and Congenital Diseases Reference Center and Neurogenetics Lab, Paris, France; ⁶Imagine Institute INSERM, Developmental Brain Disorders Laboratory, Paris, France; ⁷Reims University Hospital Alix de Champagne, Department of Neonatology, Reims, France; ⁸Philadelphia University, Department of Biotechnology and Genetic Engineering, Amman, Jordan; ⁹University Medical Center Leipzig, Institute of Human Genetics, Leipzig, Germany; ¹⁰University Hospital Heidelberg, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Neuropediatrics and Inherited Metabolic Diseases, Heidelberg, Germany; ¹¹DKFZ, Translational Control and Metabolism, Heidelberg, Germany

Introduction: RNA polymerase III (Pol III) synthesizes short non-coding RNAs such as all tRNAs, 5S-rRNA, and U6 snRNA that are pivotal for basic cellular functions. The transcription factor TFIIB recruits the polymerase initiation complex which is required for Pol III-catalyzed transcription [1]. Several subunits of Pol III and TFIIB are known to cause neurodevelopmental disorders (NDDs) [2, 3]. In contrast, heterozygous variants of the TFIIB component Bdp1 have only been associated with hereditary hearing loss [4].

Subjects & Methods: Homozygous and compound heterozygous *BDP1* variants were identified in an international cohort of four subjects with unsolved NDDs using whole exome sequencing. Clinical data and genetic variants were assessed and classified. For *in-vitro* analysis of Pol III-dependent downstream products, ribosome profiling was performed in patient-derived skin fibroblasts of the index patient harboring the bi-allelic, truncating variant p.(Glu2283*).

Results: Affected subjects showed a variable spectrum of a NDD with global developmental delay. All but one subject were alive at last follow-up. Three of four subjects had epilepsy with mainly generalized febrile, myoclonic, or absence seizures. Neuroradiological features included progressive cerebellar atrophy, white matter changes suggestive for hypomyelination, hypoplastic frontal lobes, as well as infantile thalamic and ventricular hemorrhage. Sporadic organ manifestations further comprised retinal dystrophy, cataract, dilated cardiomyopathy, and facial dysmorphism. Ribosomal profiling with differential gene expression analysis of fibroblasts derived from the index patient suggest downregulation of genes involved in autophagy and cellular response to hypoxia in comparison to control fibroblasts.

Discussion: We present a novel progressive neurodevelopmental disorder associated with bi-allelic loss-of-function variants in *BDP1*. Affected subjects present a phenotypic spectrum partially overlapping with hypomyelinating leukodystrophies and pontocerebellar hypoplasia that have previously been associated with variants in components of the Pol III machinery [2, 3]. Ribosomal profiling suggests a possible pathophysiologic involvement of cellular autophagy and hypoxia pathways.

References

1. AbascalPalacios G, Ramsay EP, Beuron F, Morris E, Vannini A (2018) Structural basis of RNA polymerase III transcription initiation. *Nature* 553(7688):301–306
2. Bernard G, Chouery E, Putorti ML et al (2011) Mutations of POLR3A encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 89(3):415–423
3. Borck G, Hog F, Dencic ML et al (2015) BRF1 mutations alter RNA polymerase III-dependent transcription and cause neurodevelopmental anomalies. *Genome Res* 25(2):155–166
4. Giroto G, Abdulhadi K, Buniello A et al (2013) Linkage study and exome sequencing identify a BDP1 mutation associated with hereditary hearing loss. *Plos One* 8(12):e80323

P 45

Protein-Interaktionen der Ste20-like Kinase in Neuronen

A. Quatracci¹, B. K. Robens¹, S. Ahmadi², D. Winter², J. Pitsch³, D. Dietrich⁴, A. J. Waardenberg⁵, M. E. Graham⁶, R. Surges³, A. J. Becker¹, S. Schoch^{1,3}

¹Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ²Universität Bonn, Institut für Biochemie und Molekulare Biologie, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Bonn, Deutschland; ⁵i-Synapse, Cairns, Australien; ⁶Children's Medical Research Institute, Synapse Proteomics, Westmead, Australien

Einleitung: Die Expression der Ste20-like Kinase (SLK) ist in dysplastischen Neuronen in kortikalen Malformationen und Gangliogliomen reduziert. Studien in einem Mausmodell haben gezeigt, dass SLK sowohl die Morphologie als auch die Funktion von Neuronen beeinflusst. Wird die Expression von SLK experimentell reduziert, entwickeln die Neurone einen weniger verzweigten Dendritenbaum und die Dichte von inhibitorischen Synapsen ist im Vergleich zu Kontrollneuronen geringer. Auch wenn Interaktionspartner und Mechanismen von SLK bereits in nicht-neuronalen Zellen beschrieben wurden, sind die molekularen Mechanismen, die der Funktion in Neuronen zugrunde liegen, nicht bekannt.

Methoden: Um zu untersuchen, welche Interaktionen SLK interzellulär eingeht, wurden drei verschiedene Proteomik-Studien durchgeführt. Dabei wurden potenzielle Phosphorylierungssubstrate von SLK mittels LC-MS/MS detektiert, wofür der Phosphorylierungsstatus in kultivierten kortikalen Kontroll-Neuronen und in Neuronen mit verringerter SLK-Expression verglichen wurde. Die zweite Proteomik-Studie basierte auf der neuen Technik BiOD (proximity-dependent biotin identification), die proximale potenzielle Interaktoren mittels Biotinylierung identifiziert. Dabei wurden durch Fusion von SLK mit der Biotinligase BirA* Proteine in unmittelbarer Nähe von SLK biotinyliert und durch LC-MS/MS analysiert. Zusätzlich wurden direkte Bindungspartner von SLK über LC-MS/MS identifiziert, indem Proteine aus Gehirnlysaten mit SLK co-immunopräzipitiert wurden. Ein eventueller Effekt von SLK auf das Zytoskelett wurde durch immunzytochemische Färbungen gegen stabilisierte Mikrotubuli (acetyliertes Tubulin) und Phalloidin für filamentöses Aktin (F-Aktin) in kultivierten kortikalen Neuronen mit normaler und reduzierter SLK-Expression untersucht. **Ergebnisse:** Mit Hilfe dieser drei Proteomik-Studien wurden zahlreiche Kandidaten-Proteine identifiziert, die in Neuronen mit SLK interagieren oder durch SLK beeinflusst werden. Dabei werden besonders postsynaptische Proteine und Proteine, die das Zytoskelett und damit die Morphologie und Stabilität der Zelle beeinflussen, überdurchschnittlich häufig detektiert (GO-Analyse: $p < 0,05$). Stabilisierende Effekte in kultivierten Neuronen scheinen primär über das Aktin-Zytoskelett zu erfolgen, da eine reduzierte Expression von SLK zu einer Reduktion von F-Aktin führt, während die Stabilität des Mikrotubuli-Zytoskeletts unverändert bleibt (Fluoreszenzintensität acetyliertes Tubulin: Kontrolle: $0,24 \pm 0,07$ vs. SLK Knockdown: $0,22 \pm 0,05$, $p > 0,05$; Phalloidin: Kontrolle: $0,115 \pm 0,044$ vs. SLK Knockdown: $0,084 \pm 0,031$, $p < 0,05$).

Diskussion: Die Identifikation von neuen synaptischen und Zytoskelett-assoziierten Kandidaten-Proteinen, die mit SLK interagieren, erlaubt erste Einblicke in den zellulären Mechanismus von SLK in Neuronen. Dies vertieft unser Verständnis, wie die Proteinkinase SLK Morphologie und Funktion von Neuronen beeinflusst.

P 46

Dynamics of hyperexcitability-related and inflammatory target mechanisms in a CD8⁺ T cell-driven animal model of limbic encephalitis

M. Freyberg¹, D. S. Galvis Montes¹, D. Kamalazade¹, K. M. J. van Loo², A. van Waardenberg³, R. Surges¹, S. Schoch McGovern^{1,4}, A. J. Becker⁴, J. Pitsch¹

¹Department of Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ²Department of Epileptology and Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; ³i-Synapse, Cairns, Australia; ⁴Department of Neuropathology, Section for Translational Epilepsy Research, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Introduction: Limbic Encephalitis (LE) is increasingly recognized as a cause of temporal lobe epilepsy (TLE) with the damage pattern of hippocampal sclerosis (HS) including segmental neuronal loss accompanied by extensive micro- and cellular astrogliosis. A particular clinical challenge is given by LE with autoantibodies to intracellular antigens. In this context, cytotoxic T cells represent key pathogenetic drivers in the early LE phase inducing irreversible neuronal damage and a chronic hyperexcitable hippocampal condition that is manifested by chronic recurrent epileptic seizures and memory deficits. A solely CD8⁺ T cell-mediated inflammation is sufficient to induce the disease pattern of LE in mice but the exact underlying inflammatory mechanisms leading to hyperexcitable hippocampal network activity in autoimmune encephalitis are not well understood. **Methods:** To study the pathophysiological process of inflammation and its correlation with epileptogenesis, we used a mouse model for cytotoxic T cell-driven LE (OVA-CD8⁺ LE model) characterized by HS as well as a chronic recurrent seizure phenotype. Here, expression of the model-autoantigen ovalbumin (OVA) was initiated by injection of a recombinant adeno-associated virus (AAV) in the hippocampal CA1 area of transgenic mice genetically harboring T cells with a TCR specific for the OVA peptide. 3" mRNA Next Generation Sequencing approaches of whole hippocampi are used to analyze the time course of activation of cell-type-specific host defense signatures and hyperexcitability-related genes.

Results: The abundance of NK cells shows a progressive increase during the different stages of the model. In contrast, monocytes are transiently increased during the acute stage of the model. Additionally, specific epilepsy-related mechanisms also seem to play a major role in this CD8⁺ T cell-driven LE model. Accordingly, vascular cell adhesion molecules were increased on the mRNA level. These molecules promote leukocyte recruitment to the luminal surface of vessels at sites of inflammation suggesting that leukocytes may also promote seizures and epileptogenesis from the luminal side of the vasculature without entering the brain. Also, specific cytokines showed an augmented time-dependent expression profile indicating a neuroinflammatory response after an initial precipitating injury. **Discussion:** Our data provide detailed insights into the functional impact of CD8⁺ T cell-driven LE on the expression patterns of transcripts relevant to altered excitability of neuronal circuits and indicate what may be the underlying inflammatory mechanisms representing intriguing information to derive new pathogenetic concepts.

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1089, FOR2715), Else Kröner-Fresenius-Foundation and the BONFOR program of the University Hospital Bonn.

P 47

Murine anaplastische Gangliogliom-Zellen induzieren neuronale Übererregbarkeit *in vitro*

Ph. Müller¹, S. Cases-Cunillera¹, K. M. J. van Loo², J. Pitsch³, R. Surges³, H. Vatter⁴, S. Schoch^{1,3}, A. J. Becker¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurochirurgie, Bonn, Deutschland

Einleitung: Gangliogliome (GGs) sind glioneuronale Neoplasien, mit welchen sehr oft epileptische Anfallsaktivität einhergeht. Häufig mit dem Auftreten von GGs assoziiert sind Überaktivitäten in der MAP-Kinase-Kaskade sowie im Pi3Kinase-/mTOR-Signalweg. Der Verlust des Tumorsuppressorgens *Trp53* ist ein wichtiger Aspekt in der Entwicklung von anaplastischen GGs (aGGs). Daraus wurde in unserer Gruppe ein Mausmodell des aGG entwickelt (*BRAFV600E/pAkt/Trp53^{KO}*). Da die genauen Mechanismen der Induktion der neuronalen Übererregbarkeit noch nicht bekannt sind, nutzen wir von diesen Tumoren abgeleitete Kulturen, um ihren Einfluss auf die neuronale Aktivität *in vitro* zu untersuchen

Methoden: Die Mäuse untergehen *in utero* Elektroporation am embryonalen Tag 14. Im Alter von etwa 50 Tagen werden die Tumore isoliert und *in vitro* kultiviert. Nach fünf Tagen wird der Überstand der Zellkultur gesammelt und filtriert. Mit diesem Medium werden primäre kortikale Neurone auf Mikroelektrodenarray-Platten kultiviert. Als Kontrolle werden Neurone mit naivem Medium kultiviert. Um den Tag 15 erfolgt die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität für jeweils 10 min. Verglichen werden die Anzahl der Entladungen, die Zahl der Bursts sowie die Zahl der Spikes pro Burst. In allen Fällen wird der doppelte t-Test zur statistischen Analyse genutzt werden.

Ergebnisse: Es zeigt sich, dass die Aktivität der mit den konditionierten Medien kultivierten Neurone deutlich erhöht ist. Insbesondere ergibt sich eine erhöhte Synchronität der Aktivität. Diese zeigt sich sowohl in einer erhöhten Zahl an Bursts, als auch in einer erhöhten Zahl an Spikes pro Burst. **Diskussion:** In Bezug auf Epilepsie-assoziierte Mechanismen konnten wir zeigen, dass die Überstände der Kulturmedien der aGG-Zellen neuronale Übererregbarkeit *in vitro* induzieren können. Da die aGG-Zellen sowie die im Mikroelektrodenarray-System untersuchten Neurone zu keinem Zeitpunkt miteinander in Kontakt kamen, müssen von den aGG-Zellen sezernierte Faktoren dafür verantwortlich sein. Als nächstes wollen wir diese Faktoren mittels Massenspektrometrie untersuchen, um geeignete Kandidaten zu identifizieren.

Unsere Arbeit wird finanziell unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und BONFOR.

P 48

Erregbarkeitsmuster muriner Gangliogliome mit *BRAFV600E*-Mutation und mTOR-Aktivierung in Abhängigkeit des *Trp53*-Verluststatus

S. Cases-Cunillera¹, K. M. J. van Loo², J. Pitsch³, A. Quattracconi¹, S. Sivalingam⁴, P. Salomoni⁵, Ph. Müller¹, V. Borger⁶, R. Surges³, H. Vatter⁶, D. Dietrich⁶, S. Schoch^{1,3}, A. J. Becker¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Aachen, Abteilung für Epileptologie, Neurologie, Aachen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn, Deutschland; ⁵Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurochirurgie, Bonn, Deutschland

Einleitung: Gehirn-Entwicklungstumore mit *BRAFV600E*-Mutation sind divers und häufig mit epileptischen Anfällen assoziiert. Die Mutation wurde in Gangliogliomen (GGs), glioneuronalen Tumoren, nachgewiesen, aber auch in rein glialen Neoplasien wie den „polymorphous low-grade neuroepithelial tumors of the young“ (PLNTY). Die molekularen Faktoren, die

zu dieser Heterogenität führen, sind noch nicht bekannt. Eine Aktivierung des Akt/mTOR-Signalweges wurde in humanen GG-Biopsien festgestellt sowie die anaplastische Progression mit einem Verlust von *Trp53* assoziiert. Hier haben wir die Möglichkeit untersucht, *BRAFV600E*-positive Gehirn-Entwicklungstumore in Mäusen zu induzieren, und deren elektrische Aktivität in Abhängigkeit von der Lokalisation analysiert.

Methoden: Die Tumore wurden durch *in utero* Elektroporation (IUE) von pigyBac-basierten Transgenen am embryonalen Tag 14 (E14) entwickelt. Die extrazelluläre Aktivität wurde mit einem Multielektrodenarray von Tumor- und Kontroll-Hirnschnitten aufgezeichnet. Einfache ANOVA und der Tukey-Test wurden als statistische Testverfahren eingesetzt. * $p < 0,05$.

Ergebnisse: Die IUE von *BRAFV600E* alleine (1-hit) am Tag E14 führt zu Tumoren, welche Eigenschaften von PLNTY aufzeigen. Zusätzliche Aktivierung von Akt (*pAkt*; 2-hit) führt zur Entwicklung von Tumoren mit Eigenschaften humaner GGs. Es ergab sich ein benignes Verhalten. Der zusätzliche Verlust von *Trp53* (3-hit) führte zu einem anaplastischen Verhalten. In der Analyse der spontanen neuronalen Aktivität in Schnitten vom 1-hit- und 3-hit-Modell zeigte sich keine neuronale Aktivität in der Tumor-Region, während sie im 3-hit-Modell im Tumor erhalten blieb. Hier war nur der 2-hit-Tumor in der Lage, die neuronale Aktivität im peritumoralen Areal zu steigern. Begünstigung der basalen Netzwerk-Aktivität führte nur im 2-hit-Modell zur Steigerung der neuronalen Aktivität in der peritumoralen Region. Dies suggeriert, dass dieses Modell das höchste epileptogene Potenzial hat.

Diskussion: Insgesamt hängen die Eigenschaften, insbesondere die neuronale Aktivität, von *BRAFV600E*-induzierten Tumoren von der mTOR-Aktivierung und dem *Trp53*-Verluststatus ab.

Unsere Arbeit wird finanziell unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, BONFOR und die Else-Krüner-Fresenius-Stiftung.

P 49

KATP channel mutation in fast-spiking GABAergic interneurons disrupts hippocampal network activity and causes seizures

M. E. Burkart¹, J. Kurzke¹, J. Vera², J. Eilers¹, K. Lippmann¹

¹Carl-Ludwig-Institut für Physiologie, Abteilung 2, Neurophysiologie, Leipzig, Germany; ²Albert Einstein College of Medicine, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Bronx, NY, Vereinigte Staaten

Introduction: ATP-sensitive potassium channels (KATP channels) essentially mediate cell metabolism and electrical activity by coupling intracellular ATP levels to K⁺ membrane conductance. Gain-of-function mutations of KATP channels result in developmental delay and epilepsy with neonatal diabetes, i. e., DEND syndrome. While the role of KATP channels in beta cells and the cause of neonatal diabetes in this syndrome is well understood, the pathophysiology of the neurological symptoms remains to be elucidated. We hypothesized that KATP channels are key players in parvalbumin+ interneurons (PV-INs), which play a pivotal role in generating both hippocampal sharp-wave ripples (SWRs) and gamma frequency oscillations (30–100 Hz) and whose dysfunction is associated with epilepsy and cognitive comorbidities. Therefore, we asked whether constitutively open KATP channels in PV-INs may be responsible for the neurological symptoms of the DEND syndrome.

Methods: We investigated this question by using *in vitro* and *in vivo* local field potential (LFP) recordings as well as patch-clamp recordings of PV-INs in the hippocampal area CA1 of adult mice.

Results: We found that opening KATP channels pharmacologically in all neurons reduces both the frequency and magnitude of *in vitro* hippocampal SWRs and gamma oscillations. To specifically investigate the role of KATP channels in PV-INs, we expressed the most common human Kir6.2 gain-of-function mutation V59M heterozygously in PV-INs (PV-V59M) and found that SWRs and gamma oscillations were severely impaired in PV-V59M mice similar to our pharmacological findings. Additionally, we found a reduction in power of hippocampal gamma oscillations during wakefulness as well as seizures in *in vivo* LFP recordings of PV-V59M mice.

To study underlying cellular properties, we performed patch-clamp recordings of PV-INs in hippocampal slices showing no major alterations in passive membrane and active firing properties in PV-V59M mice. However, the power of intrinsic membrane potential oscillations in the gamma range was significantly decreased and fewer cells revealed gamma as their peak frequency. Moreover, the proportion of neurons revealing gamma resonance behaviour was significantly reduced in PV-V59M mice.

Discussion: Thus, our findings provide evidence that the KATP channel mutation V59M expressed only in PV-INs can account for altered network oscillations and seizures potentially underlying the neurological symptoms developmental delay and epilepsy of the DEND syndrome and highlight the crucial role of PV-INs in oscillatory activity and network inhibition.

Poster: Neurophysiologie und EEG

P 51

Photostimulation bei erwachsenen Patienten in einem Epilepsiezentrum: Diagnostische Ausbeute und Wertigkeit

J. Gupta¹, T. Intravooth¹, A. M. Staack¹, B. J. Steinhoff^{1,2}

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ²Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg i. Br., Deutschland

Hintergrund: Ziel der Photostimulation im EEG ist der Nachweise erhöhter Photosensibilität. Bei allen neu aufgenommenen ambulanten und stationären Patienten wird im Epilepsiezentrum Kork eine Photostimulation routinemäßig durchgeführt. Wir stellten uns die Frage nach der diagnostischen Wertigkeit und Ausbeute in unserem Setting.

Methoden: Alle EEG-Aufzeichnungen mit intermittierender Photostimulation erwachsenen Patienten, die im Epilepsiezentrum Kork im EEG im Zeitraum von 01.01. und 30.06.2019 durchgeführt worden waren, wurden nochmals von einem von der DGKN zertifizierten Autor (BJS) nachbefundet.

Ergebnisse: Von insgesamt 2482 EEG-Untersuchungen wurden 285 (11,5 %) mit Photostimulation durchgeführt. Eine photoparoxysmale Reaktion (PPR) oder eine Anfallsauslösung fand sich bei 9 Patienten (3,2 %). Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters (40,2 vs. 39,4 Jahre, $p=0,930$). Alle 9 Betroffenen waren Frauen. Von diesen hatten 7 eine idiopathisch generalisierte Epilepsie (13,7 % aller idiopathisch generalisierten Epilepsien) und wiesen eine PPR auf. 2 Patientinnen mit nicht epileptischen psychogenen Anfällen (PNEA) hatten einen nicht-epileptischen Anfall unter Photostimulation (8,7 % aller Patienten mit PNEA). **Schlussfolgerung:** In einem Epilepsiezentrum findet sich bei erwachsenen Patienten eine PPR ausgesprochen selten und fand sich ausschließlich bei idiopathisch generalisierten Epilepsien. Photostimulation ist als Provokationsmethode bei Verdacht auf PNEA durchaus sinnvoll.

P 52

Limitationen der Anfallsdokumentation im stationären Video-EEG-Monitoring

A. Schulze-Bonhage, M. Heers, E. Martínez-Lizana, D. M. Altenmüller, A. Brandt, V. San Antonio-Arce

Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg i. Br., Deutschland

Fragestellung: Goldstandard für die differentialdiagnostische Einordnung und Klassifikation von Anfällen ist die simultane Aufzeichnung von Video- und EEG-Daten in der Monitoring-Einheit eines Epilepsiezentrums. Dies erlaubt die detaillierte Analyse von Anfallssemiotik, von EEG-Anfallsmustern und ihrer zeitlichen Korrelate. In der vorliegenden Untersuchung wurde untersucht, wie häufig bei einem stationären Monitoring eine Anfallsdokumentation gelingt, wie sich die Dauer des Monitorings

und die Durchführung von Medikamentenreduktionen auf die Wahrscheinlichkeit auswirkt, Anfälle zu registrieren.

Methodik: Retrospektive, monozentrische Analyse von Video-EEG-Monitorings bei Epilepsiepatienten am Epilepsiezentrum Freiburg im Zeitraum 2005–2019 basierend auf einer elektrischen Datenbank mit dokumentierten Anfallsereignissen, Dauer der Registrierungen, Kategorisierung der Monitorings und Antiepileptika-Gaben. Statistische Analyse mittels logistischer Regression und Fischers Exakt-Test.

Ergebnisse: 2622 Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie unterzogen sich im Zeitraum 2005–2019 einem Video-EEG-Monitoring. Bei einer mittleren Dauer von 4,9 Tagen wurden bei 55,4 % der Patienten Anfälle dokumentiert. Eine prächirurgische Abklärung und eine längere Dauer der Registrierung korrelierte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Anfallsdokumentation. Bei der Subgruppe von 71 % der Patienten mit einer Antiepileptikareduktion war die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsdokumentation signifikant erhöht ($p < 0,001$). Eine Dauer von mehr als 5 Tagen führte nur bei weniger als 4 % der Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt kein Anfallsereignis hatten, noch zu einer erstmaligen Dokumentation von Anfällen.

Schlussfolgerungen: Bei einem erheblichen Teil der zum stationären Video-EEG-Monitoring aufgenommenen Patienten (45 %) gelingt keine Anfallsregistrierung. Dies kann nur teilweise durch eine Medikamentenreduktion und durch eine Verlängerung der Ableitdauer ausgeglichen werden.

Alternativen Methoden der Anfallsdokumentation sind daher erforderlich für Patienten mit einer niedrigen Anfallsfrequenz.

P 53

Die Bedeutung und neurophysiologische Blockierung von benignen epilepsietypischen Potenzialen des Kindesalters (BEPK) im EEG in der Differenzialdiagnose von idiopathischen fokalen Epilepsien, neurologischen nicht-epileptischen Erkrankungen und strukturellen Epilepsieformen

O. Shevchenko, S. Vlaho

Zentrum für Kinder und Jugendmedizin Inn-Salzach-Rott, Pädiatrie, EEG-Station, Altötting, Deutschland

Hintergrund: BEPK sind häufige EEG-Muster bei Patienten mit idiopathischen fokalen Epilepsien, insbesondere bei Kindern mit Rolando-Epilepsie. Aber sie treten auch bei strukturellen Formen der Epilepsie und bei neurologischen nicht-epileptischen Erkrankungen im Zusammenhang mit der „Pathologie der Gehirnreifung“ auf. Bei idiopathischen Epilepsieformen finden sich BEPK-EEG-Muster ausschließlich im Kindesalter, in der Regel zwischen 3 und 15 Jahren. Eine Remission tritt vor der Adoleszenz auf. Wenn das Nervensystem reift, können auch die BEPK-Muster allmählich verschwinden. BEPKs können auf unterschiedliche Weise blockiert werden: Augenöffnen, jede manuelle Tätigkeit kontralateral zum Fokus (Schreiben, Faustschluss, Zusammenbau des Puzzles usw.).

Fragestellung: die Rolle und Blockierung der BEPK im EEG für die Diagnostikstellung bei idiopathischen und strukturellen Epilepsieformen, und bei neurologischen Erkrankungen ohne Epilepsie.

Material/Method: Es wurden 40 Video-EEG-Untersuchungen mit EEG-Amplitudenmapping, EEG-Frequenzmapping analysiert: 8 Kinder-Rolando-Epilepsie, 2-Panayiotopoulos-Syndrom (idiopathische fokale Epilepsien); 5 Kinder-Zerebralparese mit Epilepsie, 1-Tumor, 1-Atrophie der linken Hirnhemisphäre, 1-kortikaler zystischer Defekt, 2-Schädel-Hirn-Trauma (strukturelle Epilepsieformen); 10 Kinder-Sprachentwicklungsverzögerung, 10-Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (neurologische nicht-epileptische Erkrankungen).

Ergebnisse: Unterschiede zwischen Erkrankungen finden sich bei der Blockierung der BEPK-EEG-Muster. Augenöffnen führte zu einer Blockierung oder Verringerung der BEPK-EEG-Muster im EEG bei idiopathischen fokalen Epilepsien und bei Kindern mit neurologischen nicht-epileptischen Er-

krankungen. Im Gegensatz dazu wurden BEPK bei strukturellen Epilepsieformen nicht blockiert.

Diskussion: Das Auftreten von BEPK im EEG basiert auf einer genetischen Prädisposition und organischen Störung des ZNS, insbesondere antenatal und perinatal. Die Blockierung der BEPK-EEG-Muster zeigt sich bei idiopathischen fokalen Epilepsien im Vergleich zu strukturellen Epilepsieformen. Im EEG bei strukturellen Epilepsieformen werden BEPK oft in streng definierten anatomischen Bereichen über viele Jahre lokalisiert. Es zeigt sich auch eine Kombination von BEPK-EEG-Mustern mit der regionalen Verlangsamung der EEG-Aktivität oder mit einer schweren Allgemeinveränderung. Aber alle Methoden der neurophysiologischen Blockierung von BEPK im EEG müssen zusammen mit klinischen, neurologischen, psychologischen und anderen diagnostischen Untersuchungen interpretiert werden.

P 54

Fallbericht einer Patientin mit Jeavons-Syndrom

M. Wawrzyniak, S. Haars, J. J. Rumpf, P. Baum

Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Das Jeavons-Syndrom ist ein seltenes Epilepsie-Syndrom, das durch Lidmyoklonien mit oder ohne Absencen, lidschlussinduzierte Paroxysmen im EEG und Photosensitivität charakterisiert ist. In seltenen Fällen kommt es zudem zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Der Beginn liegt in der Regel im Kindesalter (oft 6–8 Jahre). Meist persistiert die Symptomatik im Erwachsenenalter. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der ungewöhnlichen klinischen Merkmale erfolgt die Diagnosestellung häufig stark verzögert.

Material/Methoden: Wir beschreiben den Fall einer 23-jährigen Patientin, bei der seit dem 7. Lebensjahr beim Blick in helles Licht ein schnelles Blinzeln sowie ein Verdrehen der Augen nach oben verbunden mit dem Gefühl als gingen Stromschläge durch den Körper auftraten. Die Anfälle traten mehrfach täglich auf und hatten eine Dauer von einigen Sekunden. Andere Anfallssemiologien waren nicht eruierbar. Ein ambulant durchgeführtes EEG und cMRT waren unauffällig. Wir nahmen die Patientin auf unsere Epilepsieüberwachungseinheit auf.

Ergebnisse: Hier zeigten sich bei der Zuwendung zu einer hellen Lichtquelle mit geschlossenen Augen hochfrequente Lidmyoklonien. Das Bewusstsein war währenddessen erhalten. Korrespondierend war im EEG eine occipitale Alpha-Hypersynchronisierung mit Amplituden bis über 250 µV zu erkennen. Unter Photostimulation waren frequenzabhängig (mit einem Maximum bei 25 Hz) ebenfalls hochfrequente Lidmyoklonien mit begleitend bilateral frontal hochamplitudigen (> 200 µV) Alphawellen auslösbar. Sowohl die Lidmyoklonien als auch die Hypersynchronisation im Alphanbereich waren durch das Öffnen der Augen supprimierbar. Während der Langzeit-EEG-Überwachung fand sich zudem eine einzelne generalisierte Spike-Wave. Nach Beginn einer Behandlung mit Levetiracetam (2 × 500 mg) waren durch Photostimulation keine Lidmyoklonien oder Alpha-Hypersynchronisation mehr provozierbar. In der Kontrolle in unserer Sprechstunde nach 3 Monaten berichtete die Pat. über noch gelegentlich bei Zuwendung zu einer hellen Lichtquelle mit geschlossenen Augen auftretende Lidmyoklonien, die aber nicht mehr mit einem Verdrehen der Augen oder dem Gefühl, dass Stromschläge durch den Körper gehen würden verbunden waren. Die Lebensqualität hatte sich dadurch subjektiv deutlich gebessert.

Diskussion: Die geschilderte Kasuistik zeigt die typischen Merkmale eines Jeavons-Syndroms: Lidschlussinduzierte Lidmyoklonien (in diesem Fall ohne Absencen), lidschlussinduzierte Paroxysmen im EEG und Photosensitivität. Der Beginn der Symptomatik liegt wie typischerweise beschrieben im Grundschulalter. Nach später Vorstellung in unserer Klinik wurde die Diagnose erst 16 Jahre nach Symptombeginn gestellt. Eine antikonvulsive Behandlung mit Levetiracetam führte zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Wie in der Literatur beschrieben persistierten je-

doch auch unter Behandlung noch leichte Lidmyoklonien. Die subjektive Lebensqualität war jedoch wesentlich gebessert.

P 55

Reduced REM sleep: a potential biomarker for diagnosing epilepsy at epilepsy monitoring units

J. Heckelmann, U. Sadak, P. Honrath, T. Meyer, U. Ermis, Y. Weber, S. Wolking

Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Sektion Epileptologie, Aachen, Germany

Background: Establishing the diagnosis of epilepsy can be challenging if interictal epileptic discharges (IEDs) or seizures are undetectable. Many individuals with epilepsy experience sleep disturbances, and a reduced percentage of REM sleep (REM%) has been observed following seizures. We aimed to assess whether REM% differed in individuals with epilepsy compared with individuals with differential diagnoses.

Methods: We performed a retrospective, monocentric, two-armed case-control study with 128 age-matched individuals who underwent ≥72 h of continuous video-EEG monitoring at the epilepsy monitoring unit (EMU) for evaluation of potential epileptic events. We assessed REM% on the first and the last night of EMU admission. Binary logistic regressions models were used to evaluate the predictive value of REM%.

Results: Upon discharge, 64 individuals were diagnosed with epilepsy, 64 with a differential diagnosis. Mean REM% in the epilepsy group was significantly lower [12.2% (±4.7) vs. 17.2% (±5.2), *p* < 0.001]. We found no significant influence of sex, age, anti-seizure medications, and comedication. A REM%-based and an IED-based regression model were equally effective in predicting the diagnostic group [area under the curve (AUC) 0.797 vs. 0.799]. A model based on IEDs and REM% was superior to the IED-based model alone [AUC 0.897, *p* < 0.001].

Conclusions: Our study shows significantly lower REM% in individuals with epilepsy. REM%-based models show a good predictive performance. REM% assessment could support the diagnostic workup at EMUs when IEDs or seizures are absent and patient history and semiology appear ambiguous. REM% as a biomarker should be evaluated in prospective, multicentric trials.

P 56

Die Bedeutung des Video-EEG-Monitorings zur Erstdiagnose einer Epilepsie – Wie kurz ist zu kurz? –

K. Timpte, Y. Weber, S. Wolking, J. Heckelmann

Uniklinik RWTH Aachen, Neurologische Klinik, Sektion Epileptologie, Aachen, Deutschland

Fragestellung: Das Video-EEG-Monitoring (VEM) gilt als Goldstandard zur differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie. Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen zur Untersuchungsdauer. Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob eine 72-stündige Video-EEG-Ableitung einer nur 24-stündigen zur Diagnosefindung überlegen ist.

Methoden: Wir führen aktuell eine monozentrische, retrospektive Studie durch. Geplant ist der Einschluss von 175 Patient*innen, die zwischen 01/2017 und 10/2021 ein VEM ≥72 h zu differentialdiagnostischen Zwecken erhielten und in der Folge die Erstdiagnose einer Epilepsie erhielten. Wir erfassen hierzu die Dauer bis zum Auftreten der ersten epilepsietypischen EEG-Veränderung i.S. eines epilepsietypischen Potentials (ETP) bzw. eines (sub-)klinischen Anfallsmusters. Wir erfassen zudem, ob epilepsietypische EEG-Veränderungen bereits im Rahmen des Ruhe-EEGs über 20 min nachweisbar sind.

Ergebnisse: Bisher wurden 103 Patient*innen (47 Frauen/56 Männer; Alter $\bar{\mu}$ 43 Jahre) eingeschlossen. 11 (9,7%) erhielten die Diagnose einer generalisierten, 92 (90,3%) einer fokalen Epilepsie. 35/103 (33,9%) Patient*innen zeigten während der Ableitung keine epilepsietypischen Veränderungen. Die Epilepsiediagnose erfolgte in diesem Fall basie-

rend auf Bildgebungsbefunden, Video-Material oder einer pathognomonischen Anfallssemiologie. 56/103 (54,4 %) Patient*innen wiesen epilepsietypische Veränderungen in den ersten 24 h auf. 12/103 (11,6 %) Patient*innen zeigten epilepsietypische Veränderungen erst nach 24 h. Durchschnittlich vergingen 850 min (14,1 h; $\pm 23,3$ h) bis zum Nachweis der ersten epilepsietypischen Veränderungen. Bei 19 von 103 (18,4 %) Patient*innen zeigten sich ETPs bereits im Routine-EEG.

Schlussfolgerungen: Nach der Zwischenauswertung trägt das VEM über 72 h bei mehr als 10 % der Patient*innen zur Diagnosesicherung bei und erscheint somit der 24-stündigen Ableitung überlegen. Es bestätigt sich in dieser Studie auch die Überlegenheit des VEM gegenüber des Ruhe-EEGs. Nach der Auswertung weiterer Patient*innen sowie ergänzenden Subgruppen-Analysen, insbesondere unter Berücksichtigung etwaiger antiepileptischer Medikation, könnte die Studie zur Bestimmung der optimalen Dauer des VEM, auch unter Berücksichtigung des vermuteten Epilepsiesyndroms, beitragen.

P 57 Komplexität im EEG als Marker der neuronalen Hyperexzitabilität

R. Kienitz^{1,2}, A. Strzelczyk¹, W. Singer², F. Rosenow¹

¹Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland; ²The Ernst Strüngmann Institute (ESI) for Neuroscience in Cooperation with Max Planck Society, Frankfurt a. M., Deutschland

Einleitung: Die Diagnose der Epilepsie, das Therapie-Monitoring und die Validierung von Forschungsergebnissen erfordern einen robusten Biomarker von neuronaler Hyperexzitabilität (HE) – dem Hauptcharakteristikum der Epilepsie. Die klinische Evaluation von HE basiert jedoch weiterhin auf Anfallsfrequenzen und der Identifikation von interiktalen epilepsietypischen Entladungen im EEG (IED). Angesichts der Unzuverlässigkeit von Anfallsdokumentationen [1], des vergleichsweise seltenen Auftretens von IED und deren unklare Korrelation zur HE (z. B. [2]) besteht ein Bedarf an IED-unabhängigen EEG-Maßen für die HE. Neben unspezifischen Verlangsamungen wurde insbesondere ein Verlust an neuronaler Komplexität als potenzieller Marker vorgeschlagen (z. B. [3]). Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, die Dynamik neuronaler Komplexität in Epilepsiepatienten bei sich ändernder HE – ausgelöst durch die Abdosierung der antiepileptischen Medikation (AED) – zu untersuchen.

Material/Methode: Wir analysierten die Änderung der neuronalen Komplexität – quantifiziert als *sample entropy* [4] in temporalen Elektroden des Oberflächen-EEGs – in konsekutiven EEG-Ruhemessungen von 29 Patienten mit unilateraler Temporallappenepilepsie, deren antiepileptische Medikation (AED) im Rahmen eines Video-EEG Monitoring reduziert wurde. Pro Tag des stationären Aufenthalts erfolgte eine Ruhe-Messung. Als Vergleichsmaß diente die spektrale Power im Delta-Band. Quantifiziert wurde die Änderung der neuronalen Komplexität sowie der Delta-Power mittels linearer Regression (*linear fits*) als Funktion der konsekutiven Rußmessungen. Patienten mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen dienten als Kontrollgruppe.

Ergebnisse: Begleitend zur Reduktion der AED zeigte sich die neuronale Komplexität in Epilepsiepatienten über die konsekutiven Ruhe-Messungen abnehmend. Hierzu passend fand sich die Steigung der *linear fits* der neuronalen Komplexität signifikant negativ ($p = 5,6 \times 10^{-4}$, $n = 29$). Die durchschnittliche Steigung der *linear fits* basierend auf der Delta-Power war dagegen positiv ($p = 0,049$, $n = 29$).

Bei Patienten mit ausschließlichen psychogenen nicht-epileptischen Anfällen zeigte die neuronale Komplexität unter Medikamentenreduktion keine signifikante Änderung ($p = 0,95$, $n = 8$).

Diskussion: Die Reduktion von antiepileptischer Medikation führt in Epilepsiepatienten zu einem Verlust an neuronaler Komplexität im Oberflächen-EEG. Die fehlende signifikante Veränderung bei PNES-Patienten spricht hierbei gegen einen Medikamenteneffekt und für eine Korrelation mit der epileptischen Hyperexzitabilität.

Literatur

1. Elger CE, Hoppe C (2018) Lancet Neurol 17:279–288
2. Spencer SS, Goncharova II, Duckrow RB, Novotny EJ, Zaveri HP (2008) Epilepsia 49:1881–1892
3. Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Wieser HG (1998) Epilepsia 39:922–927
4. Richman JS, Moorman JR (2000) Am J Physiol – Hear Circ Physiol 278

P 58 Wieso Rasmussen-Enzephalitis nicht nur eine unihemisphärische Pathologie ist – funktionelle und morphologische Korrelate contralateraler EEG-Auffälligkeiten

T. Bauer¹, R. von Wrede¹, S. Pujar², A. Rácz¹, C. Hoppe¹, T. Baumgartner¹, S. Enders¹, M. Bragues³, V. Keil⁴, M. Jeub¹, A. Radbruch⁴, T. Baldeweg⁵, B. Weber⁶, A. Becker³, C. E. Elger¹, H. Cross^{2,5}, R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Great Ormond Street Hospital for Children, Department of Neurology, London, Vereinigtes Königreich; ³Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁵UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, Programme of Developmental Neurosciences, London, Vereinigtes Königreich; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Institut für experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung, Bonn, Deutschland

Einleitung: Rasmussen-Enzephalitis (RE) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine einseitige Entzündung des Kortex charakterisiert ist. Um die Rolle der contralateralen Hemisphäre zu beleuchten, haben wir EEG-Daten zweier Patienten:innenkollektive mit RE ausgewertet und mit klinischen Verlaufsmarkern kontextualisiert.

Methoden: In die Studie wurden alle RE-Patienten:innen eingeschlossen, die am Universitätsklinikum Bonn oder am Great Ormond Street Hospital for Children behandelt wurden (s. **Abb. 1**). EEG-Auffälligkeiten wurden in drei Kategorien eingeteilt, von unspezifisch nach spezifisch: Verlangsamung, interiktale epilepsietypische Potenziale und Anfallsursprung. Der Datensatz umfasst zudem neuropsychologische Testergebnisse, histopathologisch begutachtete Hirnbiopsien sowie MRT-Volumina. Die histopathologischen Untersuchungen beinhalten immunhistochemische Panels für Entzündungszellen. Zur Analyse der MRT-Daten wurden isotrope T1-gewichtete Sequenzen verwendet, welche mithilfe der Toolbox FreeSurfer analysiert wurden.

	UNIVERSITÄTS- KLINIKUM BONN (UKB)	GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN (GOSH)
Anzahl Patienten:innen	68	59
davon weiblich (%)	39 (57)	35 (59)
davon linksseitig betroffen (%)	36 (53)	33 (56)
Alter bei Symptombeginn in Jahren	7 [1, 51]	6 [2, 14]
Anzahl EEG Untersuchungen gesamt	531	156
davon doppelt befundet (%)	273 (51)	n.a.
Summe EEG-Aufnahmezeit in Stunden	2882,2	3503,2
Anzahl EEG Untersuchungen präoperativ	475	119
Anzahl EEG präoperativ/Patient	6 [1, 36]	2 [1, 5]
Krankheitsdauer bei präoperativem EEG in Monaten	6 [0, 54]	3 [0, 12]
Anzahl Helmsphärotomie (%)	17 (25)	37 (63)
davon mit postoperativem EEG (%)	12 (71)	31 (84)
Anzahl EEG Untersuchungen postoperativ	56	37
Anzahl EEG postoperativ/Patient	3,5 [1, 12]	1 [1, 3]
Krankheitsdauer bei postoperativem EEG in Monaten	6 [1, 14]	6 [1, 14]
Anzahl Biopsien (max. 1/Patient:in)	39	n.a.
Anzahl MRT (max. 1/Patient:in)	52	n.a.
Anzahl Neuropsychologische Testungen (max. 1/Patient)	47	n.a.

Abb. 1 | P 58 ▲ Übersicht über die analysierten Daten. Wenn nicht anders angegeben: Median [Minimum, Maximum]

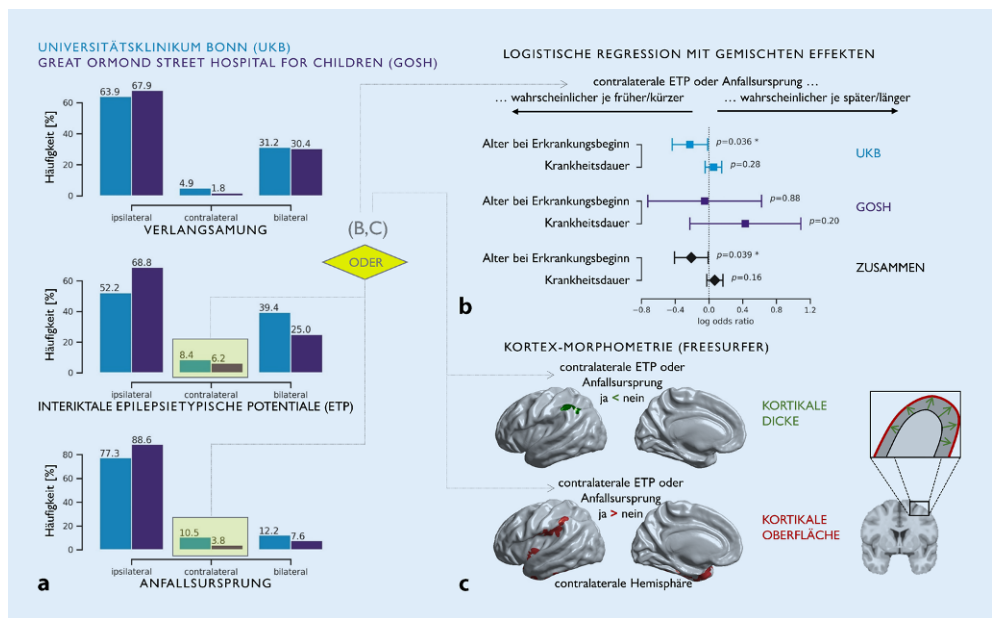


Abb. 2 | P 58 ◀ a: Verteilung der EEG-Auffälligkeiten beider Datensätze. b: Gemischte logistische Regression hinsichtlich des Auftretens epilepsietypischer EEG-Auffälligkeiten. c: Bereiche reduzierter kortikale Dicke (oben) und Bereiche vergrößerter Kortexoberfläche bei Patienten mit kontralateralen EEG-Auffälligkeiten (unten). ETP: Epilepsietypische Potenziale

Ergebnisse: Die Häufigkeitsverteilung von EEG-Auffälligkeiten ist in **Abb. 2a** dargestellt. Mittels gemischter logistischer Regression konnte ein Zusammenhang zwischen contralateralen EEG-Auffälligkeiten (epilepsietypische Potenziale oder Anfallsursprung) und dem Alter bei Symptombeginn ($p=0,039$, **Abb. 2b**) gezeigt werden. Patienten:innen, welche contralaterale epilepsietypische EEG-Auffälligkeiten boten, schnitten in allen sieben neuropsychologischen Testkategorien schlechter ab (Aufmerksamkeit: $p=0,028$, Sprache: $p=0,038$, Intelligenz, Verhalten, Verbal-, Figuralgedächtnis, Visokonstruktion: $p>0,05$). In den neuropathologischen Untersuchungen fanden sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Entzündungsaktivität. Die MRT-Analyse demaskierte Areale reduzierter kortikaler Dicke sowie eine vergrößerte Kortexoberfläche bei Patienten:innen mit contralateralen epilepsietypischen EEG-Auffälligkeiten (**Abb. 2c**). Postoperative Anfallsfreiheit war negativ mit dem präoperativen Auftreten bilateralen Anfallsursprungs assoziiert ($p=0,038$). Die EEG-Doppelbefundung ergab Cohen's $\kappa=0,50$.

Diskussion: Unsere bizenrische Studie quantifiziert das Auftreten contralateraler EEG-Auffälligkeiten bei RE-Patienten:innen und zeigt, dass dies mit schlechterer neuropsychologischer Leistung und bildgebenden Markern kortikaler Degeneration der contralateralen Hemisphäre assoziiert ist. Diese Resultate stellen das bisherige Verständnis der RE als stets strikt unihemisphärische Pathologie in Frage.

Poster: Neuropsychologie

P 59
 Neuropsychologische Konsequenzen bei resektiver Epilepsiechirurgie – Ein Vergleich von Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen bei Frontal- und Temporallappenepilepsie

C. Heerwig, H. Möller, S. R. G. Stodieck, K. Brückner
 Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsiezentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

Einleitung: Die resektive Epilepsiechirurgie ist als alternative Behandlungsmöglichkeit bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien etabliert. Die postoperativen kognitiven Funktionen bei temporalen Resektionen sind bereits gut untersucht und zeigen vor allem Beeinträchtigungen in den Gedächtnisleistungen. Es liegen jedoch nur wenige Untersuchungen zu kognitiven Konsequenzen nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff

bei Frontallappenepilepsien vor. Diese liefern bisher ein heterogenes Bild von Beeinträchtigungen in Exekutiv- sowie Gedächtnisfunktionen.

Methoden: Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, welche neuropsychologischen Konsequenzen nach einem resektiven Eingriff in frontalen oder temporalen Strukturen zu erwarten sind. Hierbei wurde der Einfluss des Epilepsiesyndroms, der Sprachlateralisation und der Umgang mit dem Hippokampus untersucht. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, durchgeführt an 191 Patienten und Patientinnen des Epilepsiezentrums Hamburg, die sich einer resektiven Epilepsiechirurgie unterzogen. Zur Messung von Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen wurden die Testwerte der verbalen Flüssigkeit sowie des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses vor und nach einer Resektion verglichen. Die verbale Flüssigkeit wurde anhand der formallexikalischen Wortflüssigkeit des Regensburger Wortflüssigkeit-Tests erhoben. Anhand der langfristigen Abrufleistung des VLMT und AVLGT erfasste man die verbale Gedächtnisleistung. Die figurale langfristige Abrufleistung wurde mithilfe des FLGT erhoben.

Ergebnisse: Postoperativ wurde keine Veränderung der verbalen Flüssigkeit festgestellt. Betroffene mit einer temporalen Resektion in sprachdominanten Arealen schnitten in verbalen Gedächtnisfunktionen postoperativ schlechter ab als Betroffene mit einer Resektion in frontalen oder temporalen nichtsprachdominanten Arealen. Allerdings schnitten Betroffene mit einer Resektion des Frontallappens in der verbalen Gedächtnisleistung besser ab als Betroffene mit einer Resektion des sprachdominanten Temporallappens. Insgesamt zeigt sich bei den Betroffenen des Frontallappens eine signifikante Verbesserung der verbalen Gedächtnisleistung. Temporale Resektionen zogen keine Verschlechterung der nonverbalen Gedächtnisleistung nach sich. Betroffene mit einer Hippokampusresektion zeigten schlechtere Werte im verbalen Gedächtnis als Betroffene mit einer Schonung des Hippokampus.

Schlussfolgerung: Die Werte der verbalen Flüssigkeit sowie die nonverbalen Gedächtnisleistungen erscheinen weniger relevant für die Unterscheidung zwischen frontalen und temporalen Resektionen zu sein. Die signifikante Unterscheidung der Epilepsiesyndrome gelingt mit der Messung des verbalen Gedächtnisses. Hier ist die Relevanz des Hippokampus an Gedächtnisprozessen zu betonen, da Betroffene mit einer Hippokampusresektion eine schlechtere verbale Gedächtnisleistung aufweisen als bei Schonung des Hippokampus.

P 60

Einfluss von demographischen und klinischen Charakteristika auf Gedächtnisfunktionen bei Epilepsiepatienten.

M. Jansen¹, S. R. G. Stodieck², K. Brückner²

¹Rijksuniversiteit Groningen, Behavioral and Social Sciences, Groningen, Niederlande;

²Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsiezentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

Gedächtnisstörungen sind mit die häufigsten kognitiven Beeinträchtigungen bei Epilepsie Patienten. Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von insbesondere demographischen Faktoren auf Gedächtnisfunktionen. Die Stichprobe umfasst 509 Epilepsiepatienten und 83 Patienten einer Kontrollgruppe. Alle Patienten des Epilepsiezentrum Hamburg, sind zwischen 18 und 65 Jahre alt (Durchschnitt 38,7 Jahre) und 50,2 % waren Frauen. Von den Probanden hatten 13,7 % ein niedriges, 66,7 % ein mittleres und 19,6 % ein hohes Bildungsniveau. Die Gedächtnisfunktionen wurden mit dem Test Logisches Gedächtnis (LM) der Wechsler Memory Scale (WMS) erhoben, zudem wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale eingesetzt. Es wurden drei multiple Regressionsanalysen berechnet, die den Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildung, Anzahl der antiepileptischen Medikamente (AEDs) und einer möglichen Depressionen auf die Gedächtnisfunktionen untersuchten. Angstwerte wurden nicht berücksichtigt, da sie in einer vorgeschalteten Analyse nicht signifikant mit den Gedächtniswerten korrelierten. Die multiplen Regressionsanalysen zeigten, dass Alter und Bildung den größten Einfluss auf Gedächtnisfunktionen bei Epilepsiepatienten haben. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass demographische Aspekte wie Alter und Bildung bei einer evtl. zukünftigen Entwicklung von (epilepsiespezifischen) Normdaten für Gedächtnistests berücksichtigt werden sollten. Geschlecht, AEDs und Depressionen ergaben in allen drei Gedächtniswerten (sofortiger Abruf, verzögerter Abruf, Wiedererkennen) kleinere Effekte. Da diese jedoch beeinflussbar sind, ist es wichtig, die Einflussfaktoren zu kennen, um dies bei der Wahl der pharmakologischen und psychologischen Behandlungen mit zu bedenken.

Schlüsselwörter: Epilepsie Patienten, Gedächtnisstörungen, Demographische Kriterien, Alter, Bildung AEDs, Depression

P 61

Die Volumetrie hippocampaler Subfelder im 3T-MRT sagt Gedächtnisleistungen voraus

K. Wagner^{1,2}, K. Schumacher^{2,3}, T. Demerath^{2,3}, S. Doostkam⁴, Y. Rohrer¹, D. M. Altenmüller¹, B. Metternich^{1,2}, E. Schütz¹, A. Schulze-Bonhage^{1,2}, H. Urbach^{2,3}, C. Kaller^{2,3}, M. Heers¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum Freiburg, Freiburg i. Br., Deutschland;

²Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg Brain Imaging, Freiburg i. Br., Deutschland;

³Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg i. Br., Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Neuropathologie, Freiburg i. Br., Deutschland

Einleitung: Die Rolle verschiedener Subfelder des Hippokampus (HC) für episodische Gedächtnisleistungen bei Patient*innen mit Temporallappenepilepsie (TLE) wurde bislang anhand der Histopathologie resezierter HCs untersucht und ergab positive Korrelationen zu präoperativen Gedächtnisleistungen¹⁻². Das Ziel dieser Studie ist es, bereits präoperativ anhand hochauflösender MR-Bildgebung den Zusammenhang zwischen Subfeldern des HC und präoperativer Gedächtnisleistungen zu analysieren.

Method: Retrospektiv wurden präoperative verbale und figurale Lern- und Gedächtnisleistungen (VLMT/DCS-R) sowie die Volumetrie verschiedener HC- Subfelder von 28 Patient*innen mit pharmakoresistenter TLE und Hippokampusklerose (Alter MW 42 J. (19–69), Alter bei Epilepsiebeginn MW 15 J. (0–63), TLE links:rechts 13:15) analysiert. Hierzu wurden die links- und rechtsseitigen Volumina der Subfelder CA1, CA2/3, CA4,

Gyrus Dentatus (DG) und Subiculum (SUB) mit automatisierter Detektion³ (Freesurfer 6d) anhand T1-gewichteter 3D-Sequenzen bestimmt (3T, Normkollektiv NC = 689) und mit der jeweiligen materialspezifischen alterskorrigierten Gedächtnisleistung korreliert (linksseitige Volumina mit Verbal- und rechtsseitige mit Figuralgedächtnisleistungen, Kendall-Tau-b).

Ergebnisse: Positive Korrelationen fanden sich sowohl zwischen CA1 ($p < 0,05$) als auch SUB linksseitig ($p < 0,01$) und verbaler Lern- und z. T. Abruffleistung (SUB $p < 0,05$). Nach Korrektur für multiple Vergleiche war nur der Zusammenhang zwischen linksseitigem SUB-Volumen und verbaler Lernleistung signifikant ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Für die übrigen Subfelder oder die figuralen Gedächtnisleistungen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge ($p > 0,1$).

Diskussion: Das SUB ist eine bedeutende Relaisstation zwischen HC und Kortex sowie zu gedächtnisrelevanten subkortikalen Strukturen wie den Mammillarkörpern. Sowohl im Tiermodell⁴ als auch in anatomischen Studien am Menschen⁵ finden sich H. a. eine Rolle des SUBs sowie seiner Verbindungen bei verschiedenen Gedächtnisprozessen.

Literatur

1. Coras R et al (2014) Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from TLE patients. *Brain* 137:1945–1957
2. Witt JA et al (2014) The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 24:446–454
3. Iglesias JE et al (2015) A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultrahigh resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* 115:117–137
4. Torromino G et al (2019) Offline ventral subiculum/ventral striatum serial communication is required for spatial memory consolidation. *Nat Commun* 10:1–9
5. Burggren CA et al (2011) Thickness in Entorhinal and Subicular Cortex Predicts Episodic Memory Decline in Mild Cognitive Impairment. *Int J Alzheimers Dis* 2011:1–9

P 62

Kognitive Leistungen unter einer antikonvulsiven Zusatztherapie mit Cenobamat

E. Schütz, K. Wagner, B. Metternich, G. Papadopoulou, K. Kravalis, M. Heers, E. Martínez-Lizana, M. Castillo-Rodriguez, C. Tolle, A. L. Ehrle, D. M. Altenmüller, A. Schulze-Bonhage, M. Hirsch

Uniklinik Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg i. Br., Deutschland

Fragestellung: Cenobamat (CNB) ist ein neues Antiepileptikum, das seit Juni 2021 in Deutschland zur Therapie fokaler epileptischer Anfälle bei Erwachsenen zugelassen ist. Während die Wirksamkeit von CNB im Hinblick auf die Anfallskontrolle bereits gut belegt ist (für Übersicht s. Klein, Ferrari & Rosenfeld, 2020), bleibt der Effekt von CNB auf die kognitive Leistungsfähigkeit bisher unklar. Neben der Anfallsituation sind jedoch auch kognitive Nebenwirkungen von Medikamenten wichtig für die Lebensqualität und Therapiezufriedenheit von Epilepsiepatient*innen. Deshalb wurde im Rahmen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung untersucht, ob die Einnahme von CNB mit einer Veränderung der kognitiven Leistungen einhergeht.

Material/Method: In einer offenen Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen von CNB erfolgte zusätzlich zur bestehenden antikonvulsiven 1–4-fach Medikation ($Mdn = 3$) eine schrittweise Titration von CNB nach empfohlenem Schema. Einundvierzig Patient*innen zwischen 18 und 67 Jahren ($M = 38,5$) mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie erhielten vor der Eindosierung (T0) und etwa drei Monate danach (T1) eine neuropsychologische Testung. Die durchschnittliche CNB-Dosis zu T1 betrug 150 mg/die (50–250 mg/die). Kognitive Leistungen wurden mit dem EpiTrack, einem für Verlaufsuntersuchungen validierten Screeninginstrument zur Erfassung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen bei Epilepsie, zu beiden Zeitpunkten erfasst.

Ergebnisse: Die individuellen Testergebnisse blieben bei 71 % der Patient*innen stabil, verbesserten sich bei 17 % und verschlechterten sich bei 12 % der Patient*innen signifikant von T0 zu T1. Leistungsrückgänge im EpiTrack ließen sich nicht auf Umstellungen der Begleitmedikation oder eine Verschlechterung der Anfallsituation zurückführen. In Einzelfällen traten bei diesen Patient*innen Nebenwirkungen wie erhöhte Tagesmüdigkeit, Schwindel und Gangunsicherheit auf. In der Gesamtgruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung des EpiTrack ($p < 0,05$). Veränderungen der kognitiven Leistungen korrelierten nicht mit der CNB-Dosis zu T1 ($p = 0,57$).

Diskussion: Die Mehrheit der Patient*innen zeigte bei einer durchschnittlichen CNB-Dosis von 150 mg/die stabile oder gebesserte kognitive Leistungen von T0 zu T1. Somit bestehen erste Hinweise, dass eine Add-On Therapie mit CNB für die meisten Patient*innen nicht mit einem erhöhten Risiko für kognitive Nebenwirkungen einhergeht. Die kognitiven Leistungen sollten bei Erreichen einer höheren Dosis nochmals überprüft werden.

P 63

Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Gedächtnisveränderung nach Epilepsiechirurgie: Welche Rolle spielen Depressivität und Anfallsfreiheit?

F. J. Mücke^{1,2}, M. Hendriks^{2,3}, C. G. Bien¹, P. Grewe¹

¹Universitätsklinik für Epileptologie Bielefeld, Krankenhaus Mara, Bielefeld, Deutschland;

²Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Nijmegen,

Nijmegen, Niederlande; ³Academic Centre of Epileptology Kempenhaeghe, Heeze, Niederlande

Einleitung: Gedächtnisschwierigkeiten sind wahrscheinlich die häufigsten beklagten neurokognitiven Beschwerden bei Epilepsie. Oft ist jedoch eine Diskrepanz zwischen der durch Patienten subjektiv wahrgenommenen und der durch neuropsychologische Verfahren objektivierten Gedächtnisleistungen festzustellen. Studien legen nahe, dass diese Diskrepanz zu einem Großteil durch den Faktor Depressivität erklärt werden kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, unter Berücksichtigung des Faktors Depressivität sowie der dynamischen Veränderung des subjektiven und objektiven Gedächtnisses nach Epilepsiechirurgie, eine Quantifizierung dieser Diskrepanz vorzunehmen. Außerdem wurden weitere Einflussfaktoren der subjektiven und objektiven Gedächtnisveränderung, sowie deren Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität untersucht.

Material/Method: Es wurden retrospektiv präoperative und 24 Monate postoperative Daten von 78 Patienten mit fokaler Epilepsie, die in den Jahren 2016 bis 2018 im Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld, aufgenommen und operiert wurden, ausgewertet. Für diese Studie relevante Daten betrafen die verbale Lern- und Merkfähigkeit, die Selbsteinschätzung der Gedächtnisleistungen, die Depressionsstärke sowie die postoperativ erfragte allgemeine Lebensqualität.

Ergebnisse: Die Auswertung zeigte, dass (1) depressive Patienten ihre Gedächtnisleistung um 1–1,5 Standardabweichungen unterschätzten; (2) bei nicht anfallsfreien Patienten eine Unterschätzung der Gedächtnisverschlechterung vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt mit einer Verschlechterung der Depressivität zusammenhing.

Diskussion: Erstmals konnte eine quantitative Annäherung einer depressions-induzierten, deutlich negativ verzerrten Selbsteinschätzung bezüglich der Gedächtnisfunktionen demonstriert werden. Verglichen mit nicht depressiven Patienten, denen eine realistische Gedächtniseinschätzung gelang, erscheint diese Verzerrung in ihrer Ausprägung enorm. Darüber hinaus scheinen Patienten bei der Einschätzung der Gedächtnisveränderung nach Erreichen einer postoperativen Anfallsfreiheit weniger durch depressive Symptome beeinflusst zu sein. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit und klinische Relevanz von subjektiven Selbsteinschätzungsmaßen, die in ihrer klinischen Bedeutung über die Erhebung von objektiven neuropsychologischen Maßen hinaus gehen. Dies hilft bei der individuellen Beratung und Einschätzung von prä- und postoperativen Verläufen und trägt zu einem differenzierteren neuropsycholo-

gischen und sozialmedizinischen Bild sowie der Vorhersage der postoperativen Lebensqualität bei.

P 64

Epilepsiebezogenes Stigma und struktureller sozioökonomischer Status

L. Hohmann, J. Berger, S. U. Kastell, M. Holtkamp

Institut für Diagnostik der Epilepsien, Berlin, Deutschland

Einleitung: Epilepsie ist oft mit negativen Vorurteilen besetzt, und viele Menschen mit Epilepsie leiden unter Stigma, dies wirkt sich ungünstig auf seelisches Wohlbefinden und Lebensqualität aus. Um adäquate Interventions- und Präventionsstrategien zu entwickeln, ist die Identifikation assoziierter Faktoren wichtig. Bisherige Studien zeigen, dass einerseits personenbezogene Aspekte wie eine höhere Anfallsschwere, mehr Antiepileptika, stärkere depressive und Angstsymptome oder niedrigere Lebensqualität mit Stigma zusammenhängen. Andererseits ergeben sich Korrelate auf der Ebene des Lebensraums, zum Beispiel geringere soziale Unterstützung oder Wohnsitze in abgelegenen Gegenden. Letztere Aspekte sind jedoch noch wenig erforscht, sodass die aktuelle Studie Assoziationen zwischen epilepsiebezogenem Stigma und dem sozioökonomischen Status des Lebensraums (struktureller SES) untersuchte.

Methoden: Im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg wurden im Zeitraum 03/18–12/20 prospektiv Daten von 226 erwachsenen Patient*innen mit Epilepsie mit Wohnsitz in Berlin erhoben. Das Ausmaß des Stigmas wurde mit dem validierten Fragebogen Performance, Socio-demographic aspects, Subjective evaluation (PESOS) gemessen. Indikatoren für den strukturellen SES waren zwei Sozialindizes (SI) der Stadt Berlin, diese beinhalten standardisierte Werte hinsichtlich der Sozialstruktur des Bezirk oder der Nachbarschaft („Kiez“). In multiplen linearen Regressionsanalysen wurden Zusammenhänge zwischen Stigma und strukturellem SES hinsichtlich Anfallsschwere und -häufigkeit, antiepileptische Polytherapie, Nebenwirkungen der Antiepileptika, depressive und Angstsymptome, Lebensqualität, individuelle finanzielle Lage und subjektive Beeinträchtigungen durch Epilepsie kontrolliert. Die Variablenauswahl erfolgte anhand des Akaike Informationskriteriums.

Ergebnisse: Die Stichprobe lebte im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Berlins häufiger in Nachbarschaften mit niedrigerem SES ($p < 0,001$). Als unabhängige Prädiktoren für höhere Stigma-Scores wurden niedriger SI der Nachbarschaft ($p = 0,01$) und höherer SI des Bezirks ($p = 0,06$) identifiziert. Daneben waren stärkere subjektive Beeinträchtigung durch Epilepsie ($p < 0,001$), Anfallsfreiheit in den letzten 6 Monaten ($p = 0,1$) und ungünstige finanzielle Lage ($p = 0,02$) relevante Prädiktoren. Das Modell erklärte 38 % der Varianz der Stigma-Scores, der größte Anteil (26 %) entfiel auf subjektive Beeinträchtigung. Der strukturelle SES lieferte einen unabhängigen Vorhersagebeitrag von 1,8 %.

Diskussion: Die Studie zeigt, dass die Sozialstruktur des Lebensraums für epilepsiebezogenes Stigma eine wichtige Rolle spielt. Der strukturelle SES ist zur Vorhersage von Stigma relevanter als psychologische und epilepsiebezogene Variablen, die in früheren Studien als Korrelate gefunden wurden. Dies sollte bei der individuellen Behandlung und Beratung der Patient*innen sowie bei Planung von gesellschaftlichen Präventions- und Interventionsmaßnahmen berücksichtigt werden.

P 65

Depressive Symptomatik und Entwicklung der subjektiven Gedächtnisleistung bei Patienten mit Epilepsie-Diagnose nach erstem Anfall

C. J. Müller, L. Habermehl, I. Gorny, L. Linka, P. M. Mross, K. Krause, L. Möller, S. Fuest, K. Menzler, S. Knake

Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland

Fragestellung: Bisherige Studien haben gezeigt, dass Menschen mit Epilepsie häufig Gedächtnisprobleme angeben. Diese subjektive Einschätzung hängt nicht konsistent und höchstens gering mit den Leistungen zusammen, die in neuropsychologischen Untersuchungen zum Gedächtnis erhoben werden. Jedoch scheinen sie von der Stimmung der Patienten beeinflusst zu sein, die bei Epilepsiepatienten häufig durch eine komorbide Depression geprägt wird (Hall et al., 2009). Menschen, die neu mit Epilepsie diagnostiziert waren und keine bedeutsame depressive Symptomatik aufzeigten, gaben in einer Befragung überwiegend keine subjektiven Gedächtniseinschränkungen an (Gorny et al., 2021). Hier soll untersucht werden, ob Epilepsiepatienten im Verlauf des ersten Jahres nach der Diagnose subjektive Gedächtnisprobleme entwickeln und wie diese mit depressiver Symptomatik zusammenhängen.

Methode: Bisher wurden 72 Patienten, die mit einem ersten epileptischen Anfall hospitalisiert waren, und an der laufenden Studie teilnahmen in die Untersuchung eingeschlossen. Davon erhielten 46 die Diagnose Epilepsie (Epi) und 26 nicht (NoEpi). Dabei wurden sie gebeten über Fragebögen ihre kognitive Leistungsfähigkeit (FLei) und ihre depressive Symptomatik (BDI-II) einzuschätzen (Zeitpunkt t1). Nach einem Jahr wurden die subjektiven Maße erneut erhoben (Zeitpunkt t2; $n = 41$).

Ergebnisse: Der BDI-II-Wert war zu t1 in der Epi-Gruppe größer ($Mdn = 8$), als in der NoEpi-Gruppe ($Mdn = 3$) ($U = 753,50$, $z = 2,975$; $p = 0,003$; $r = 0,36$). Dies galt auch für Zeitpunkt t2 ($W = 279,50$; $z = 2,01$ $p = 0,044$; $r = 0,31$). In der Epi-Gruppe gab es zu beiden Zeitpunkten einen signifikanten Zusammenhang von BDI-II-Wert und subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisproblemen ($rt1 = 0,430$; $p = 0,004$; $rt2 = 0,672$; $p = 0,001$), dies war bei der NoEpi-Gruppe nur zum Zeitpunkt t1 der Fall ($rt1 = 0,521$; $p = 0,008$; $rt2 = 0,034$; $p = 0,898$). Nach Herausparsialisierung des Einflusses der depressiven Symptomatik gab es in der Epi-Gruppe in einer Varianzanalyse keine signifikanten Veränderungen in der subjektiven Gedächtnisleistung über die Zeit ($n = 17$; $F = 0,566$; $p = 0,461$; $\eta^2 = 0,029$).

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass eine depressive Symptomatik schon zu Beginn der Diagnose und auch nach einem Jahr ein wichtiger Einflussfaktor auf subjektive kognitive Leistungsfähigkeit ist. In der untersuchten Stichprobe wurden im ersten Jahr nach der Diagnose über den Einfluss depressiver Symptomatik hinaus keine subjektiven Gedächtnisprobleme entwickelt.

Literatur

1. Gorny I et al (2021) Perception of memory performance after first seizure in patients with and without an epilepsy diagnosis. *Epilepsy Behav* :
2. Hall KE, Isaac CL, Harris P (2009) Memory complaints in epilepsy: An accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A Review of literature. *Clin Psychol Rev* 29:354–367

P 66

Künstliche Intelligenz in der Erfassung der Sprachlateralisierung durch funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) bei Patienten mit Epilepsie

P. M. Mross¹, L. Melms², G. Kraeling¹, L. Linka¹, K. Krause¹, C. J. Müller¹, F. Zahnert¹, L. Habermehl¹, N. Conradi³, A. Süß³, K. Brueckner⁴, F. Wendtland⁴, S. R. G. Stodieck⁴, F. Rosenow³, K. Menzler¹, M. Hirsch², S. Knake¹

¹Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland; ²Institut für Künstliche Intelligenz, Marburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Neurologie, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁴Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Neurologie & Epilepsiezentrum, Hamburg, Deutschland

Einleitung: Die Erfassung der Sprachlateralisierung (SL) spielt eine wesentliche Rolle in der prächirurgischen Diagnostik [1]. Hierbei kommt häufig die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) und ein Wortgenerierungsparadigma mit 20 Durchgängen zum Einsatz [2]. Bisherige Versuche die SL mit Hilfe künstlicher Intelligenz (KI) im EEG und fMRT zur ermitteln waren nicht hinreichend erfolgreich [3,4]. Unser Vorhaben bestand in der Evaluation verschiedener KI-Algorithmen hinsichtlich der potenziellen Nutzbarkeit als zusätzlich diagnostisches Werkzeug in der Ermittlung der SL durch fTCD.

Methode: Insgesamt wurden Daten von 213 Patienten aus den Epilepsiezentren Hamburg, Frankfurt und Marburg eingeschlossen und gleichermaßen in die Klassen links-, rechtsseitige und unklare SL aufgeteilt. Die Datenauswertung erfolgte mit Python. Eine Support Vector Machine (SVM), ein Random Forest (RF) sowie ein Convolutional Neural Network (CNN) wurden mit Daten von 149 Patienten trainiert und optimiert, dabei fungierten 64 Patienten als Testdatensatz.

Ergebnisse: Die Genauigkeit, bzw. die Anzahl aller zu den jeweiligen Klassen korrekt zugewiesener Patienten, betrug auf Basis bisheriger Daten 84 % für die SVM, 85 % für den RF und 95 % für das CNN. Eine Subanalyse der Mindestanzahl an Durchgängen des Wortgenerierungsparadigmas via CNN ermittelte ab ca. 14 Durchgängen keinen substantiellen Zuwachs mehr in der Genauigkeit.

Diskussion: Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass KI-Algorithmen dazu in der Lage sind, präzise die Sprachlateralisierung aus der fTCD zu ermitteln. Hierbei stellt das CNN mit einer Genauigkeit von 95 % das Mittel der Wahl dar und benötigt zum Erreichen dieser Performance ca. 14 Durchgänge im Wortgenerierungsparadigma.

Literatur

1. Helmstaedter C (2004) Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 5(Suppl 1):45–55. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.006>
2. Knake S, Haag A, Pilgramm G, Dittmer C, Reis J, Assmann H et al (2006) Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: a functional transcranial Doppler sonography study of brain plasticity. *Epilepsy Behav* 9(2):345–348. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.06.011>
3. Gazit T, Andelman F, GlikmannJohnston Y, Gonen T, Solski A, Shapira-Lichter I et al (2016) Probabilistic machine learning for the evaluation of presurgical language dominance. *J Neurosurg* 125(2):481–493. <https://doi.org/10.3171/2015.7.JNS142568>
4. Toraman S, Tuncer SA, Balgetir F (2019) Is it possible to detect cerebral dominance via EEG signals by using deep learning? *Med Hypotheses* 131:109315. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109315>

Poster: Pädiatrische Epileptologie

P 67

Febrile infection-related epilepsy syndrome: Hilft keine Therapie, sondern nur die Zeit?

J. Soler Wenglein¹, G. Kluger², A. van Baalen¹

¹UKSH Kiel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Kiel, Deutschland; ²Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Vogtareuth, Deutschland

Einleitung: Im Rahmen eines Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs) kommt es bei zuvor gesunden Kindern zu einem therapierefraktären Status epilepticus (SE) und im Verlauf zu einer epileptischen Enzephalopathie. Die Pathogenese der Erkrankung ist unbekannt, die Therapie schwierig. Durch die geringe Anzahl von Patienten sind die wissenschaftlichen Kenntnisse limitiert. Wir haben daher retrospektiv Behandlungsverläufe und medikamentöse Therapieansätze in der akuten Phase der Erkrankung (Tag 1 bis Tag 28) verglichen.

Material/Method: Es wurden 11 Kinder eingeschlossen (8 männlich, 3 weiblich), zu denen Behandlungsdaten bezüglich der medikamentösen Therapie im SE von Tag 1 bis 28 (in einem Fall Tag 1 bis Tod an Tag 14) bei FIREs vorlagen. Einschlusskriterien waren: 1) neu aufgetretener SE, 2) bei oder im zeitlichen Zusammenhang mit fieberhaftem Infekt, 3) ohne Nachweis eines Erregers, 4) ohne Nachweis oder Hinweise auf eine paraneoplastische Erkrankung, 5) ohne Nachweis einer anderen Ursache, 6) mit unauffälligem Liquorstatus oder nur milden Liquorauffälligkeiten.

Ergebnisse: Das mediane Erkrankungsalter der Patienten betrug 6 Jahre (Spanne 4 bis 9 Jahre). Die Dauer des SE betrug im Median 4 Wochen (Spanne wenige Tage bis > 2 Monate). Alle wurden immunsuppressiv behandelt, inklusive Plasmapherese in einem Fall. Acht Kinder erhielten eine ketogene Diät. Die antikonvulsive Medikation umfasste Barbiturate, Benzodiazepine, GABA-Derivate, neue Antikonvulsiva, Carboanhydrasemmer, Carboxamide, Hydantoin-Derivate, Hypnotika. Bei 10 von 11 Patienten kam eine Sedierung und/oder Narkose zum Einsatz. Im Median wurden 10 unterschiedlich antikonvulsive/sedierende Medikamente bei einem Patienten verwendet (Spanne 6 bis 20 Medikamente). Bei dem verstorbenen Patienten waren 10 unterschiedliche Antikonvulsiva/Sedativa

im Einsatz. Barbiturate und Benzodiazepine wurden bei allen Patienten eingesetzt. Ebenso kam Levetiracetam bei allen Patienten zum Einsatz, wurde aber bei 6 Patienten frühzeitig wegen unerwünschter Wirkungen wieder beendet. Ein eindeutiges Therapieansprechen wurde lediglich für einen Patienten für den Corticosteroidstoß beschrieben.

Diskussion: Ein klarer positiver Effekt einer spezifischen Medikation war nicht erkennbar. Der Einsatz der Komotherapie schien nicht mit einem positiven Effekt versehen zu sein. Patienten mit > 8 antikonvulsiven bzw. sedierenden Medikamenten hatten einen längeren SE und mehr Verlaufskomplikationen. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass eine zu aggressive Statustherapie die Symptomatik aggraviert. In der Retrospektive dieser Fallserie entsteht der Eindruck, dass lediglich der zeitliche Verlauf zur Reduktion der Anfallsaktivität beitrug.

P 68

Elektronisch gestützte videotelemetrische Epilepsie-Sprechstunde als Reaktion auf die Pandemie

R. Boor, S. Ortfeld

Kinderzentrum Pelzerhaken, Neustadt in Holstein, Deutschland

Einleitung: Am Kinderzentrum Pelzerhaken erfolgt bei fast allen Patienten mit aktiver Epilepsie (N=127) eine elektronische Dokumentation (EpiVista®) durch die Familien. Dies umfasst alle Anfälle sowie alle Behandlungsschritte.

Methodik: Daher konnten wir die Behandlung dieser Patienten zu Beginn der Pandemie vollständig auf eine videotelemetrische Sprechstunde (ClickDoc®) umstellen. Die Familien nahmen die modifizierte Therapieform gut an. Daher wurde diese nach Ende des ersten „Lockdowns“ beibehalten. Im „Lockdown“ sowie bei langen Anfahrtswegen erfolgten zusätzlich einzelne Erstvorstellungen, sofern ein verwertbares EEG sowie ein klinischer Untersuchungsbefund vorlagen; EEG und klinische Untersuchung wurden im Verlauf ergänzt.

Ergebnisse: Angesichts der Zeitersparnis der videotelemetrischen, elektronisch gestützten Kommunikation im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung bei Verlaufskontrollen bekannter Patienten wurden bei klinischem Bedarf kurzfristige Wiedervorstellungen angeboten. Wir hatten den Eindruck, dass diese Versorgung zu einer besseren Adhärenz führte.

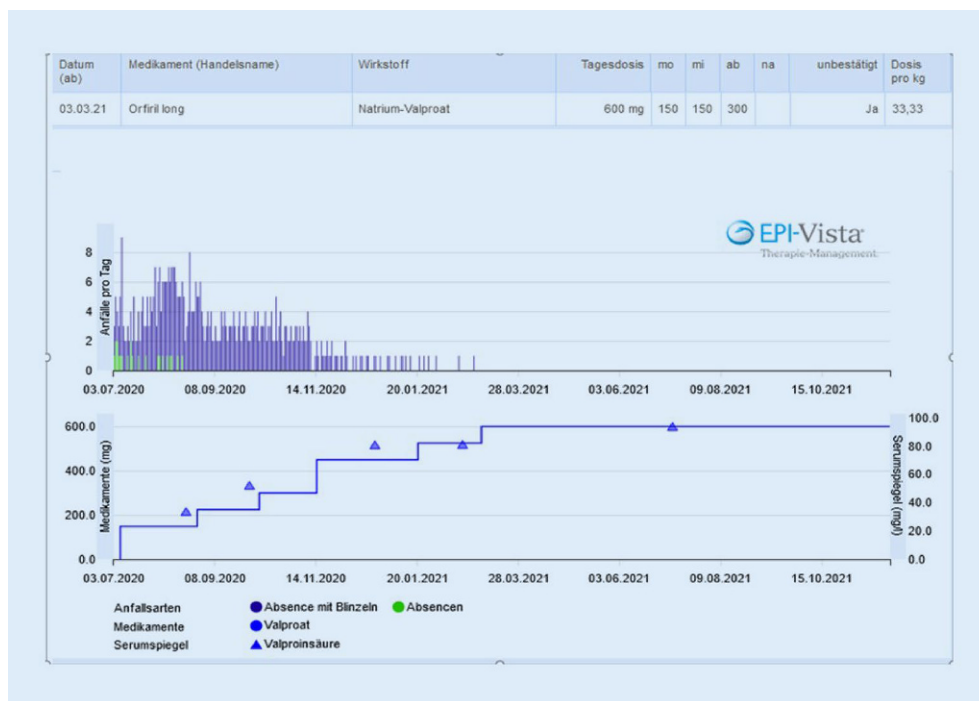


Abb. 1 | P 68 ◀ Valproat-responsive generalisierte frühkindliche Absence-Epilepsie bei SYNGAP1-assoziiierter Entwicklungsstörung (MRD5), 6 J. oben: Anfälle an jedem Tag; unten VPA-Dosis. -> VPA = wirksam; Dosis-Wirkungsbeziehung sichtbar

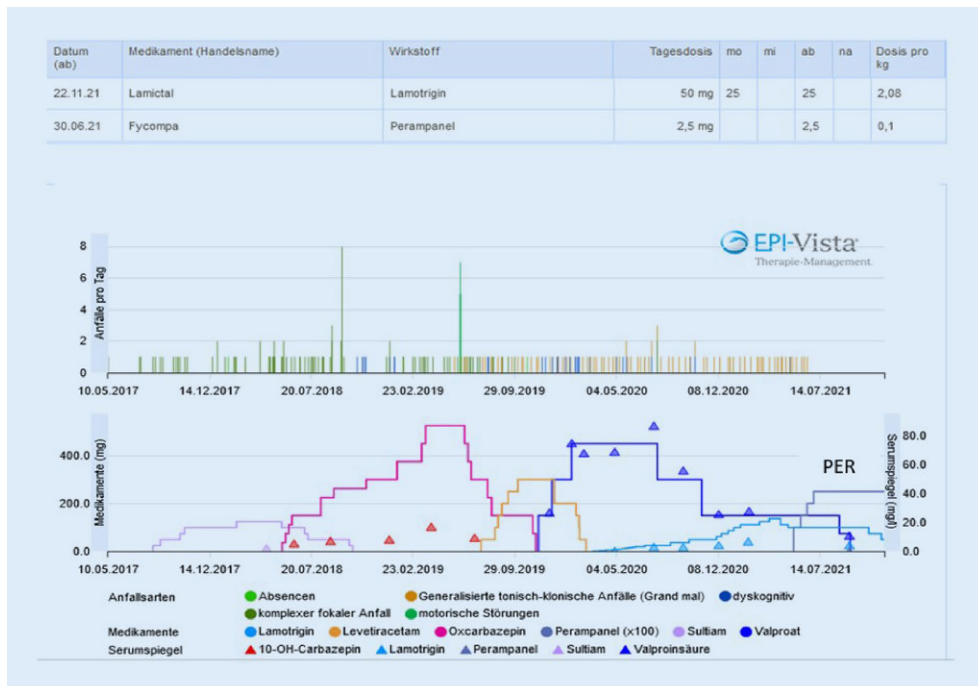


Abb. 2 | P 68 ◀ „Pharmakoresistente“ fokale Epilepsie unbekannter Ursache mit vegetativen Anfällen + Bewusstseinsverlust, Myoklonien + BTKAa, 9 J. -> PER (2,5 mg = 0,1 mg/kg): keine Anfälle seit 5 M

Schlussfolgerungen: Die elektronisch gestützte videotelemetrische Versorgung ermöglicht die epileptologische Behandlung in der häuslichen Umgebung der Patienten. Dies könnte die überregionale ambulante Epilepsieversorgung (z. B. durch Epilepsiezentren) erleichtern. Die Digitalisierung der Anfalls- und Behandlungsdaten ermöglicht darüber hinaus eine individuelle Behandlung, bei der alle Verlaufsdaten zur Planung und Beurteilung der aktuellen Therapie genutzt werden. Bei Patienten mit „Orphan diseases“ (Lit.), monogenen Epilepsien (Abb. 1) sowie bei pharmakoresistenten Epilepsien (Abb. 2) können z. B. in der Wartezeit zum prä-chirurgischen Monitoring Behandlungshypothesen erstellt und getestet werden (Lit.).

Literatur

- Wiegand G et al (2013) Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: A treatment option. *J Paediatr Neurol* 17:631–638
- Doerge C et al (2013) Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) – a lamotrigine responsive epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol* 17:29–35

P 69

Seltener neuropädiatrischer Fall: Coffin-Siris-Syndrom. Rolandische Spikes und Epilepsie

O. Shevchenko, S. Vlaho

Zentrum für Kinder und Jugendmedizin Inn-Salzach-Rott, Pädiatrie, EEG-Station, Altötting, Deutschland

Hintergrund: Coffin-Siris-Syndrom ist eine seltene angeborene autosomal-dominante Erkrankung mit einer Intelligenzminderung, Mikrozephalie, Hypoplasie der distalen Phalanx und des Nagels des fünften Fingers, spezifischen Gesichtsauffälligkeiten und Epilepsie. Ungefähr 200 Fälle wurden in der medizinischen Literatur beschrieben.

Rolandische Spikes (benigne epilepsietypische Potenziale des Kindesalters) im EEG sind ein spezifischer Marker für die Unreife des Gehirns bei Kindern. Nach dem Konzept von H. Doose („Hereditäre zerebrale Maturationsstörung“) können Rolandische Spikes genetische oder strukturelle Ursachen haben.

Bei einer Reihe von genetischen und erblichen Erkrankungen ist eine angeborene Störung der Hirnreifung möglich.

Material/Methode: Wir präsentieren den Fall eines siebenjährigen Kindes, das in unserer Klinik untersucht und behandelt wurde (klinische, neurologische Befunde, Video-EEG, EEG-Amplitudenmapping, EEG-Frequenzmapping).

Ergebnisse: Es findet sich eine deutliche Entwicklungsstörung, Kleinwuchs, Mikrozephalie, betonte Augenbrauen, lange Lidspalten, ein großer Mund mit vollen Lippen, Hypoplasie der distalen Phalanx und des Nagels des fünften Fingers, Hypertrichose des Körpers, spärliches Haupthaar, fokale epileptische Anfälle. Keine pathologischen Reflexe. Im EEG zeigen sich Rolandische Spikes zentrotemporal rechts (weniger) und links (mehr).

Diskussion: Die Diagnose eines bestimmten seltenen Syndroms in einer neuropädiatrischen Klinik spielt eine wichtige Rolle für die weitere Behandlung und Prognose. In diesem Fall Rolandische Spikes sind genetisch bedingt als ein Marker der angeborenen Störung der Gehirnreifung.

P 70

Vigabatrin-assoziierte kernspintomographische Läsionen (VABAM) bei einem Säugling mit BNS-Epilepsie: ein Fallbericht

D. Mammadova¹, A. Kamawal¹, G. Vasileiou², R. Trollmann¹

¹Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Neuropädiatrie, Erlangen, Deutschland; ²Institute of Human Genetics, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland

Einleitung: Die BNS-Epilepsie (Hypsarrhythmie) zählt zu den besonders schwer behandelbaren Epilepsien des Säuglingsalters. Neben einer Steroidpulsstherapie stellt Vigabatrin eine Therapie der Wahl dar. Seltene Nebenwirkungen unter der Vigabatrin-Therapie wie Retinotoxizität und irreversible Vigabatrin-assoziierte-Gesichtsfeldausfälle sind gut bekannt.

Fallbericht: Wir beschreiben einen Säugling mit BNS-Epilepsie und schwerer Entwicklungsstörung unklarer Genese. Die Geburt erfolgte per Notsectio bei vorzeitigem Blasensprung in der 31 + 0 SSW, APGAR 3/6/8. Im korrigierten Alter von 5 Mo manifestierte sich eine fokale Epilepsie. Die craniale MRT zeigte initial symmetrisch bifrontal erweiterte äußere Liquorräume ohne weitere wegweisende Befunde. Im korrigierten Alter von 7 Mo zeigte sich bei Anfallshäufung unter Levetiracetam elektroenzephalographisch der Befund einer Hypsarrhythmie. Die Basisstoffwechsel- und

Neurotransmitterdiagnostik war unauffällig. Bei therapieschwieriger BNS-Epilepsie unter der antikonvulsiven Dreifachtherapie mit Vigabatrin (TD 100 mg/kg/d), Topiramat und Valproat sowie Entwicklungsstörung (Griffith-Entwicklungsskalen im korrigierten Alter von 6 Mo: Entwicklungsalter von 2,5 Mo) erfolgte im Alter von 13 Monaten eine erneute craniale MRT. Hier zeigte sich eine sekundäre Demyelinisierung mit Beteiligung der medialen Stammganglien, der Hinterstrangbahnen auf Höhe der Medulla oblongata und der Hinterstrangbahnen/Vorderseitenstrangbahnen auf Höhe des zervikalen Myelons. Eine erweiterte Diagnostik bzgl. neurodegenerativer Erkrankungen (peroxisomale Erkrankungen, lysosomale Speichererkrankungen), virologische Abklärung sowie Trio-Exom-Analyse zeigten jeweils unauffällige Befunde. Die Augenhintergrunduntersuchung ergab ebenfalls einen regelrechteren Befund. Eine Entwicklungsregression war zu keinem Zeitpunkt manifest. Die Beendigung der Therapie mit Vigabatrin führte zu einer Besserung der Vigilanz und Wahrnehmung. **Ergebnisse:** Wir führten regelmäßige cMRT-Kontrollen (nach 6 Wo, im weiteren Verlauf alle 3 Mo) nach Beendigung der antikonvulsiven Therapie mit Vigabatrin durch. Die vorbeschriebene Diffusionsstörung erwies sich bei der letzten Untersuchung nach 9 Monaten als komplett rückläufig.

Diskussion: Vigabatrin-assoziierte kernspintomographische Läsionen (VABAM) wie Diffusionsstörungen im Globus pallidus, Corpus callosum, Thalamus, in den Nuclei dentati, Mittelhirn und Hirnstamm sind als sehr seltene UAW in der Literatur beschrieben. Die Veränderungen sind meist asymptomatisch, dosisabhängig, transient und bisher nur bei Säuglingen bekannt. Die Genese ist unklar, es wird ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Steroidtherapie vermutet. Vigabatrin gilt weiterhin als Therapie der Wahl bei BNS-Epilepsien und TSC-assoziierten Epilepsien.

P 71

Sehr guter Effekt der ketogenen Diät bei einem Patienten mit pathogener UBE2A-Variante

B. Jensen¹, A. Hofmann-Peters¹, U. Kiwit², T. Polster¹

¹Universitätsklinik für Epilepsie, Krankenhaus Mara, Epilepsiezentrum Bethel, Kinder- und Jugendepileptologie, Bielefeld, Deutschland; ²Sankt Augustin Asklepios Kinderklinik, Sankt Augustin, Deutschland

Einleitung: Epilepsie als Symptom einer übergeordneten genetischen Erkrankung weckt einerseits die Hoffnung auf eine individuelle Therapie und bereitet andererseits therapeutische Schwierigkeiten durch häufig therapieschwierige Verläufe und weniger klare Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom. Wir berichten über den sehr guten Effekt der Ketogenen Diät (KD) bei einem Patienten mit einer pathogenen UBE2A-Variante und diskutieren Hinweise auf einen spezifischen Effekt.

Material/Methode: M. S. ist ein dreijähriger Junge mit einer X-chromosomalen geistigen Retardierung Typ Nascimento mit pathogener Variante im UBE2A-Gen (c.151 + 2T>G). Es besteht eine Mikrozephalie, milde dysmorphe Zeichen an Gesicht und Händen und eine Epilepsie. Diese manifestierte sich im Alter von 13 Monaten mit symmetrischen Myoklonien des Schultergürtels, bis zu 50/Tag. Im EEG: Spikes und Polyspikes rechts und links parieto-occipital sowie Spike-Wave-Komplexe generalisiert. Aktivierung von generalisierten Spike-Waves durch das Betrachten von Mustern (asymptomatisch bei EEG-Ableitung), nicht aber durch Photostimulation. Pharmakoresistenter Verlauf: Trotz Therapie mit Sultiam, Levetiracetam, Clobazam, Topiramat, Acetazolamid in verschiedenen Kombinationen weiterhin mehrmals tägliche Myoklonien. Im Alter von 3 9/12 Beginn einer KD aufgrund positiver Effekte bei myoklonischen Anfällen.

Ergebnisse: Stabile Ketose mit Ketonwerten zwischen 2,5–3,5 mmol/l unter KD 1,5:1 bei guter Verträglichkeit. Nach 8 Monaten stabile, fast anfallsfreie, Situation mit ca. 1 Myoklonie/Woche. Die antikonvulsive Therapie konnte auf eine niedrigdosierte Monotherapie mit Clobazam reduziert werden. Seit Therapiebeginn raschere Entwicklungsfortschritte (Laufen, Sprache, Interaktion). EEG-Befund unverändert, die Mustersensitivität besteht nicht mehr.

Diskussion: Die KD ist eine wichtige Behandlungsoption pharmakoresistenter myoklonischer Anfälle im Kindesalter. Bemerkenswert ist eine [P1] Kasuistik zur erfolgreichen Behandlung eines superrefraktärer Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle mit Ketogener Diät bei einem Patienten mit einer anderen pathogenen Variante im UBE2A-Gen (Allen CM et al., 2021). Die Ketogene Diät wird auch bei Patienten mit Angelman Syndrom erfolgreich eingesetzt. Das Angelman Syndrom wird durch eine maternale Deletion des UBE3A-Gens verursacht. Beide Gene sind im Ubiquitin-Proteasom-System im Zusammenspiel eines Ubiquitin-aktivierenden Enzym (E1), eines Ubiquitin-konjugierenden Enzym (E2) und einer Ubiquitin-Ligase (E3) u. a. am Proteinabbau beteiligt. Ob dies auf einen spezifischen Effekt der KD bei diesem Pathomechanismus hinweist, bleibt zu klären.

P 72

Pränatale Hypoglykämien als Ursache einer therapierrefraktären strukturellen Epilepsie

N. Bechtel, T. Charlotte, P. Hahn, C. Heyer, T. Lücke

Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Neonatale Hypoglykämien sind ein bekannter Auslöser für strukturelle Epilepsien (Yalnizoglu et al. 2007). Zugrundeliegende zerebrale Läsionen treten dabei am häufigsten mit parieto-okzipitalem Schädigungsmuster vor allem der weißen, aber auch der angrenzenden grauen Substanz, der Capsula interna sowie der Basalganglien auf (Gu et al. 2019).

Fallbericht: Der Patient stellt sich erstmals im Alter von 2 Monaten zur Abklärung von Erbrechen in unserer Klinik vor. Hier fällt eine sekundäre Mikrozephalie auf. Die nächste Vorstellung erfolgt im Alter von 4 Monaten unter dem Verdacht auf Apnoeereignisse. In der Anamnese berichtet die Mutter, dass ihr bereits seit der Geburt ein Zucken aufgefallen sei. Das EEG zeigt mehrere fokale Anfälle mit einem Verhaltensarrest und negativem Myoklonus mit rechts fronto-temporal eingeleitetem Anfallsmuster. Im weiteren Verlauf treten bei dem inzwischen 2-jährigen Patienten auch bilaterale konvulsive Anfälle, uni- und bilateral tonische Anfälle und epileptische Spasmen auf. Die Epilepsie ist therapierrefraktär. Interiktal zeigt sich ein enzephalopathisches Muster mit Verlangsamung im Deltabereich über der rechten Hemisphäre. Klinisch zeigt sich aktuell eine globale Entwicklungsstörung mit bilateraler spastischer Zerebralparese und guter, überwiegend nonverbaler Kontaktaufnahme.

Retrospektiv berichtet die Mutter von mehreren tiefen Hypoglykämien während der Schwangerschaft. Mehrfach seien Hypoglykämien von 40–50 mg/dl aufgetreten, der niedrigste blutig gemessene Wert habe bei 28 mg/dl, gelegen, anschließend habe sie über 4 h keine Kindsbewegungen gespürt. Anamnestisch besteht der Verdacht auf mindestens einen akut provozierten Anfall der Mutter während der Schwangerschaft im Rahmen der Hypoglykämien.

Die kraniale MRT, durchgeführt mit 4 Monaten, zeigt eine ausgeprägte bilaterale Parenchymdestruktion des parietalen peri- (rechts) bzw. präzentralen (links) Kortex und der angrenzenden subkortikalen weißen Substanz sowie zwei lakunäre bzw. porenzephal Defekte rechts im Bereich der Basalganglien und des Thalamus.

Fazit: Die ausgedehnten zerebralen Läsionen, denen die für neonatale Hypoglykämien typische okzipitale Beteiligung fehlt, führen wir auf eine rezidivierende pränatale Schädigung zurück. Die stabile Einstellung eines maternalen Diabetes Mellitus zur Vermeidung schwer therapierbarer struktureller Epilepsien und Entwicklungsstörungen ist daher während der Schwangerschaft unbedingt anzustreben.

Literatur

1. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanlı G, Cila A, Topcu M (2007) Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. Brain Dev 29(5):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.09.011>

2. Gu MH, Amanda F, Yuan TM (2019) Brain Injury in Neonatal Hypoglycemia: A Hospital-Based Cohort Study. Clin Med Insights Pediatr. <https://doi.org/10.1177/1179556519867953>

P 73

Wie nehmen Eltern die Krampfanfälle ihrer Kinder wahr? – Eine Befragung der Eltern anfallskranker Kinder

J. Pauschek¹, S. Lange¹, S. Jeschke¹, M. Charisius¹, M. Neininger², A. Bertsche¹

¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Rostock, Deutschland; ²Universität Leipzig, Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Meist noch vor der Diagnosestellung der Epilepsie beobachten die Eltern den ersten Krampfanfall bei ihrem Kind. Dazu, wie Eltern den Anfall wahrnehmen, gibt es jedoch nur wenige Daten.

Material/Methode: Wir führten ein semistrukturiertes Interview mit Eltern durch, deren Kinder an Epilepsie leiden. Um an der Studie teilzunehmen mussten die Eltern mindestens einen Anfall ihres Kindes selbst beobachtet haben.

Ergebnisse: An der Befragung nahmen 113 Eltern teil. 63 % gaben an, vor dem ersten Anfall ihres Kindes bisher keinen Krampfanfall bei einer anderen Person beobachtet zu haben. 67 % der Befragten vermuteten während des Anfalls nicht, dass es sich um einen solchen handeln könnte. Nach den Gedanken während des ersten Anfalls gefragt, gaben die Eltern in 26 % Gedanken über die Ursachen und in 18 % Sorge über das Überleben des Kindes an. 62 % nannten in Zusammenhang mit dem ersten Anfall Emotionen verbunden mit Angst und 19 % Überraschung. Von 102 der 113 Eltern, die bereits mehr als einen Anfall ihres Kindes beobachtet hatten, gaben 40 % an, dass sie im Verlauf ruhiger geworden seien, 21 %, dass sie sich ähnlich verhielten wie beim ersten Anfall und 16 % gaben an, dass sich ihr Verhalten nicht geändert habe. Alle 113 befragten Eltern gaben an, dass sie sich heute anders verhalten würden, wenn sie die Zeit zum ersten Anfall zurückdrehen könnten. Auf die Frage nach Tipps für andere Eltern gaben 35 % „Ruhe bewahren“ an, 21 % gaben an, dass man keine pauschalen Tipps geben könne.

Diskussion: Angst und Überraschung während des ersten Anfalls waren die am häufigsten genannten Emotionen. Dies erscheint nicht verwunderlich, wenn man in Betracht zieht, dass zwei Drittel der Befragten zuvor noch nie einen Anfall beobachtet hatten. Fast die Hälfte der Eltern gab an, dass sie das Verhalten beim ersten Anfall ändern würden, wenn sie die Zeit zurückdrehen könnten. Es ist zu vermuten, dass ein Wissenszuwachs über die Erkrankung und das Erleben mehrerer Anfälle den Eltern hilft, Handlungs- und Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Passend dazu würden drei von zehn Eltern anderen Eltern raten, während eines Anfalls Ruhe zu bewahren.

Unsere Befragung zeigt, dass das Erleben von Anfällen vor allem auf emotionaler Ebene einen Einfluss auf die betroffenen Eltern haben kann. Eine multiprofessionelle ganzheitliche Begleitung der betroffenen Familien sollte daher im klinischen Alltag angestrebt werden. Hierbei sollte auch das Anfallserleben der Eltern und anderer enger Bezugspersonen konkret adressiert werden.

P 74

Früh auftretende fazial betonte hemiklonische Anfälle als Kennzeichen der WWOX-assoziierten Enzephalopathie

K. Goldhahn¹, A. Panzer¹, C. Hertzberg², A. M. Kaindl³, E. Knierim³, C. Prager³

¹DRK Westend, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Klinikum Neukölln, DBZ, Berlin, Deutschland; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Rezessive Veränderungen im WWOX-Gen verursachen das WOREE-Syndrom (WWOX-related epileptic encephalopathy). Es ist ge-

kennzeichnet durch eine pharmakorefraktäre Epilepsie sowie eine schwere Entwicklungsstörung mit kognitiver Beeinträchtigung. Bisher wurden unterschiedliche Anfallsformen beschrieben, eine detaillierte Charakterisierung der Anfälle sowie eine Therapieempfehlung fehlen. Wir berichten hier von 3 Fällen mit dem Ziel einer Charakterisierung der vorherrschenden Anfallsphänotypen und Darstellung möglicher Therapieoptionen.

Fall 1: 7 Monate alter Säugling mit seit dem 2. Lebensmonat hochfrequenten epileptischen Anfällen: Wechselseitig unilaterale, im Verlauf bilaterale Tonuserhöhung bei Tätigkeitsarrest, Blickdeviation, teils hemifaziale Myoklonien. Anfallsauslösung zu Beginn durch akustische Reize und Erschrecken wie bei Hyperekplexie. Im EEG iktal centrotemporale Spike-waves (SW) mit wechselnder Seitenbetonung bei klinisch Kloni des Armes. Trotz Einsatz diverser Antikonvulsiva (Vit B6, PB, CLB, LEV, TPM, VPA) zeigte sich bereits früh eine epileptische Enzephalopathie. Initial wurde eine mäßig befriedigende Anfallskontrolle durch LEV, im Verlauf durch VPA+Ketogene Diät (KD) erzielt.

Fall 2: 2 Jahre alter Junge mit seit dem 1. Lebensjahr hochfrequent auftretende hemiklonische Anfälle sowie epileptischen Spasmen, betont im Gesicht und den Händen, sowie bilateral tonisch-klonische Anfälle. Iktales EEG mit repetitiven SW frontal links. Ab der 6. Lebenswoche vorherrschend epileptische Spasmen mit Hypsarrhythmie im EEG, im weiteren Verlauf auch tonische Anfälle mit Apnoen. Keine Anfallsfreiheit durch LEV, PB, CBZ, Cortison und VGB (nach ICISS), CLB, VPA, CBD und KD. Initial schien LEV eine Verbesserung zu bewirken, auf die Spasmen vorübergehend Cortison + VGB sowie im Verlauf CBD auf die tonischen Anfälle einen positiven Einfluss gehabt zu haben bei persistierenden täglich auftretenden Spasmen.

Fall 3: 10 Jahre altes Mädchen mit seit dem Neugeborenenalter tonische und im Verlauf hemiklonische Anfälle sowie Myoklonien, mit fazialer Betonung. Im EEG bifrontale SW teils mit Fortleitung. Trotz frühzeitiger und intensiver Therapie (Vit B6, STM, LEV) entwickelten sich im frühen Säuglingsalter infantile Spasmen und eine Hypsarrhythmie. Weitere Therapien mit Pyridoxalphosphat, Prednison-Stöße (nach ICISS), VGB, VPA, OXC, TPM, KD erbrachten keine dauerhafte Anfallsfreiheit bei schwerer epileptischer Enzephalopathie.

Ergebnisse und Fazit: Im frühen Säuglingsalter auftretende fazial betonte hemiklonische Anfälle, exzessive Schreckreaktionen sowie früh beginnende infantile Spasmen scheinen Kennzeichen der WWOX-assoziierten Enzephalopathie zu sein. Die epileptische Enzephalopathie ist schwer kontrollierbar. Die Etablierung wirksamer Therapiekonzepte für eine befriedigende Anfallskontrolle bleibt aufgrund der bislang begrenzten Fallzahl bei gleichzeitig therapieschwieriger Epilepsieform eine Herausforderung.

P 75

Die Bedeutung immunologischer Liquorbefunde in der pädiatrischen prächirurgischen Epilepsiediagnostik

M. Nikolaus, D. A. Atalay, C. Prager, A. M. Kaindl, E. Knierim

Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Bei Vorliegen einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie ist die Indikation zur Durchführung einer prächirurgischen Diagnostik gegeben, welche über die Aussichten und Risiken einer kurativen epilepsiechirurgischen Behandlung Auskunft geben soll. In diesem Rahmen wird bisher nicht regelhaft eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Die Bedeutung der Liquoruntersuchung zur Detektion immun-vermittelter Epilepsien soll dieser Studie beleuchtet werden.

Fall 1: 10-jährige Patientin, therapieschwere strukturelle fokale Epilepsie mit komplex-motorischen Anfällen seit dem 4. Lebensjahr, im cMRT Malformation der kortikalen Entwicklung rechts temporal/posterior mit Grau-Weiß-Differenzierungsstörung in Kortex und Marklager. Vorstellung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Auffälliges Neuropilsignal im Liquor in der Immunfluoreszenz auf Maushirnschnitten, wegweisend für einen Autoantikörper-vermittelten Prozess ohne direkten Antikörper-Nachweis. Immunmodulatorische Therapie mittels Cortisonpulsen ohne Erfolg, da-

her im Verlauf Temporallappenresektion mit Hippocampektomie mit dauerhafter Anfallsfreiheit bei bestehendem selektivem Mutismus. Die Bedeutung des Liquorbefundes bleibt unklar.

Fall 2: 15-jährige Patientin, V.a. strukturelle Epilepsie mit epileptischen Anfällen mit fokalem Beginn seit dem 10. Lebensjahr, therapierefraktärer Verlauf mit schwerem kognitivem Abbau bei Polypharmakotherapie. cMRT mit Hemiatrophie einer Hemiphäre; Vorstellung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei V.a. Rasmussen-Enzephalitis. Im Liquor in der Immunfluoreszenz auf Maushirnschnitten Hinweis auf GFAP-Astrozytopathie. Unter regelmäßigen Cortisonpulsen deutliche Besserung der Anfallsituation, der Verhaltensprobleme und der kognitiven Leistung. Von einem operativen Eingriff wurde vorerst abgesehen und die Antikonvulsiva schrittweise reduziert.

Fall 3: 17-jähriger Patient mit bekanntem DM Typ 1 und Diagnose einer therapierefraktären Temporallappenepilepsie links bei Anfällen mit kurzer Bewusstseinsstörung und Paraphrasie sowie Auren des „Erschreckens“ seit dem 9. Lebensjahr. Im cMRT linksseitige Amygdala-Schwellung DD fokale strukturelle Läsion vs. Entzündung. Vorstellung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Durchführung einer Lumbalpunktion mit Nachweis von GAD65-Antikörpern im Liquor. Beginn einer immunmodulatorischen Therapie zunächst mit Immunglobulinen, dann Immunadsorption und anschließend Start von MMF. Darunter stabilisierte sich die Anfallsituation, die mentale Leistungsfähigkeit verbesserte sich. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff zunächst zurückgestellt, das Ansprechen der Immunmodulation bleibt abzuwarten.

Diskussion und Fazit: Die prächirurgische Diagnostik sollte neben struktureller Bildgebung, EEG-Monitoring und genetischer Diagnostik immer auch eine Liquoruntersuchung beinhalten. Nur so ist eine optimale Therapieentscheidung gewährleistet. Die Bedeutung interdisziplinärer Fallkonferenzen kann nicht oft genug betont werden.

P 76

Erfolgreiche Primidon-Therapie in einem Kind mit einer Variante im *TRPM3*-Gen und elektrophysiologischer Status epilepticus im Schlaf

L. L. Becker^{1,2,3}, A. M. Kaindl^{1,2,3}, C. Prager^{1,2}

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Ein elektrischer Status epilepticus im Schlaf (ESES) besteht bei Vorliegen eines bioelektrischen Status mit epilepsietypischen Potenzialen (ETP) von über 80 % während des Non-REM Schlafes. Ein ESES wird oft mit einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten begleitet, und eine frühzeitige Kontrolle dieser Epilepsieform geht mit einem besseren kognitiven Outcome einher. Nur bei 50 % der Betroffenen kann eine Ursache identifiziert werden, und auch die Durchbrechung eines ESES gelingt nicht in allen Fällen.

Methoden: Regelmäßige Anamnesen, klinische Untersuchungen und Elektroenzephalographien (EEG) wurden initial und während der Behandlungsdauer bei unserer Indexpatientin durchgeführt. Zudem wurde eine genetische Diagnostik inklusive Epilepsiepanel durchgeführt und die Ergebnisse mittels einer Segregationsanalyse bestätigt.

Ergebnisse: Wir berichten von einem 3,5 Jahre alten Mädchen mit einer pathogenen gain-of-function *de novo* Variante im Melastatin-related-transient-Rezeptor (TRPM) Typ 3 Gen (*TRPM3*, MIM*608961, NM_??, c.3361T>C, p.S1121P). Nach einer unkomplizierten Schwangerschaft und Geburt, entwickelte sie im zweiten Lebensjahr Absencen mit generalisierten ETPs im EEG. Mittels eines Schlaf-EEG wurde zudem ein ESES diagnostiziert. Die frühkindlichen Meilensteine waren verzögert, und es kam im Verlauf zusätzlich zu einer Entwicklungsregression bereits erlerneter kognitiver Fähigkeiten. Verschiedenste Therapien hatten keinen Effekt auf das ESES (Prednisolon-Puls Therapie, Dexamethason Puls, Sultiam, Lamotrigin, Cannabidiol, Clobazam, ketogene Diät), jedoch verbesserte sich

ihr klinischer Zustand unter der Therapie mit Primidon, und das ESES war nicht mehr nachweisbar

Diskussion: Bisher sind in der Literatur Patienten mit Varianten im *TRPM3* Gen mit unterschiedlichen Epilepsie-Typen unter anderem auch einem ESES beschrieben. Eine zielgerichtete Therapie dieser Patienten gibt es bisher nicht. Angesichts des Nachweises einer Gain-of-function Variante im *TRPM3*-Gen und den Beschreibungen einer inhibierenden Wirkung von Primidone auf den TRPM3 Rezeptor in *in vivo* Experimenten, leiteten wir einen individuellen Therapieversuch nach ausführlicher Aufklärung der Eltern ein. Wir zeigen zum ersten Mal eine effiziente zielgerichtete Therapie eines TRPM3-assoziierten ESES mit Primidon. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen genetischen Diagnostik bei Patient:innen mit Epilepsie und die Möglichkeit einer Präzisionsmedizin, die bei zukünftigen Fällen bedacht werden sollte.

P 77

Decrease of family burden following epilepsy surgery in children

S. Triller¹, K. L. Makridis¹, D. A. Atalay¹, U. Thomale¹, C. Prager¹, C. E. Elger^{1,2}, A. M. Kaindl¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Germany; ²Beta Neurologie, Institute of Cell- and Neurobiology, Bonn, Germany

Background: Family burden in pediatric patients who suffer from drug resistant epilepsy (DRE) is a significantly higher than in those with non-DRE. Epilepsy surgery is an established approach to treat DRE. This study examines the impact of pediatric epilepsy surgery on family burden.

Methods: We retrospectively analyzed the data of all families and pediatric patients treated for DRE in our epilepsy surgery program from April 2018 to November 2021. We examined the relationship between cognitive, behavioral and epilepsy specific data and the family burden measured with the German version of the Impact on Family Scale (FaBel) before and after epilepsy surgery.

Results: Cognitive impairment is correlated with family burden in children with DRE. Surprisingly, a high seizure frequency has a lower impact on mastery in families with children suffering from DRE than a low seizure frequency. Following epilepsy surgery test results reveal a decreased family burden. A higher duration of epilepsy and lower pre-surgical behavioral problems are associated with a higher perceived reduction of post-surgical family stress.

Conclusion: Epilepsy surgery reduces the family burden in children with DRE. In our study family burden is significantly affected by epilepsy specific factors and cognitive impairment. Furthermore, family burden might be associated with structural health-care problems due to a long process for the family to find their way to epilepsy surgery evaluation.

P 78

Verschlechterung der Anfallsituation bei bisher unbeschriebener *SCN8A* Mutation unter Levetiracetam

S. Bredt¹, C. Müller¹, M. Eckenweiler², W. G. Janzarik¹, K. A. Klotz¹

¹Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankung Freiburg, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Universität Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg i. Br., Deutschland

Einleitung: Die Anfallsaufzeichnung im EEG sowie eine frühe genetische Untersuchung sind wichtige diagnostische Schritte bei der Diagnosefindung und helfen bei der Wahl des richtigen Antikonvulsivums.

Material/Method: Fallbeschreibung eines 11-monatigen Patienten mit Darstellung des EEG mit 2 verschiedenen Anfallsursprüngen

Ergebnisse: Beginn der Epilepsie mit 11 LM mit 2 nicht-infekt-assoziierten semiologisch a. e. generalisierten Anfällen. Bei unauffälligen interiktalen EEGs, unauffälliger Familienanamnese und altersgerechten Entwicklung wurde bei V.a. genetische Epilepsie eine genetische Untersuchung initi-

iert und eine antikonvulsive Therapie mit LEV begonnen. Unter der Therapie mit LEV (max. 40 mg/kgKG/d) kam es innerhalb weniger Wochen zur Anfallsverschlechterung mit einem Cluster von bis zu 4 Anfällen/Tag. Im Ruhe-Wach-EEG wurden 2 Anfälle aufgezeichnet, mit fokalem Beginn und verschiedenen Anfallsursprüngen und sehr schneller Generalisierung (■ **Abb. 1**). Der genetische Befund zeigte eine bisher unbeschriebene, wahrscheinlich pathogene, heterozygote de-novo *SCN8A* Mutation c.4916C>T;p.Thr1639Ile und bestätigt eine genetische Epilepsie. Nach Umstellung der Therapie von LEV auf VPA (27 mg/kg KG/d) trat prompte Anfallsfreiheit ein.

Diskussion: Vorbeschrieben sind 3 Epilepsie-Phänotypen bei pathogenen Varianten von *SCN8A*: 1. schwere Form mit schweren Entwicklungsstörungen und epileptischer Enzephalopathie, Beginn meist vor 4. LM, 2. eine intermediäre Form und eine 3. benigne selbstlimitierende Form mit seltenen Anfällen im 1. Lebensjahr (LJ)i. Der Beginn im 11. LM, die bisher altersgerechte Entwicklung aber Therapienotwendigkeit und Anhalten der Anfälle über das 1. LJ sprechen bei unserem Patienten klinisch a. e. für die intermediäre Form. Eine Anfallsverschlechterung unter LEV wie bei unserem Patienten ist für *SCN8A* Mutationen beschrieben[i]. *SCN8A* kodiert für die porenformende α -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.6.[ii]. Es sind sowohl Gain (GoF)- als auch Loss-of-Funktions-Mutationen als Epilepsie-verursachend beschrieben. Der Phänotyp und humangenetische Datenbankanalysen sprechen für das Vorliegen einer GoF-Mutation. Da keine funktionellen Tests dieser neu beschriebenen Variante vorliegen, kann dieser Verdacht nicht abschließend geklärt werden. Die Therapie mit VPA wird gut vertragen und führte zu Anfallsfreiheit, sodass aktuell keine Umstellung notwendig ist. Bei erneuter Anfallsverschlechterung, könnte eine hochdosierte Therapie mit Natriumkanalblockern begonnen werden.

Literatur

1. Gardella E . <https://doi.org/10.1111/epi.16319>
2. Wagnon JL . <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00104>

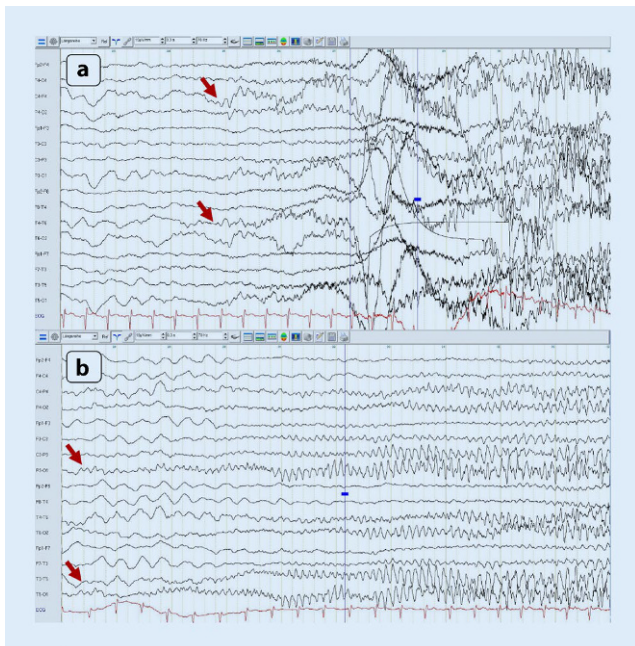


Abb. 1 | P 78 ▲ EEG-Beispiele mit fokalem Beginn und schneller Generalisierung a: Beginn rechts parieto-okzipital; b: Beginn links posterior

P 79

Therapieoptionen bei neonatalen Anfällen eines frühgeborenen Kindes mit Tuberöser Sklerose, Kasuistik

C. Potratz, B. Weschke, A. M. Kaindl, C. Prager, C. Bührer

Charité Universitätsmedizin Berlin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland

Die Tuberöse Sklerose, verursacht durch eine meist spontan auftretende heterozygote Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen, ist mit einer Inzidenz von etwa 1:6000 Lebendgeborenen eine der häufigeren „seltene n Erkrankungen“. 80 bis 90 % der Betroffenen leiden unter einer Epilepsie, die sich bereits intrauterin manifestieren kann und zu einer häufig assoziierten frühkindlichen Entwicklungsstörung beiträgt.

Wir berichten über ein frühgeborenes Kind der 28. Schwangerschaftswoche mit Tuberöser Sklerose und Epilepsiemanifestation am 13. Lebenstag. Das postnatale cMRT zeigte neben multiplen supratentoriellen Tubera einen sehr großen Tuber temporoparietal rechts mit zentraler Verkalkung. Wir berichten über die bisherige medikamentöse Behandlung mit folgenden Medikamenten bei unserem jetzt korrigiert 8 Wochen alten Patienten: Levetiracetam, Vigabatrin, Phenobarbital, Clobazam, Everolimus und Cannabidiol.

Keine der genannten Therapien führte zur Anfallskontrolle. Das Langzeit-EEG zeigte klinische und subklinische Anfallsmuster rechts parieto-temporal ohne Überleitung zur Gegenseite. Eine weitere Therapieoption stellt die Läsionektomie dar.

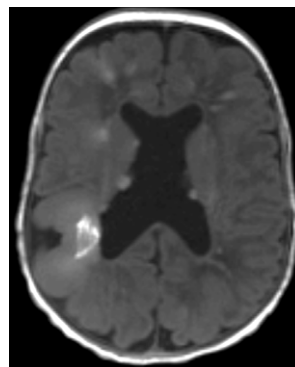


Abb. 1 | P 79 ◀

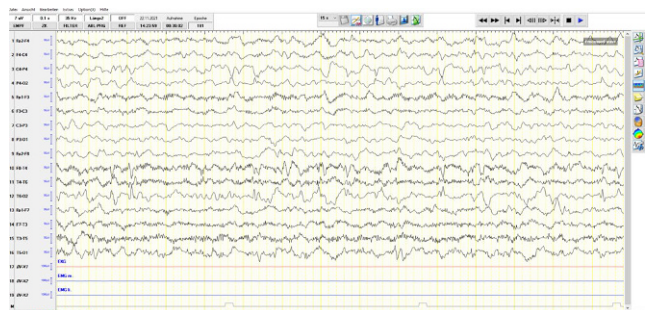


Abb. 2 | P 79 ▲ Anfallsmuster

P 80

Gutes Ansprechen einer CACNA1A assoziierten pharmakoresistenten, frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie auf Methylprednisolon Pulstherapie und Verapamil

B. Gebhardt¹, Y. Hagel¹, C. Merz¹, A. Abicht²

¹MVZ/Main Kinzig Kliniken Gelnhausen, Neuropädiatrie, Gelnhausen, Deutschland; ²Medizinische Genetisches Zentrum, Humangenetik, München, Deutschland

Die Diagnose einer genetisch bedingten Epilepsie kann den Weg zu einer personalisierten Epilepsitherapie eröffnen. CACNA1A assoziierten Erkrankungen zeigen ein weites klinischen Spektrum, welches vom Gesunden über Augenbewegungsstörungen, hemiplegische Migräne mit „stroke like events“, periodischer Ataxie bis hin zu Epilepsien mit maximaler Ausprägung der epileptischen Enzephalopathie reicht. CACNA1A kodiert für die Poren-bildende Untereinheit des spannungsabhängigen Calciumkanal Cav2.1. Für einzelne Patienten mit „stroke like events“ bei CACNA1A assoziierter hemiplegischer Migräne wurde ein Ansprechen auf Methylprednisolon Pulse sowie die Dauertherapie mit Verapamil beschrieben. Fallbeschreibung: Wir berichten über ein 2 8/12 Jahre altes Mädchen mit hypomotorischen, atonen Anfällen. Zusätzlich bestand eine leicht globale Entwicklungsverzögerung mit Schwerpunkt der Sprachentwicklung sowie ein ataktisches Gangbild. Im EEG fand sich ein ausgeprägtes enzephalopathisches Bild mit generalisierter hochgespannter Deltaaktivität mit eingelagerten okzipitalen Spike Waves sowie eine ausgeprägte Störung der Schlafarchitektur. Bei unauffälligem cMRT fand sich in der genetischen Diagnostik die heterozygote, trunkierende Frameshift Mutation c.2042_2043del p.(Gln681Argfs*100), welche von der klinisch gesunden Mutter vererbt wurde. Unter der antikonvulsiven Therapie mit OXC, TPM, LEV und VPA, zeigten sich Anfälle ohne wesentliche Beeinflussung des enzephalopathischen EEG-Bildes. Unter einer Methylprednisolon Pulstherapie (30 mg/kg) für 5 Tage monatlich über 3 Monate zeigte sich erstmalig eine Besserung des EEGs sowie der Anfälle, wobei sich im Intervall vor dem nächsten Puls wieder das enzephalopathische EEG Bild aufbaute. Im Alter von 3 3/12 Jahren 6 Monate nach Manifestation der Anfälle erfolgte unter der Comedikation mit VPA und LEV ein Therapieversuch mit Verapamil, welches schrittweise auf 3 × 40 mg/Tag (ca. 10 mg/kg) aufdosiert wurde. Hierunter zeigte sich eine deutliche Verbesserung des EEGs. Die Patientin erlangte Anfallsfreiheit, welche nun seit 2 Jahren anhält. Mit der klinischen und elektroenzephalographischen Verbesserung zeigte sich im Verlauf eine Normalisierung des ataktischen Gangbildes sowie der Sprachentwicklung. Diskussion: Das Ansprechen auf Methylprednisolon und insbesondere Verapamil wurde bisher bei einzelnen Patienten mit CACNA1A assoziierter schwerer hemiplegischer Migräne berichtet. Verapamil, einem Hemmstoff spannungsabhängiger Calciumkanäle vom L-Typ, wird in erster Linie zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Das Ansprechen auf Verapamil bei CACNA1A Patienten wurde für „gain of function“ Mutationen des Cav2.1 Calciumkanal beschrieben. In Analogie hierzu konnte nun erstmals die Wirksamkeit von Verapamil auf eine CAGNA1A assoziierte epileptische Enzephalopathie nachgewiesen werden. Somit stellt Verapamil eine individuelle, Gen-basierte Therapieoption für Patienten mit pharmakoresistenter, CACNA1A assoziierter Epilepsien dar.

P 81

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis als wichtige Differenzialdiagnose bei pädiatrischen psychiatrischen Notfällen: 4. Fallberichte

D. Mammadova¹, F. Ewert¹, D. Osinski¹, A. Kamawal¹, M. Galiano², R. Trollmann¹

¹Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Neuropädiatrie, Erlangen, Deutschland; ²Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, pädiatrische Nephrologie, Erlangen, Deutschland

	Fall N1	Fall N2	Fall N3	Fall N4
Alter/Geschlecht	3 J. Männlich	15 J. weiblich	15 J. weiblich	8 J. männlich
Erstsymptome	Schlafstörungen, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Wesensänderung	Va bipolare Störung, Verlegung aus KJP bei Fieber, Verwirrtheit, Wortfindungsstörung	plötzliche Wesensveränderung, Agitiertheit, rez. Panikattacken	anfallsverdächtiges Ereignis
Weitere Symptome im Verlauf	Schreiatacken, Gangstörung	Prolongierter zerebraler Anfall	Zerebrale Anfälle, dystone Bewegungsstörung, häufige katatone Phasen	Zunehmende Apathie, Einnässen, Sprachstörung
Medikation vor Diagnosestellung	Melatonin, Sedaplus	Quetiapin, Melperon, Aripiprazol	Keine	Valproinsäure
Zeitraum bis zur Diagnosestellung	4 Wochen	1 Jahr	2 Wochen	3 Wochen

Abb. 1 | P 81 ▲

Einleitung: Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde erstmals 2007 beschrieben. Sie geht mit epileptischen Anfällen und akuten psychiatrischen Symptomen mit Verhaltensauffälligkeiten und Wesensveränderung einher, eine Tumorassoziation ist im Kindesalter selten. Die Symptomatik wird nicht selten fehlinterpretiert mit der Folge der Verzögerung von Diagnostik und Therapie.

Material/Method: Beschreibung von 4 Kindern (Alter 3–15 J) mit Anti-NMDAR-Enzephalitis mit schweren psychaitrischen/psychotischen Störungen als Erstsymptome (s. **Abb. 1**).

Ergebnisse: Alle Patienten erhielten nach Diagnosesicherung mit Nachweis von anti-NMDA-AK (S/L) als First-Line Therapie eine Methylprednisolon-Pulstherapie. Eine Plasmapherese erfolgte bei 3 Patienten (N1,N2,N3). Eine immunmodulierende Dauertherapie erfolgte mit MMF (N=3) oder Ciclosporin (N=1). Verlauf: Fall N1: Neurologisch und entwicklungsneurologische Normalbefunde bei unauffälligem Verhalten. Fall N2: Die Dreifach-Kombination aus Psychopharmaka konnte schrittweise innerhalb von 3 Monaten beendet werden. Im Verlauf kein H.a. bipolare Störung. Fall N3: Nach Ende der Akuttherapie neurologisch unauffällig. Fall N4: klinische Remission nach Methylprednisolon-Pulstherapie, keine Plasmapherese erfolgt. Im Langzeitverlauf neurologisch unauffällig.

Diskussion: Verhaltens- und psychiatrische Störungen können auf eine Anti-NMDA-Enzephalitis hinweisen. Die frühe Diagnosesicherung hat therapeutische und prognostische Konsequenzen. Unsere beschriebenen Patienten erreichten eine vollständige neurologische Remission unter immunmodulierender Akuttherapie.

P 82

Elternbefragung zur Schlafqualität von Kindern mit hypothalamischem Hamartom

D. Strauch¹, J. Schönberger^{1,2}, J. Jacobs^{1,3}, K. A. Klotz^{1,2}

¹Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelkrankungen, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Berta-Ottenstein-Programm, Freiburg i. Br., Deutschland; ³Hotchkiss Brain Institute und Alberta Children’s Hospital, Calgary, Kanada

Einleitung: Schlafstörungen sind eine häufige Comorbidität von Epilepsien im Kindesalter, die Ausprägung zwischen den verschiedenen Epilepsieformen aber variabel. In einer früheren, retrospektiven EEG-Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit Hypothalamischem Hamartom (HH) unter einer gestörten Mikro- und Makrostruktur des Schlafes leiden. Über die subjektiv berichtete Schlafqualität dieser Patienten ist jedoch wenig bekannt. Ziel unserer aktuellen Studie ist mittels Elternbefragung Schlafgewohnheiten und Schlafqualität von Patienten mit HH zu erfassen.

Material/Method: Onlinebasierte Umfrage unter Eltern von Kindern mit Epilepsie im Alter von 1–15 Jahren. Erfragt wurden demographische Merkmale und Charakteristika der Epilepsie. Die Beurteilung des Schlafverhaltens erfolgt mittels Children’s Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). Bei der Zwischenanalyse im Dezember 2021 konnten aus insgesamt 300 Beantwortungen 18 von Patienten mit HH ausgewertet werden.

Ergebnisse: Die Patienten waren im Median 6 (Spanne 2–12) Jahre alt, die Epilepsie begann in 72 % im Alter von <1 Jahr (Spanne 0–6,5). Im Median wurden 1 (0–3) Antikonvulsiva eingenommen, bei 14 (78 %) wurde in der Vergangenheit ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt. Der Gesamtscore des CSHQ lag im Mittel (SD) bei 50,7 (10,5). In 72 % lag der Gesamtscore über dem cutoff für problematisches Schlafverhalten von 41 Rohwertpunkten. Am auffälligsten waren hierbei die Subscalen nächtliches Erwachen und Tagesmüdigkeit. Die Eltern gaben in 45 % an, das Kind erwache an ≥ 5 Tagen pro Woche mindestens zweimal pro Nacht, die Dauer bis zum Wiedereinschlafen betrug hierbei im Median 30 (Spanne 5–180) Minuten. 50 % der Eltern gaben eine vermehrte Tagesmüdigkeit ihres Kindes an 2–4 Tagen pro Woche an, 33 % sogar an ≥ 5 Tagen. Die nächtliche Anfallsfrequenz korrelierte mit einem erhöhten Score der Subscala Tagesmüdigkeit (Spearman's $r=0,54$, $p=0,02$), nicht aber mit dem Score der Subscala nächtliches Erwachen (Spearman's $r=0,28$, $p=0,25$). Der Gesamtscore des CSHQ war in der Gruppe von Patienten mit nächtlichen Anfällen (täglich bis monatlich) signifikant höher als in der Gruppe von Patienten ohne nächtliche Anfälle (55,5 vs. 41,5, $p=0,008$).

Diskussion: Die Zwischenanalyse der Elternbefragung ergibt Hinweise auf ein problematisches Schlafverhalten mit vermehrtem nächtlichem Erwachen und vermehrter Tagesmüdigkeit bei Kindern mit HH. Das Auftreten nächtlicher Anfälle ist hierbei als ein Risikofaktor einzuschätzen. Als weiterführende Analysen sind die Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Vorhandensein von Comorbiditäten geplant.

Poster: Psychiatrische Aspekte

P 83

Psychopathologische Komorbiditäten bei Patient*innen eines Epilepsiezentrums

L. Harding¹, S. Trautmann¹, S. R. G. Stodieck², K. Brückner²

¹Medical School Hamburg, Hamburg, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsiezentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

In Epilepsiezentren sollte neben dem neurologischen Aspekt der Erkrankung auch die psychische Befindlichkeit der Patient*innen eine Rolle in der Diagnostik und Versorgung spielen. Denn Epilepsiepatient*innen lei-

den im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt an psychischen Störungen. Bei Menschen mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen, die aufgrund der epilepsieähnlichen Symptomatik ebenfalls zu den Patient*innen von Epilepsiezentren zählen, werden noch häufiger psychische Erkrankungen festgestellt. Die psychischen Komorbiditäten haben oft einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Diese Arbeit untersucht die Problematik der hohen psychischen Belastung der eben genannten Patient*innengruppen im Kontext des Epilepsie-Zentrums Hamburg. Mithilfe eines halbstrukturierten klinischen Interviews und dreier Fragebögen wurde bei 39 Patient*innen der Einrichtung ermittelt, inwieweit psychische Störungen des DSM-V sowie weitere psychopathologische Symptome vorliegen. Es konnte bestätigt werden, dass bei einem Großteil der Patient*innen (82,1 %) eine psychische Störung vorliegt und viele der Betroffenen als grundsätzlich psychisch belastet angesehen werden müssen. Die Diagnosen, die am häufigsten gestellt wurden, sind depressive Störungen und Angststörungen. Signifikante Unterschiede in Bezug auf die diagnostizierten Störungen und beobachteten Tendenzen zwischen Patient*innen mit Epilepsie und PNEA konnten anhand dieser Stichprobe nicht festgestellt werden. Diese Untersuchung verdeutlicht die allgemeinen Probleme psychischer Belastungen bei Epilepsie und PNEA und arbeitet heraus, in welcher Weise auch die untersuchten Patient*innen des Epilepsie-Zentrums Hamburg von dieser Problematik betroffen sind.

P 84

Hypothalamische Hamartome und Verhaltensauffälligkeiten – eine Querschnittsanalyse

A. Schulze-Bonhage¹, V. San Antonio-Arce¹, T. Demerath², K. A. Klotz¹, H. Urbach², K. Wagner¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Neuroradiologie, Freiburg i. Br., Deutschland

Fragestellung: Hypothalamische Hamartome stellen eine orphan disease und seltene Ursache fokaler Epilepsien dar mit möglicher Entwicklung einer epileptischen Enzephalopathie und resultierender kognitiver und psychiatrischer Störungen. Bei hochgradig variabler Expression der psychiatrischen Erkrankungsmanifestation wurden Faktoren analysiert, die ihre Entwicklung begünstigen.

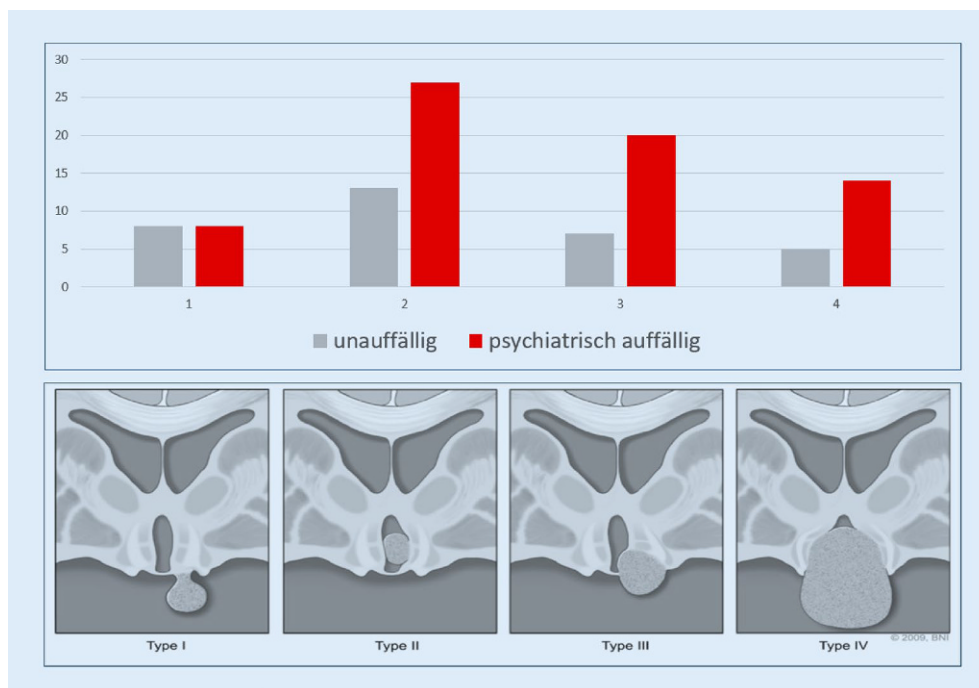


Abb. 1 | P 84 ◀

Methodik: Monozentrische, retrospektive Analyse der elektronischen Krankenakte von 109 konsekutiven Patienten mit Hypothalamischen Hamartomen, die aufgrund einer Epilepsie am Epilepsiezentrum Freiburg behandelt wurden. Analysiert wurden Verhaltensauffälligkeiten und klinisch-psychiatrische Diagnosen bei Erstvorstellung bzw. präoperativer Epilepsiediagnostik. Psychiatrische Auffälligkeiten wurden korreliert zum Alter bei Erstmanifestation, zur Dauer der Epilepsie, zu EEG-Parametern, zu Anfallsformen, zum Typ und Volumen der Hamartome, und zum allgemeinen Intelligenzniveau.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der untersuchten Patienten betrug 20,4 Jahre (1–57 Jahre) bei Untersuchung, das mittlere Alter bei Epilepsiebeginn 4,2 Jahre (1.–56. Lebensjahr). 72/109 Patienten hatten eine psychiatrische oder Verhaltensauffälligkeit. Externalisierende Auffälligkeiten waren häufiger als internalisierende und im Trend häufiger bei Hamartomtypen III und IV als bei I und II (nach Delalande). Das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie sowie zum Erhebungszeitpunkt und die Dauer der Epilepsie waren signifikant geringer bei Patienten mit externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten, hingegen war die mittlere Anzahl eingenommener Antiepileptika höher. [DKW1] Eine Intelligenzminderung korrelierte stark zu externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten und im Trend zum Auftreten tonisch-klonischer Anfälle.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Querschnittsanalyse zeigen eine Korrelation der analysierten Variablen zu externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten, welche etwa die Hälfte der Patienten zeigte und ein häufiges klinisches Merkmal von Patienten mit Epilepsie aufgrund eines HHs darstellen. Die Korrelation von Verhaltensauffälligkeiten zu einem frühen Alter bei Erstmanifestation kann auf eine vulnerable Phase hinweisen bzw. aufgrund der gleichzeitig vorliegenden Intelligenzminderung der Ausdruck einer Entwicklungsstörung sein. Die untersuchten EEG-Biomarker korrelierten zwar nicht mit kognitiven oder behavioralen Auffälligkeiten, aber die höhere Anzahl eingenommener AEDs und häufigere tonisch-klonische Anfälle deuten auf eine schwieriger zu kontrollierende Epilepsie hin. Das Auftreten der externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten v. a. im jungen Alter bei erst kurzer Erkrankungsdauer modifiziert das Konzept einer progredienten epileptischen Encephalopathie als Grundlage der Manifestation.

P 85

Selbstwirksamkeit und soziale Unterstützung bei Menschen mit Epilepsie

C. Schöne¹, K. Trivonova², M. Peper², R. Michaelis³

¹Hephata Klinik, Neuropsychologie, Schwalmstadt/Treysa, Deutschland; ²Philipps-Universität Marburg, FB Psychologie, Allgemeine und Biologische Psychologie, Experimentelle und angewandte Neuropsychologie, Marburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus, Neurologie, Bochum, Deutschland

Fragestellung: Studien an Menschen mit Epilepsie (MmE) geben Hinweise darauf, dass nicht die Anfälle selbst das Wohlbefinden beeinflussen, sondern psychosoziale Faktoren. Insbesondere fehlt es für diese Patientengruppe bisher an wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Wirkung unterschiedlicher Facetten sozialer Unterstützung. Ziel der Studie ist es, die Rolle von Stigmatisierung und den Einfluss ressourcenorientierter Konstrukte wie Selbstwirksamkeit und soziale Unterstützung auf die psychische Belastung bei MmE zu untersuchen.

Methoden: In Selbsthilfegruppen und diakonischen Epilepsiezentren beantworteten 68 TeilnehmerInnen (MmE) ein Fragebogenset online über Soci Survey oder als Paper-Pencil-Version. Skalen der Selbstwirksamkeit, sozialer Unterstützung und Stigmatisierung gingen in die Regressionsanalyse ein und wurden psychischer Belastung gegenübergestellt. Ein Pfadmodell wurde erstellt.

Ergebnisse: Als Prädiktoren für psychische Belastungen wurden Selbstwirksamkeit und wahrgenommene Stigmatisierung ermittelt, jedoch keine anfallsbezogenen Merkmale wie Anfallshäufigkeit. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen praktischer Unterstützung und psychischen Belastungen. Soziale Integration und emotionale Unterstützung

stellten sich im Pfadmodell als verstärkende Mediatoren zwischen Selbstwirksamkeit und psychischer Entlastung heraus.

Schlussfolgerungen: Die Bedeutung ressourcenorientierter Konstrukte wie Selbstwirksamkeit und sozialer Unterstützung wird bestätigt. Allerdings sind die Facetten sozialer Unterstützung unterschiedlich zu bewerten. Hier sollte nicht praktische Hilfe in den Vordergrund gestellt werden, sondern im Zusammenhang mit Selbstwirksamkeit das Maß an sozialer Integration und emotionaler Unterstützung.

P 86

Angst-Assessment bei Patient:innen mit Epilepsie. Ein Literatur-Review

R. Rauh, B. Metternich, A. Schulze-Bonhage

Uniklinik Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg i. Br., Deutschland

Fragestellung: Etwa 20 % der Patient:innen mit Epilepsie leiden an Ängsten. Diese Ängste können viele verschiedene Formen annehmen. Sie können interictal und periiktal auftreten, als Teil der Anfallssemiotik oder als Ausdruck der psychischen Belastung, die von Anfällen selbst ausgeht. Unser Posterbeitrag stellt die Ergebnisse einer Literaturübersichtsarbeit vor, in der wir untersucht haben, welche Screening Tools in der klinischen Versorgung und epileptologischen Forschung eingesetzt werden. Wir gehen der Frage nach, inwieweit die Komplexität der (epilepsie-spezifischen) Ängste durch die bestehenden Assessments abgebildet wird.

Methode: am 11.11.2021 haben wir über PubMed einen Search String eingegeben, der unsere Fragestellung möglichst umfassend abdeckt. Wir haben außerdem die Bibliografien unserer Funde durchgelesen und sind den Recommendations von PubMed gefolgt. Von den Assessments der inkludierten Beiträge haben wir über den Vergleich der Items Domänen extrahiert, welche die phänomenologische Bandbreite der verschiedenen Äußerungen von Ängsten abbilden. Dies ermöglicht den Vergleich der Erhebungsinstrumente und bildet die Grundlage für die Diskussion, welche Ängste von welchen Tools bedacht werden und inwiefern die Fragebögen für die Erfassung epilepsie-spezifischer Ängste geeignet sind.

Ergebnisse: Wir haben 1621 Abstracts gescreent und konnten dabei 24 verschiedene Fragebögen finden. Neben psychiatrischen Fragebögen, die sich am ICD/DSM-Klassifikationssystem orientieren, haben wir 6 Fragebögen gefunden, welche zur Erhebung epilepsie-spezifischer Ängste konzipiert wurden. Diese legen verschiedene Schwerpunkte bezogen auf die Frage, welche epilepsie-spezifischen Ängste erfasst werden. Außerdem sind die konzeptionellen Vorannahmen, was überhaupt epilepsie-spezifische Ängste sind, nicht immer transparent und sie divergieren untereinander.

Schlussfolgerungen: Es ist wichtig, die verschiedenen Angstformen bei Patient:innen mit Epilepsie besser zu verstehen, um sie frühzeitig adressieren und ggf. therapieren zu können. Es gibt Bedarf an gut handhabbaren Erhebungsinstrumenten, welche der Vielschichtigkeit der epilepsie-spezifischen Ängste gerecht werden. Das setzt eine Diskussion voraus, was überhaupt epilepsie-spezifische Ängste sind.

Risikofaktoren für das Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie

M. Dietz¹, M. Holtkamp², T. Bengner²

¹Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberg, Berlin; ²Sozialpädiatrisches Zentrum für chronisch kranke Kinder – Neuropädiatrie, Charité- Universitätsmedizin Berlin

Fragestellung: Etwa 30–60 % der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie (KME) entwickeln eine psychiatrische Komorbidität, am häufigsten sind Aufmerksamkeitsstörungen, Depressionen und Angststörungen. Frühere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Komorbiditäten und epilepsiespezifischen Variablen, wie ein junges Alter bei Erstdiagnose und eine schlechtere Anfallskontrolle.

Diese retrospektive Studie hatte zum Ziel, die verschiedenen Risikofaktoren für das Auftreten einer psychiatrischen Störung bei KME zu bestimmen. Es wurden demographische, epilepsiespezifische und neuropsychologische Variablen sowie das Vorhandensein einer Entwicklungsstörung untersucht.

Methoden: Die medizinischen und psychologischen Befunde von 532 Kindern und Jugendlichen, die zwischen 2010 und 2020 am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg behandelt wurden, wurden retrospektiv gesichtet. 117 junge Patient*innen (IQ \geq 75) zwischen 7 und 17 Jahren wurden für die weitere Analyse eingeschlossen. Die psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10 wurden den Befunden einer approbierten psychologischen Psychotherapeutin entnommen und anschließend den beiden Gruppen Aufmerksamkeitsstörung (ADD) oder emotionale- oder Verhaltensstörung (EBD) zugeordnet.

Anschließend wurden binomiale logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um klinische Variablen zu detektieren, die mit dem Auftreten mindestens einer komorbiden psychiatrischen Erkrankung ($n = 117$) bzw. einer isolierten ($n = 101$) ADD oder EBD, z. B. Angststörung oder Depression, unabhängig assoziiert sind.

Ergebnisse: In unserer Studie wurde bei 55 % der KME mindestens eine psychiatrische Diagnose gestellt. Das Vorliegen einer zusätzlichen Entwicklungsstörung (OR = 4,25, $p = 0,01$) und die Lebenssituation von KME, nicht mit beiden Elternteilen zusammenzuleben (OR = 3,27, $p = 0,003$), war signifikant mit der Entwicklung mindestens einer psychiatrischen Störung assoziiert.

Hauptanalyse: Variablen in Zusammenhang mit mindestens einer psychischen Erkrankung bei KME *

Subskala	B	Sign.	OR [95% CI]
Geschlecht	0.15	0.749	1.16 [0.46-2.93]
<i>weiblich vs. männlich</i>			
Alter	0.20	0.168	1.22 [0.92-1.61]
Alter bei Epilepsiediagnose	-0.15	0.218	0.86 [0.68-1.09]
Dauer der Epilepsie	-0.15	0.209	0.86 [0.68-1.09]
Epilepsieform	-0.06	0.900	0.94 [0.37-2.39]
<i>fokal vs. generalisiert</i>			
Anfälle in den letzten 6 Monaten	-0.49	0.315	0.61 [0.24-1.59]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Tonisch-klonische Anfälle in den letzten 6 Monaten	0.62	0.329	1.86 [0.52-6.66]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Anzahl Antiepileptika	0.32	0.338	1.34 [0.72-2.645]
Wohnverhältnis	1.18	0.003*	3.27 [1.48-7.22]
Entwicklungsstörung	1.45	0.010*	4.25 [1.40-12.88]
<i>Ja vs. Nein</i>			
TAP Go/NoGo Fehlerrate	-0.63	0.109	0.54 [0.25-1.15]
Arbeitsgedächtnis	0.02	0.762	1.02 [0.88-1.19]

* binomiale logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für Entwicklung einer ADD und/oder EBD (n=117)

Abb. 1 | P 87 ▲

Subanalyse: Variablen in Zusammenhang mit einer ADD bei KME *

Subskala	B	Sign.	OR [95% CI]
Geschlecht	-1.56	0.023*	0.21 [0.06-0.80]
<i>weiblich vs. männlich</i>			
Alter	-0.13	0.687	0.88 [0.47-1.63]
Alter bei Epilepsiediagnose	0.05	0.850	1.06 [0.61-1.83]
Dauer der Epilepsie	-0.06	0.845	0.94 [0.52-1.68]
Epilepsieform	-0.77	0.252	0.46 [0.12-1.73]
<i>fokal vs. generalisiert</i>			
Anfälle in den letzten 6 Monaten	-0.71	0.313	0.49 [0.12-1.95]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Tonisch-klonische Anfälle in den letzten 6 Monaten	-1.46	0.263	0.26 [0.02-2.10]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Anzahl Antiepileptika	0.56	0.318	1.75 [0.58-5.22]
Wohnverhältnis	0.37	0.488	1.45 [0.51-4.16]
Entwicklungsstörung	0.23	0.759	1.25 [0.30-5.30]
<i>Ja vs. Nein</i>			
TAP Go/NoGo Fehlerrate	-1.35	0.015*	0.26 [0.09-0.77]
Arbeitsgedächtnis	0.08	0.444	1.08 [0.89-1.32]

* binomiale logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für Entwicklung einer isolierten Aufmerksamkeitsstörung (ADD) (n=101)

Subanalyse: Variablen in Zusammenhang mit einer EBD bei KME *

Subskala	B	Sign.	OR [95% CI]
Geschlecht	1.44	0.016*	4.23 [1.31-13.58]
<i>weiblich vs. männlich</i>			
Alter	0.41	0.034*	1.51 [1.03-2.21]
Alter bei Epilepsiediagnose	-0.27	0.102	0.76 [0.55-1.06]
Dauer der Epilepsie	-0.23	0.139	0.79 [0.58-1.08]
Epilepsieform	0.43	0.464	1.53 [0.49-4.80]
<i>fokal vs. generalisiert</i>			
Anfälle in den letzten 6 Monaten	-0.30	0.634	0.75 [0.22-2.59]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Tonisch-klonische Anfälle in den letzten 6 Monaten	1.55	0.040*	4.73 [1.08-20.74]
<i>Ja vs. Nein</i>			
Anzahl Antiepileptika	0.19	0.653	1.21 [0.53-2.73]
Wohnverhältnis	0.94	0.031*	2.57 [1.09-6.07]
Entwicklungsstörung	1.37	0.064	3.92 [0.92-16.65]
<i>Ja vs. Nein</i>			
TAP Go/NoGo Fehlerrate	0.26	0.604	1.30 [0.48-3.48]
Arbeitsgedächtnis	0.01	0.927	1.01 [0.84-1.20]

* binomiale logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für Entwicklung einer isolierten emotionalen- oder Verhaltensstörung (EBD) (n=101)

Abb. 2 | P 87 ▲

Eine isolierte ADD war signifikant mit dem männlichen Geschlecht (OR = 4,76, $p = 0,023$) und einer erhöhten Fehleranzahl in der Aufmerksamkeitstestung (OR = 3,85, $p = 0,015$) assoziiert.

Eine isolierte EBD war signifikant mit dem weiblichen Geschlecht (OR = 4,23, $p = 0,016$), mit der Lebenssituation von KME, nicht mit beiden Elternteilen zusammenzuleben (OR = 2,57, $p = 0,031$), mit einem höheren Alter der Patient*innen (OR = 1,51, $p = 0,034$) und mit dem Auftreten von mindestens einem fokal zu bilateralen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfall in den letzten 6 Monaten (OR = 4,73, $p = 0,04$) assoziiert.

Schlussfolgerungen: Diese retrospektive Studie zeigt den Einfluss von unterschiedlichen Risikofaktoren für das Vorliegen einer psychiatrischen Störung und speziell einer isolierten ADD bzw. einer EBD bei KME. Die Kenntnis dieser Variablen erlaubt möglicherweise die Implementierung von präventiven therapeutischen Maßnahmen bei gefährdeten KME.

Poster: Sozialmedizinische Aspekte

P 88

Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs auf Faktoren sozialer Lebensqualität

K. Fritzsche, S. Brückner, M. Lutz

Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg gGmbH, Psychosozialer Dienst Klinik, Radeberg, Deutschland

Einleitung: Die vorliegende Studie untersucht die Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes hinsichtlich der sozialen Teilhabe unter Berücksichtigung der Anfallsituation 24 Monate postoperativ. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass postoperative Anfallsfreiheit positive Auswirkungen auf die objektiven und subjektiven psychosozialen Faktoren hat.

Methode: Auf Basis einer retrospektiven Analyse wurden alle operierten Patienten eingeschlossen, für die vor und 24 Monate nach der Operation der PESOS-Fragebogen verfügbar war. Hierbei handelt es sich um ein im Epilepsiezentrum Bethel entwickeltes Instrument, das die individuellen Auswirkungen von Epilepsien auf soziale und berufliche Bereiche erfasst und gleichzeitig Effekte der Behandlung und Beratung auf die Lebensqualität der Betroffenen abbilden kann (May et al. Zeitschrift für Epileptologie, 2004). Die Auswertung fokussierte sich auf Aspekte der gesellschaftlichen Teilhabe, beispielsweise das Freizeitverhalten oder die sozialen Kontakte.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 83 Patienten (51 % Frauen, 64 % anfallsfrei, Alter bei OP 38 Jahre, [SD = 14 Jahre]). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den anfallsfreien und den nicht anfallsfreien Patienten hinsichtlich des Alter, des Erkrankungsbeginns sowie der Epilepsiedauer. Entgegen der Hypothese sind positive Veränderungen der subjektiven und objektiven Faktoren der sozialen Teilhabe in beiden Gruppen zu verzeichnen, unabhängig vom OP-Anfallsoutcome. Lediglich beim Autofahren und der Angst vor Anfällen in Gegenwart anderer sind die positiven Effekte bei anfallsfreien Patienten besonders hoch.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass sich entgegen der aufgestellten Hypothese unabhängig vom epilepsiechirurgischen Erfolg positive Auswirkungen auf die psychosozialen Faktoren der sozialen Teilhabe ergaben. Zur Erklärung können folgende Punkte herangezogen werden: Auch in der Gruppe der nicht komplett anfallsfreien Patienten konnte dennoch eine Anfallsreduktion erreicht werden. Gerade die nicht-anfallsfreien Patienten erhalten eine enge ganzheitliche, insbesondere sozialmedizinische Anbindung mit mindestens drei stationären Aufenthalten in unserem postoperativen Programm und umfangreichen ambulanten und stationären Therapieangeboten. Ein dritter Faktor könnte die soziale Erwünschtheit beim Ausfüllen des Fragebogens sein. Das soziale Outcome ist multifaktoriell bedingt. Um die Veränderung sozialer Teilhabe nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff differenzierter zu analysieren, sehen wir die Bereiche Sozialstatus, Infrastruktur am Wohnort sowie psychiatrische Besonderheiten als weitere wichtige einflussnehmende Größen.

P 89

Berufliches Langzeit-Outcome und seine Prädiktoren nach epilepsiechirurgischem Eingriff

K. Walther, S. Gollwitzer, J. D. Lang, C. Reindl, M. Schwarz, I. Weber-Gomez, T. M. Welte, H. M. Hamer

Uniklinikum Erlangen, Neurologie, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Anfallsfreiheit bzw. Anfallsreduktion ist das wichtigste Behandlungsziel epilepsiechirurgischer Eingriffe bei therapierefraktären fokalen Epilepsien. Allerdings beeinflussen weitere Faktoren wie z. B. die berufliche Situation die Lebensqualität nach einer OP. Bisherige Studien fokussierten auf das berufliche Langzeit-Outcome bei Patienten mit temporalen Epilepsien. Bisher ist wenig bekannt, ob sich dies zu extratempo-

ral operierten Patienten oder Patienten ohne epilepsiechirurgischen Eingriff unterscheidet und welche Faktoren ein gutes berufliches Outcome bedingen.

Methode: Wir befragten Patienten, die sich zwischen 1995 und 2016 einen temporalen und extratemporalen epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen sowie eine Kontrollgruppe von Patienten mit prinzipieller OP-Indikation, bei denen keine OP aufgrund des Patientenwunsches oder eines erhöhten Risikos für postoperativer Defizite durchgeführt wurde mittels Fragebogen nach der aktuellen Anfalls- sowie der beruflichen Situation. Prädiktoren für eine Tätigkeit auf dem 1. Arbeitsmarkt bei Follow-up (FU) wurden mit logistischer Regression unter Einschluss der Faktoren Alter bei Anfallsbeginn, Alter bei FU, Tätigkeit auf dem 1. Arbeitsmarkt zum präoperativen Monitoring, Gruppe (temporale OP, extratemporale OP, Kontrollpatienten), Geschlecht und Anfallsfreiheit bei FU bestimmt.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 122 Patienten mit temporaler und 33 Patienten mit extratemporaler OP sowie 23 Kontrollpatienten (Alter FU: 44,9 ± 11,0 Jahre; Alter Anfallsbeginn: 18,8 ± 12,4 Jahre; Zeit FU: 10,0 ± 5,4 Jahre). Operierte Patienten waren sign. häufiger frei von behindernden Anfällen (Engel I; temporal = 71 %, extratemporal = 67 %) als Kontrollpatienten (17 %; $p < 0,001$). Zum präoperativen Monitoring waren 62 % der Patienten auf dem 1. Arbeitsmarkt tätig. Arbeitstätigkeit bei FU erhöhte sich bei anfallsfreien Patienten auf 73 % und verschlechterte sich bei Patienten mit Anfällen auf 45 % unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Der Anteil an Patienten mit staatlich finanzieller Unterstützung veränderte sich von 26 % zum präoperativen Monitoring auf 25 % bei anfallsfreien Patienten bzw. auf 52 % bei Patienten mit Anfällen zum FU. Positive Prädiktoren für eine aktuelle Tätigkeit auf dem 1. Arbeitsmarkt waren: präoperative Tätigkeit ($p < 0,001$), später Anfallsbeginn ($p < 0,05$), Anfallsfreiheit ($p < 0,05$), aktuell jüngeres Alter ($p < 0,05$) sowie männliches Geschlecht ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Unabhängig von der therapeutischen Intervention ist eine Tätigkeit auf dem 1. Arbeitsmarkt zum Zeitpunkt des präoperativen Monitorings der stärkste Faktor um mehrere Jahre später weiterhin auf dem 1. Arbeitsmarkt tätig zu sein. Eine erfolgreiche OP mit Anfallsfreiheit führte in unserer Kohorte nicht dazu, dass mehr Patienten auf dem 1. Arbeitsmarkt tätig werden. Frauen, früher Anfallsbeginn, höheres Alter bei FU sowie weiterhin bestehende Anfälle erweisen sich als Risikofaktoren für eine schlechtere berufliche Situation zum FU.

Poster: Stimulationsverfahren

P 90

Motorische Symptome im Anfall können durch eine vom Patienten applizierte ictale transkranielle fokale Cortex-Stimulation (FCS) verhindert werden: Eine Kasuistik

M. Hirsch¹, V. A. Coenen², A. Schulze-Bonhage¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Abteilung prächirurgische Epilepsiediagnostik – Epilepsiezentrum, Klinik für Neurochirurgie, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Abteilung Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Freiburg i. Br., Deutschland

Ziel: Neurostimulation kann ZNS-Netzwerke mittels chronischer neuro-modulatorischer und akuter Mechanismen beeinflussen. Wir berichten hier den Fall eines Patienten mit Hinweisen für direkte anfallsunterbrechende Effekte einer Patienten-gesteuerten bedarfsweisen fokalen Cortex-Stimulation (FCS) im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung fokaler pharmakoresistenter Epilepsien.

Methoden: Das innovative System zur FCS („EASEE“) wurde bei einem 44-jährigen Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie implantiert im Rahmen einer laufenden klinischen Studie PIMIDES (Patient-Individualised Modulation and Intervention through Epidural Stimulation). Eine Laplace-Elektrode wurde über einer im Sulcus gelegenen fokalen kortikalen Dysplasie des rechten präzentralen Kortex implantiert. Zur Baseline, 1 Monat nach Implantation und zum 3-Monats-Follow-Up wurden die An-

fallssemiologie, -frequenz und die Effekte der bedarfsweisen Stimulation in einem studienspezifischen Anfallskalender dokumentiert.

Ergebnisse: Zur Baseline erlitt der Patient 125 Anfälle pro Monat. Zur Semiologie gehörten fokale bewusst erlebte sensible Anfälle, die obligat in uni- oder bilaterale tonische/klonische motorische Entäußerungen bei erhaltenem Bewusstsein übergingen. Während der Stimulation nahm die Anfallsfrequenz kontinuierlich ab (Reduktion um 23,2 % nach 3 Monaten im Vergleich zur Baseline). Zusätzlich gab es einen sofortigen Effekt der bedarfsweisen Stimulation: Der Übergang der sensiblen Anfälle in die mit motorischen Symptomen konnte verhindert werden, wodurch auch anfallsbedingte Stürze abnahmen.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall zeigt, dass eine ictale selbst ausgelöste FCS signifikant die Entwicklung der Anfallssemiologie beeinflussen kann. Die Stimulation in der frühen sensiblen Phase des Anfalls konnte motorische Symptome verhindern. Weitere systematische Untersuchungen werden notwendig sein, um zu beurteilen, welche Patient*innen besonders von der ictalen Stimulation profitieren können.

P 91

Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) auf kognitive Leistung von Patienten mit therapierefraktären strukturellen Epilepsien

Y. Winter¹, A. Schulze-Bonhage², S. Groppa³

¹Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin, Mainz, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum Freiburg, Freiburg i. Br., Deutschland; ³Universitätsmedizin Mainz, Sektion für Neurostimulation und Bewegungsstörungen, Mainz, Deutschland

Einleitung: Fokale Neuromodulationsverfahren stellen eine neue therapeutische Option bei Patienten mit therapierefraktären strukturellen Epilepsien dar. Die ersten Ergebnisse von zwei prospektiven klinischen Studien (EASEE-II und PIMIDIES), in deren Rahmen eine neue Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) mit Anwendung von subgalealen Multikontakt-Elektroden untersucht wurde, zeigen eine klinisch relevante Verbesserung der Anfallskontrolle durch die kathodale Stimulation. Neben der Anfallsituation ist der Einfluss dieses Verfahrens auf die kognitive Leistung von besonderem Interesse.

Methoden: In der Subgruppe von 15 Patienten (45 % aller Studienteilnehmer) wurden ausführliche neuropsychologische Testungen vor Beginn der tDC-Stimulation und innerhalb der folgenden 12 Monaten nach Beginn der Neurostimulation durchgeführt. Die angewandten Testverfahren schlossen VLMT, WMS-IV/visuelle Wiedergabe, RWT, 5-PT, WAIS-IV/Mosaike mit ein.

Ergebnisse: Die vorläufigen Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der räumlich-visuokonstruktiven Leistung, der semantischen Wortflüssigkeit des Kurzzeitgedächtnisses im visuellen Gedächtnis und der figuralen Flüssigkeit bei den Studienteilnehmern.

Diskussion: Die fokussierte kathodale transkranielle Gleichstromstimulation verbessert nicht nur die Anfallskontrolle, sondern auch kognitive Leistungen bei Patienten mit therapierefraktären strukturellen Epilepsien.

P 92

Antiepileptische Wirksamkeit fokaler Cortex-Stimulation (FCS) mit dem EASEE-System bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie

A. Schulze-Bonhage¹, Y. Winter², M. Hirsch¹, E. Kaufmann³, J. Kegele⁴, S. Snake⁵, M. Radermacher⁶, K. Vonck⁷, S. Groppa²

¹Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg i. Br., Deutschland; ²Universitätsklinikum, Neurologie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsklinikum der LMU, Neurologie, München, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum, Neurologie, Tübingen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum, Neurologie, Marburg, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ⁷University of Ghent, Neurology, Ghent, Belgien

Fragestellung: Ein Drittel aller fokalen Epilepsien sind pharmakoresistent. Neuromodulatorische Behandlungen stellen für sie eine interessante Behandlungsoption dar, insbesondere wenn epilepsiechirurgische Eingriffe nicht infrage kommen. Die Stimulationsbehandlung des epileptischen Fokus wurde mit einem implantierten Stimulationssystem bereits nachgewiesen, das in den USA eingesetzt wird. Hier werden die Ergebnisse der Analyse zweier prospektiver, offener Behandlungsstudien mit dem EASEE-System (EASEE II und PIMIDIES) berichtet, das mit niedriger Invasivität eine Fokus-Stimulation durchführt.

Methodik: In den beiden Studien wurden insgesamt 33 Patienten (18 männlich, Alter 18–75 Jahre) mit einer subgalealen modifizierten Laplace-Elektrode über der individuellen Fokusregion (15 temporal, 9 frontal, 9 über weiteren Arealen) und einem in der Brustregion platzierten Generator implantiert. Die Stimulation begann einen Monat nach Implantation in unverblindeter Form, bestehend aus einer Kombination einer intermittierenden Wechselstrom-Stimulation und einer pseudo-Gleichstrom-Stimulation für eine Dauer von 6 Monaten. Eine Untergruppe von 17 Patienten konnte selbst bei Wahrnehmung von Anfallssymptomen eine Stimulation auslösen (PIMIDES-Studie). Primärer Endpunkt war der Effekt der Stimulation auf die Anfallsfrequenz im 6. Behandlungsmonat verglichen zur Prä-Implantations-Baseline; die Analyse basierte auf einem Poisson-Regressionsmodell.

Ergebnisse: 32 Patienten wurden für einen Zeitraum von 6 Monaten stimuliert. Hierbei zeigte die Anfallsfrequenz eine kontinuierliche Abnahme der mittleren monatlichen Anfallsfrequenz. Im letzten Monat der Stimulationsbehandlung lag die Anfallsfrequenz bei 17,3/Monat vs. 33,7/Monat in der Baseline ($p < 0,001$). Die Responderrate lag bei 53,13 % (95 % CI: 34,74–70,91 %). Implantations-bedingte Nebenwirkungen bestanden am häufigsten in transienten Schmerzen in der Implantationsregion. Es gab keine schweren unerwünschten Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Stimulation gesehen wurde.

Schlussfolgerungen: Diese Analyse zweier unverblindeter, prospektiver Studien mit fokaler Cortex-Stimulation zeigt eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz im 6. Monat der Stimulation. Dies legt nahe, dass die transkranielle elektrische Fokusstimulation eine effektive und gut verträgliche neue Behandlungsmethode für Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien ist.

P 93

Troponin-Zeitverläufe nach Elektrokonvulsionstherapie, spontanen Anfällen und körperlichem Stress unterscheiden sich von solchen nach Myokardinfarkten.

M. Grözing, G. Schnellbacher

Universitätsklinik Aachen, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Aachen, Deutschland

Einleitung: Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine etablierte Therapie für schwere psychiatrische Erkrankungen. Das kardiale spezifische Troponin ist bei 8–23 % der Patienten nach EKT erhöht. Anzeichen einer Ischämie oder einer Myokardschädigung treten in der Regel nicht auf. Die Diskrepanz ist nicht vollständig verstanden. Bei spontanen epileptischen Anfällen werden ähnliche Phänomene beobachtet.

Falldarstellung und Ergebnisse: Eine depressive 55-jährige Patientin wurde lange erfolglos stationär behandelt. Eine transthorakale Sonographie des Herzens war im Wesentlichen unauffällig. 14 gut vertrage EKTs bewirkten eine deutliche Besserung.

Nach einer EKT-Erhaltungsbehandlung zeigte ein Routine-EKG eine negative T-Welle in II, III, aVF und V2–V6. Das maximale Troponin betrug 43 pg/ml ohne Anstieg der Kreatinkinase (CK) oder der MB-CK. Ein myokardiales Perfusions-SPECT ergab eine wahrscheinliche, nicht transmurale Narbe, ein Stress-MRT bestätigte dies nicht. Wegen Angst der Patientin wurde die EKT abgebrochen.

Nach eineinhalb Jahren weiterer erfolgloser Therapieversuche wurde eine nochmalige EKT-Serie versucht. Nach der 1. Behandlung traten stechen-

de Brustschmerzen mit einem Troponin-Spitzenwert von 162 pg/ml auf, wiederum ohne CK- und MB-CK-Erhöhung. Ein Herzkatheter ergab keine verschlossenen Koronararterien und eine elektrophysiologische Untersuchung war unauffällig. Ein MRT des Myokards zeigte wiederum kein Narbengewebe.

Diskussion: Troponine haben keinen bekannten Exozytose-Mechanismus. Während eines akuten Koronarsyndroms wird Troponin biphasisch freigesetzt, kurz nach dem Herzinfarkt und mit einem Höhepunkt 12 bis 24 h danach. Während die anfängliche Freisetzung teilweise aus dem zytosolischen Troponinpool stammen kann, sind die späteren Troponinspiegel auf den Abbau des kontraktiven Apparats zurückzuführen. Hier zeigte sich ein Konzentrationsabfall innerhalb von 24 h. Dies ähnelt dem schnellen Abfall und dem Fehlen kardialer Ischämieparameter wie CK oder MB-CK nach intensiver Belastung. Die kardiale MRT ergab nach beiden Ereignissen kein Narbengewebe, CK- und MB-CK waren nicht erhöht und die EKG-Veränderungen vollständig reversibel. Eine Nekrose-bedingte Freisetzung erscheint unwahrscheinlich. Ein stressbedingter reversibler Prozess ist wahrscheinlicher.

P 94

ANT-Tiefenhirnstimulation (ANT-DBS) bei zwei Epilepsie-Patientinnen vor, während und nach der Schwangerschaft

P.M. House¹, A. Herzer¹, I. Lorenzi¹, P. Niedernhöfer¹, B. Voges¹, S.R.G. Stodieck¹, M. Westphal², M. Schaper², J.A. Koeppen², W. Hamel²

¹Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Neurologie und Epileptologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland

Einleitung: Während der Schwangerschaft wird die Fortsetzung einer Tiefenhirnstimulation (DBS) aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen. Zwar gibt es 20 dokumentierte DBS-Fälle anderer Kerngruppen ohne Komplikationen, aber keine von Anterior-nucleus-thalami (ANT)-DBS.

Wir berichten von zwei Epilepsie-Patientinnen mit aktiver ANT-DBS vor, während und nach ihrer Schwangerschaft (House et al., 2021).

Material/Methode: Zwei Patientinnen (Patientin A: 28, Patientin B: 27 Jahre) mit pharmakorefraktärer Frontallappenepilepsie wurden schwanger unter zuvor implementierter, eingestellter und seither aktiver ANT-DBS.

Ergebnisse: Während der Schwangerschaft blieb Patientin A's Anfallsfrequenz stabil; bei Patientin B kam es initial zu einer Anfallshäufung, die sich aber nach Intensivierung der Antianfallsmedikation (AAM) (Ausgleich des schwangerschaftsbedingten Oxcarbazepinpiegelabfalls) und der DBS-Voltage besserte.

Nach neun Monaten erfolgte jeweils die Geburt als gewünschter Kaiserschnitt mit pausierter DBS-Stimulation und Vermeidung monopolarer Koagulation.

Beide Kinder waren während einer Beobachtungszeit von 6 bzw. 24 Monaten gemäß erfolgter U-Untersuchungen wohlauf.

Bei Patientin A wurden jeweils in und nach der Schwangerschaft die AAM angepasst (Lamotrigin-Erhöhung während und -Reduktion nach der Schwangerschaft), aber keine DBS-Veränderungen mehr vorgenommen. Bei Patientin B wurden die AAM (Oxcarbazepin-Erhöhung) und DBS (Voltage-Erhöhung) während und nach der Schwangerschaft optimiert.

Diskussion: Es wurden die ersten zwei Fälle fortgesetzter ANT-DBS-Stimulation in der Schwangerschaft präsentiert.

Bislang sind keine DBS- und speziell ANT-DBS-Komplikationen hinsichtlich Schwangerschaft und Fruchtbarkeit bekannt. Die pulsatile Stimulation des ANT könnte jedoch theoretisch zu Problemen in Bezug auf Fruchtbarkeit und Schwangerschaft führen, da diese von komplexen hormonellen Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse abhängen und die Corpora mamillaria des Hypothalamus Teil des durch die ANT-DBS stimulierten Papez-Kreislaufs sind. Ein Beispiel für eine tatsächlich durch ANT-DBS hervorgerufene Netzwerkstörung ist die ANT-DBS-induzierte Schlafstörung durch Ko-Stimulation des anatomisch nahe gelegenen ARAS.

Unsere Patientinnen hat ANT-DBS jedoch nicht daran gehindert, nur wenige Monatszyklen nach Absetzen der Verhütung schwanger zu werden. Beide Kinder sind laut dokumentierter U-Untersuchungen gesund.

Weder die ANT-DBS-Fortsetzung selbst bei beiden Patientinnen noch die speziell bei Patientin B vorgenommenen DBS-Intensivierungen scheinen negative Folgen hinterlassen zu haben.

Für eine allgemeine Empfehlung zur Fortsetzung der ANT-DBS in der Schwangerschaft sind weitere positive Erfahrungen erforderlich. Diese Arbeit könnte aber jetzt schon für die ANT-DBS-Beratung und den Umgang mit Epilepsiepatientinnen mit potenziellem oder tatsächlichem Kinderwunsch sowie während der Schwangerschaft und der Entbindung nützlich sein.

Poster: Freie Themen

P 95

Kann die Flickerfusion als Methode zur Objektivierung neurotoxischer Störwirkungen von Anfallsmedikamenten bei Epilepsiepatienten verwendet werden?

M. Schuler¹, M. Mighali¹, T. Intravooth¹, B. J. Steinhoff^{1,2}

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ²Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg i. Br., Deutschland

Hintergrund: Die kritische Flickerfusionsfrequenz (critical flicker frequency (CFF)) entspricht der Frequenz, ab der ein flickerndes Licht als kontinuierlich wahrgenommen wird, während die Flickerfrequenz (FF) als die Frequenz definiert ist, ab der ein kontinuierliches Licht wieder als flickernd wahrgenommen wird. Die CFF ist ein Paradigma, das als Korrelat neurotoxischer Störwirkungen von Medikamenten in der Pharmakologie zum Einsatz kommt, aber auch zum Beispiel mit dem Ausmaß hepatischer Enzephalopathien korreliert. Deshalb könnten die CFF und FF bei Patienten mit neurotoxischen Störwirkungen von Anfallsmedikamenten (ASM) erniedrigt sein und mit der Schwere der Störwirkungen korrelieren. Dies wurde in einer kontrollierten Studie bei kognitiv intakten stationären Epilepsiepatienten untersucht.

Methoden: Geeignete Teilnehmer erhielten einen Fragebogen und füllten das standardisierte Störwirkungsprofil (Adverse Event Profile, AEP) aus. Es wurde ein CFF-Messgerät verwendet, das rotes, grünes, blaues und weißes Licht darbieten konnte. Bei der Patientengruppe wurde die Untersuchung inklusive AEP und CFF-Bestimmung nach einer Woche wiederholt (T2). Die CFF und FF wurden sowohl zwischen Epilepsiepatienten und einer Kontrollgruppe als innerhalb der Patientengruppe verglichen. Die Korrelation zwischen Änderungen der CFF und FF, der AEP Werte und Serumspiegel und Dosierung der ASM wurde berechnet.

Ergebnisse: 33 Patienten mit Epilepsie und 20 gesunde Kontrollpersonen nahmen an der Studie teil. Zu Beginn der Studie waren 4 Patienten laut AEP von neurotoxischen Störwirkungen betroffen, zum Zeitpunkt T2 nur noch 2 Patienten. Abgesehen von der FF bei grünem Licht waren die CFF und FF aller Farben bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen erniedrigt. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der CFF und FF zwischen Patienten mit und ohne neurotoxischen Störwirkungen. Zu Zeitpunkt T2 korrelierten die CFF und FF nicht mit Veränderungen der AEP Werte, der Serumspiegel oder der Dosierung der ASM.

Zusammenfassung: Die CFF und FF unterscheiden sich zwischen Epilepsiepatienten und gesunden Kontrollpersonen. Innerhalb der Gruppe der Epilepsiepatienten ließ die Methode aber keine weitere Differenzierung zu.

P 96

Epilepsie nach intrazerebraler Blutung – Risikofaktoren und Einfluss operativer Hämatomevakuierung

T. M. Welte, J. Steidl, J. Stritzelberger, S. Gollwitzer, J. D. Lang, C. Reindl, H. Huttner, J. Kuramatsu, S. Schwab, M. Sprügel, H. M. Hamer

Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie/Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Fragestellung: Epilepsie stellt eine häufige Komplikation nach intrazerebralen Blutungen (ICB) dar. In verschiedenen Kohorten wurden bereits mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie nach ICB identifiziert. Dennoch ist die Datenlage, vor allem im Vergleich zu Epilepsien nach ischämischen Schlaganfall, weiterhin lückenhaft und insbesondere die Rolle der operativen Hämatomevakuierung noch unklar.

Methoden: Es erfolgte die retrospektive Auswertung aller Patienten, die im Zeitraum 2006–2019 mit der Diagnose „spontane intrazerebrale Blutung“ im Neurologischen Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte aus den Patientenakten sowie mittels postalisch versandter Fragebögen und Telefoninterviews. Um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie nach ICB zu evaluieren, wurden sowohl univariable als auch multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden folgende Faktoren aus aktuellen Risikoscores berücksichtigt: Alter <65 Jahre, kortikale Blutungslokalisierung, ICB Volumen >10 ml, epileptische Frühanfälle (CAVE score); operative Hämatomevakuierung (CAVS score); und NIHSS \geq 15 (LANE score).

Ergebnisse: Von 587 für die Datenanalyse zur Verfügung stehenden Patienten, entwickelten 139 Patienten (23,7 %) eine Epilepsie (mittlere Nachverfolgung: 1795 ± 1378 Tage, medianer Beginn 7 (1–132) Monate nach ICB). Risikofaktoren für das Auftreten einer Epilepsie nach ICB waren kortikale Blutungslokalisierung (multivariable Hazard Ratio (MHR) 1,65 (95 % CI 1,14–2,37), $p=0,008$), ICB Volumen >10 ml (MHR 1,91 (95 % CI 1,33–2,73), $p<0,001$) und epileptische Frühanfälle (MHR 1,81 (95 % CI 1,20–2,75), $p=0,005$). Patienten mit großer kortikaler Blutung, die eine operative Therapie mittels Hämatomevakuierung erhielten, hatten ein geringeres Risiko für das Auftreten einer Epilepsie als konservativ therapierte Patienten (MHR 0,14 (95 % CI 0,003–0,60), $p=0,008$).

Schlussfolgerungen: Epilepsie nach ICB ist häufig und assoziiert mit großen, kortikalen Blutungen sowie epileptischen Frühanfällen. In unserer Studie verringerte eine operative Therapie mittels Hämatomevakuierung das Risiko für das Auftreten einer Epilepsie bei Patienten mit großen kortikal lokalisierten intrazerebralen Blutungen.

P 97

Zeitabhängige Veränderungen von Liquorparametern nach epileptischen Anfällen und Status epilepticus

M. Süße¹, K. Gagl¹, L. Hamann¹, M. J. Hannich², F. von Podewils¹

¹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald, Deutschland

Einleitung: Je nach vermuteter Ätiologie eines epileptischen Anfalls bzw. eines Status epilepticus (SE) wird eine Liquordiagnostik empfohlen, um potenziell behandelbare Ursachen auszuschließen [1]. Hierzu gehören die Analyse der Zellzahl sowie der Protein- und Laktatkonzentration im Liquor [1,2]. In der vorliegenden retrospektiven Studie sollen diese Parameter hinsichtlich Veränderungen im zeitlichen Verlauf nach epileptischem Anfall/SE charakterisiert und Implikationen für Diagnostik und Therapie abgeleitet werden.

Material/Methoden: Untersucht wurden Patienten mit einem epileptischen Anfall/SE, bei denen im Rahmen der Diagnostik eine Liquoranalyse durchgeführt wurde. Hierbei wurden Patienten mit einer Erstdiagnostik (interindividuelle Analyse) von Patienten mit mindestens einer wiederholten Liquoranalyse im Verlauf (intraindividuelle Analyse) unterschieden. Pathologisch veränderte Liquorparameter wie Zellzahl, Laktatkonzentration

und Albuminquotient (QAlb = Liquoralbumin/Serumalbumin) wurden im Hinblick auf Veränderungen im zeitlichen Verlauf untersucht.

Ergebnisse: Der Zeitabstand zwischen Anfall und Liquordiagnostik interindividuell lag im Median bei 18 h (IQR 7–49 h). Lediglich 3 % der untersuchten Patienten zeigten eine erhöhte Liquorzellzahl (>4/ μ l), pathologische Laktatkonzentrationen konnten hingegen bei 24 % nach isoliertem Anfall und bei 28 % nach SE nachgewiesen werden. Dabei nahm die Laktatkonzentration mit zunehmender Zeit zwischen Anfall und Lumbalgewinnung signifikant ab ($p<0,0001$), nicht jedoch nach einem SE. Bei isolierten Anfällen war die Erhöhung der Laktatkonzentration innerhalb der ersten sechs Stunden postiktal ausgeprägter und häufiger nachweisbar ($p<0,0001$). Eine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion zeigte sich in 34 % der Fälle nach einem isolierten Anfall und in 47 % der Fälle nach einem SE, eine Zeitabhängigkeit ließ sich nicht nachweisen.

Diskussion: Sowohl Intensität und Dauer des Anfallsereignisses als auch das zeitliche Intervall zwischen Anfall und Liquorgewinnung müssen bei der Interpretation von Liquordaten berücksichtigt werden. Insbesondere Laktatwerte im Liquor zeigen einen schnellen Anstieg, fallen bei isolierten Anfällen innerhalb der ersten sechs Stunden jedoch rasch wieder ab. Prolongiert erhöhte Laktatwerte im Liquor können somit auf eine anhaltende epileptische Aktivität hinweisen. Da eine Liquorpleozytose selten ist, sollte eine erhöhte Zellzahl im Liquor unabhängig vom zeitlichen Intervall nach epileptischem Anfall Anlass zu weiterer Diagnostik hinsichtlich intrathekalen Inflammation des ZNS geben.

Literatur

1. Sutton F et al (2020) Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. *Epileptic Disord* 22(4):381–398
2. Langenbruch L et al (2021) Diagnostic utility of cerebrospinal fluid (CSF) findings in seizures and epilepsy with and without autoimmuneassociated disease. *Seizure* 91:233–243

P 98

Maschinelles Lernen zur Prädiktion funktioneller Folgen von Varianten in spannungsgesteuerten Kaliumkanälen

C. Boßelmann^{1,2}, U. B. S. Hedrich¹, P. Müller¹, L. Sonnenberg³, S. Parthasarathy⁴, I. Helbig⁴, H. Lerche¹, N. Pfeifer²

¹Universität Tübingen, Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ²Universität Tübingen, Methods in Medical Informatics, Department of Computer Science, Tübingen, Deutschland; ³Universität Tübingen, Neurobiologie, Tübingen, Deutschland; ⁴Children's Hospital of Philadelphia, Division of Neurology, Philadelphia, PA, Vereinigte Staaten

Einleitung: Pathogene Varianten in Genen, die für spannungsgesteuerte Kaliumkanäle kodieren, sind mit einem breiten Spektrum neurologischer Krankheiten assoziiert, unter anderem Entwicklungs- und epileptischer Enzephalopathien (DEE), Ataxien und Intelligenzminderung. Information über die funktionellen Folgen der Variante, d. h. Funktionsgewinn (*gain-of-function*, GOF) oder Funktionsverlust (*loss-of-function*, LOF) auf Kanalebene ist bei Ionenkanalkrankheiten essentiell für die Diagnose, Therapie und Prognose – einschließlich potenzieller präzisionsmedizinischer Ansätze. Für eine zunehmende Zahl an Varianten liegen jedoch noch keine experimentellen Daten vor. Neue Methoden werden benötigt, um die funktionellen Folgen vorhersagen zu können.

Material/Methoden: Wir haben Daten zu 959 elektrophysiologischen Experimenten aus 163 Publikationen gesammelt, die insgesamt 782 individuelle Varianten untersucht haben: 165 GOF, 544 LOF und 71 neutrale Varianten aus 19 spannungsgesteuerten Kaliumkanälen, einschließlich sowohl bekannter krankheitsassoziierter Varianten, als auch synthetischer Varianten aus nicht-humanen Kanälen und aus der biophysikalischen Grundlagenforschung. Mit diesen Daten haben wir eine Taxonomie-basierte Multi-Task Support Vector Machine (MTL-SVM), einen Algorithmus des maschinellen Lernens, trainiert und mit konventionellen SVMs verglichen.

Ergebnisse: MTL-SVM ermöglicht die effizientere Integration von Daten aus verschiedenen Kanälen und ermöglicht, Vorkenntnisse über die Ähnlichkeit der Kanäle zueinander im Modell zu berücksichtigen. Die Methode stellt eine signifikante Verbesserung gegenüber dem konventionellen Ansatz dar (MTL-SVM: mean balanced accuracy $0,729 \pm 0,029$, AU-ROC $0,757 \pm 0,039$ versus Baseline: mean balanced accuracy $0,645 \pm 0,041$, AU-ROC $0,710 \pm 0,074$). Das ermöglicht auch die Vorhersage von Varianten in Kanälen, deren Krankheitsrelevanz erst seit kurzem bekannt ist, und für die entsprechend wenige Daten vorliegen (KCNC1, KCNQ5).

Diskussion: Unser neuartiges Modell erlaubt die Prädiktion funktioneller Folgen von Varianten in spannungsgesteuerten Kaliumkanälen, und kann womöglich dazu beitragen, die aktuellen und zukünftigen präzisionsmedizinischen Ansätze für die steigende Zahl von Patienten mit Ionenkanalkrankheiten zu unterstützen. Der Algorithmus bietet ein effizientes und skalierbares Framework, das sich leicht auf andere Ionenkanäle und Transporter anpassen lässt.

P 99

Wie entscheiden Epilepsiepatienten bei moralischen Dilemmata? Inwieweit beeinflusst die Theory of Mind die Antwortpräferenzen?

C. Badenius^{1,2}, K. Brückner¹, M. Lanz¹, S.R.G. Stodieck¹, F. Rave^{1,3}

¹Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Epilepsiezentrum, Hamburg, Deutschland; ²Elbe Klinikum Stade, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Stade, Deutschland; ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinische Ethik, Lübeck, Deutschland

Einleitung: Sowohl bei Patienten mit einer Idiopathisch Generalisierten Epilepsie (IGE), Frontallappenepilepsie (FLE) als auch Temporallappenepilepsie (TLE) werden Defizite in der sozialen Kognition beschrieben. Insbesondere die Ausprägung der Theory of Mind (ToM) und Empathie ist bei TLE-Patienten vermindert. Bei Patienten mit einer FLE wird eine geringere emotionale Beteiligung sowie eine verminderte Impulskontrolle beschrieben. Die Studienlage zeigt bei Patienten mit einer IGE verschiedene psychopathologische Auffälligkeiten wie emotionale Instabilität, enthemmtes Verhalten, eine geringere Ausprägung der Empathie und Probleme der sozialen Interaktion.

Fraglich ist, ob die mit Epilepsien assoziierten Defizite der sozialen Kognition die Entscheidungspräferenzen bei moralischen Dilemmata beeinflussen. Erste Studien bei IGE-Patienten beschreiben eine Entscheidungspräferenz zugunsten utilitaristischer Urteile bei moralischen Dilemmata. Dementsprechend stellte die Erfassung von Entscheidungspräferenzen sowie die Detektion möglicher entscheidungsmodifizierender Faktoren den Kern der Studie dar.

Material/Methode: Für die Studie wurden insgesamt 43 Probanden, davon 8 Patienten mit einer IGE oder FLE, 18 Patienten mit einer TLE und 17 Gesunde untersucht. Zum Studienmaterial gehörte der Saarbrückener Persönlichkeitsfragebogen zur Erfassung der Empathie, der Reading the Mind in the Eyes Test zur Erfassung der affektiven und der Faux Pas Test zur Erfassung der kognitiven ToM. Auch die von Greene et al. modifizierten moralischen Dilemmata, samt zweier Skalen des Self-Assessment Manikin zur Erfassung von Valenz und Arousal gehörten zum Reizmaterial.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede der Entscheidungspräferenzen zwischen den Gruppen. Für die Gruppe der TLE-Patienten zeigte sich im Vergleich zur Gruppe der IGE-Patienten eine signifikant geringere Ausprägung der Empathie. Auch im Vergleich zur Gruppe der IGE-Patienten und der KG zeigte sich für die Gruppe der TLE-Patienten eine signifikant geringere Ausprägung der kognitiven ToM, jedoch nicht der affektiven ToM.

P 100

Pankolitis – eine mögliche Nebenwirkung von Everolimus

C. Thiels¹, L. Rossler², S. Hilbt³, T. Lücke¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Kinderradiologie, Bochum, Deutschland; ³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pulmonologie/Infektiologie, Bochum, Deutschland

Einleitung: Everolimus (EVE) ist als mTOR-Rezeptor Antagonist in der Behandlung von Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC)- Patient*innen zur Behandlung von (1) einer therapierefraktären Epilepsie, (2) eines Angiomyolipoms der Niere und (3) eines Riesenzellastrozytoms zugelassen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind u. a. eine Stomatitis und Durchfälle. Blutige Durchfälle, sonographisch gesicherte Pankolitis in Zusammenhang mit einer EVE-Behandlung ohne Erreger-Nachweis wurde bislang bei TSC-Patient*innen nicht beschrieben.

Fallbericht: 3./3 Kinder syrischer Eltern, in Deutschland und in unserem TSC-Zentrum aufgrund der Epilepsie seit seinem 2. Lebensjahr betreut. Bei fehlender Anfallsfreiheit (bisherige Medikation: Vigabatrin, Valproat, Topiram, Lamotrigin und Oxcarbazepin retard) wurde 08/2018 EVE eingesetzt (Patient 4-jährig), 6 mg/tgl., Medikamentenspiegel mehrfach 9–10 ng/ml. Anfallsfreiheit über 12 Monate, dann Krampfrezidive. Eine Ursache konnte nicht detektiert werden. Das Essverhalten war neu sehr wechselnd, was die Medikamentenaufnahme beeinflusst. Erhöhung von EVE langsam bis 9 ng/ml, EVE-Spiegel konstant 11 ng/ml. Erneut Erhöhung um 1 mg/tgl. Nach dieser Erhöhung stark erhöhte Werte (EVE: 30,7 ng/ml, Kontrolle 26,2 ng/ml), somit EVE-Reduktion um 50 %. 14 Tage nach Reduktion entwickelte der Patient durchfällige Stühle, nach weiteren 7 Tagen eine blutige Diarrhoe mit hoher Frequenz, kein Erbrechen, einmalig Temperaturerhöhung (38,8 °C). Umfangreiche virologische/bakteriologische Stuhl Diagnostik ohne pathologischen Befund (s. **Abb. 1**), Calprotectin 341,6 mg/kg (Norm <50) als Hinweis auf ein entzündliches Darmgeschehen. Sonographisch zeigten sich eine Pankolitis und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten (s. **Abb. 2**) sowie gering freie Flüssigkeit im Douglas-Raum. Unter Flüssigkeitszufuhr und Aussetzen von Eve-

Untersuchung	Ergebnis
Thrombozyten	261.000/µl
CMV-PCR / Stuhl	negativ
Adenoviren-PCR / Stuhl	negativ
Clostridium difficile GDN (Antigennachweis) / Stuhl	negativ
Clostridium difficile Toxin A/B (Antigen-Nachweis) / Stuhl	negativ
Rotavirus-Antigennachweis / Stuhl	negativ
Norovirus-Antigennachweis / Stuhl	negativ
Campylobacter spp / Stuhl	Nicht nachgewiesen
Salmonellen / Shigellen / Stuhl	Nicht nachgewiesen
Yersinien / Stuhl	Nicht nachgewiesen
EHEC (STEC) / EPEC-PCR / Stuhl	Nicht nachgewiesen
CMV-PCR / Urin	Nicht nachgewiesen

Abb. 1 | P 100 ▲

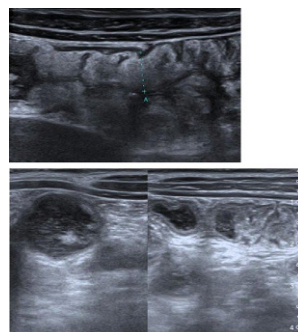


Abb. 2 | P 100 ◀

rolimus sistierte die blutige Diarrhoe rasch. Die Therapie mit EVE wurde ambulant gesteigert, maximal 7 mg/tgl., hierunter Medikamentenspiegel schwankend im therapeutischen Bereich. Anfallsfreiheit wurde nicht mehr erzielt. Im Verlauf sonographisch abdominal restitutum ad integrum. **Fazit:** Zeitlich besteht ein Zusammenhang der Kolitis mit den stark erhöhten EVE-Blutspiegeln, ätiologisch eindeutig kann der Zusammenhang nicht bewiesen werden. Negative Ergebnisse bakteriologischer/virologischer Diagnostik (Tabelle) und Fehlen klassischer Infektionszeichen machen einen Zusammenhang wahrscheinlich. Bislang sind Kolitiden in Zusammenhang mit EVE CMV-assoziiert oder einmal mit langwirksamen Tracrolimus beschrieben. Das Essverhalten spielt bei der Aufnahme von EVE eine große Rolle und kann somit für Schwankungen des Medikamentenspiegels ursächlich sein.

Literatur

1. (2010) Two cases of severe colitis in kidney transplant recipients after conversion to prolonged-release tacrolimus. *Transpl Int* 23(5):553–558
2. (2020) Everolimus-associated cytomegalovirus colitis in a patient with metastasized breast cancer: a case report. *Breast Cancer* 27(4):776–779

P 101

Informierte Entscheidungsfindung zur Liquordiagnostik nach erstmaligem epileptischem Anfall unter Anwendung des IDEAL-Scores – Ergebnisse einer prospektiven Validierung

K. Gag¹, M. Süße¹, M. J. Hannich², L. Hamann¹, F. von Podewils¹

¹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Klinische Chemie, Greifswald, Deutschland

Einleitung: Je nach vermuteter Ätiologie eines erstmaligen epileptischen Anfalls wird eine Liquordiagnostik empfohlen, um zeitnah eine adäquate Therapie beginnen zu können [1,2]. Jedoch ist nur bei einem geringen Teil der Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall eine Liquoranalyse diagnostisch zielführend. Für die Entscheidung für oder gegen eine Liquorpunktion nach erstmaligem epileptischem Anfall haben wir anhand klinischer Prädiktoren den IDEAL-Score entwickelt und an einer retrospektiven monozentrischen Kohorte validiert [3]. Dieser umfasst insgesamt acht klinische und diagnostische Items (Fieber, Vigilanz, Kopfschmerzen, kognitive Befunde, Status epilepticus, Tumorerkrankung, Symptome einer Autoimmunenzephalitis, Befunde der Bildgebung), die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden. Der IDEAL-Score kann damit zur Entscheidungsfindung in der Akutsituation herangezogen werden. In einer prospektiven Studie soll dieser Score nun multizentrisch validiert werden.

Material/Methoden: Prospektive monozentrische Kohortenstudie. Es wurden 82 Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall eingeschlossen, bei denen eine Liquoranalyse erfolgte. Bei allen Patienten wurde der IDEAL-Score erhoben.

Ergebnisse: Es zeigte sich in der Liquoranalyse lediglich bei sieben Patienten (8,5 %) ein diagnostisch wegweisender Befund. Der IDEAL-Score erreichte in dieser Patientenkohorte eine Sensitivität von 87,5 %, eine Spezifität von 48 %, einen positiven prädiktiven Wert von 16 % und einen negativen prädiktiven Wert von 97 %.

Diskussion: Die Anwendung des IDEAL-Scores ermöglicht bei hoher diagnostischer Sicherheit die Entscheidung gegen eine diagnostische Liquorpunktion. In der vorliegenden Studie konnte bei 43 % der Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden. Diese prospektiven Daten bestätigen die bereits veröffentlichten Daten der retrospektiven Evaluation (3). Der IDEAL-Score ist ein einfach anwendbarer diagnostischer Pfad, um die Notwendigkeit einer Lumbalpunktion nach erstmaligem epileptischem Anfall einzuschätzen. Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie ist in Zusammenarbeit mit den Epilepsiezentren Marburg, Köln und Frankfurt am Main geplant.

Literatur

1. Sutton F et al (2020) Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. *Epileptic Disord* 22(4):381–398
2. Nauclér P, Huttner A, van Werkhoven CH, Singer M, Tattevin P, Einav S, Tängdén T (2021) Impact of 337 time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency 338 department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect* 27(2):175–339
3. Süße M, Gag K, Hannich MJ, Hamann L, Nass RD, Malter MP, Quesada CM, Remi J, Möddel G, Knake S, Schmitt FC, Hirsch M, Kunze A, Strzelczyk A, von Podewils F (2021) Informed DEcision for cerebrospinal fluid analysis after epileptic seizures—the IDEALscore: A development and validation study. *Seizure* 91:228–232

P 102

24-jährige Patientin mit Frontallappenepilepsie bei epileptogener Läsion occipital links: Eine Fallvorstellung

W. Hahn, L. Habermehl, P.E. Tsalouchidou, K. Menzler, S. Knake

Universitätsklinikum Philipps-Universität Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Komplexe Faserverbindungen des Okzipitallappens lassen verschiedene Propagationswege epileptischer Aktivität vermuten, u. a. in ventrale, dorsale als auch laterale kortikale Areale.

Patientin: 2015 erfolgte die erstmalige Vorstellung der damals 17-jährigen Patientin zum prächirurgischen Video-EEG-Monitoring zur Einordnung tonischer sowie bilateral tonisch-klonischer Anfälle. In einer cMRT war eine Raumforderung occipital links gesehen worden, a. e. einem DNT entsprechend, welche sich im Verlauf als größenkonstant erwies. In einem ambulanten EEG hatten sich links-temporale epilepsietypische Potenziale gezeigt. Risikofaktoren für eine Epilepsie bestanden nicht. Im 1. VEM zeigte sich eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit frontal beidseits, sowie eine leichtgradige cerebrale Dysfunktion links temporal, ohne sicher epileptische Anfallsmuster. In der Folge konnte unter Eindosierung verschiedenster Antikonvulsiva keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei pharmakoresistenter Epilepsie erfolgte 2021 ein 2. VEM der mittlerweile 24-jährigen Patientin. Hier zeigte sich bei semiologisch monomorphen asymmetrisch-tonischen Anfällen im EEG eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit rechts temporal, links frontal, frontotemporal und frontopolar. Die Anfallsursprungszone war im EEG weder lateralisiert noch lokalisierbar. In einer erneut durchgeführten 3-T-cMRT mit DTI zeigte sich die bekannte Läsion mit zytischer und solider Komponente links occipital, welche im FDG-PET eine verminderte Glucoseanreicherung zeigte. Interdisziplinär wurden 2 Möglichkeiten empfohlen: eine erweiterte Abklärung mittels SEEG zur genaueren Abgrenzung der epileptogenen Zone oder eine direkte Resektion der occipitalen Läsion. Auf Wunsch der Patientin erfolgte eine direkte Resektion der occipitalen Läsion, welche sich histopathologisch als Gangliogliom WHO Grad 1 erwies. Seit der Operation ist die Patientin anfallsfrei.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall stellt dar, dass die epileptogene Läsion nicht immer mit der symptomatogenen Zone überlappt. Aufgrund komplexer Faserverbindungen des Okzipitallappens, bsw. darstellbar durch DTI, können unterschiedliche Propagationswege bei epileptischen Anfällen angenommen werden. Im Zweifelsfall kann ein invasives VEM zur diagnostischen Klärung beitragen.

Literatur

1. Latini F et al (2015) The classical pathways of occipital lobe epileptic propagation revisited in the light of white matter dissection. *Behav Neurol*
2. Pataraia E, AullWatschinger S (2021) Okzipital und Parietallappenepilepsien – Klinische Anfallssemiologie und Elektrophysiologie. *Z Epileptol* 34:11–15

P 103

Sport bei Menschen mit Anfällen: In welchem Umfang sind Menschen mit Anfällen körperlich aktiv? Ein Sport- und Bewegungsprogramm zur Verbesserung der körperlichen Fitness

A. Hagemann¹, A. Gaballa², C. G. Bien^{1,2}, R. Thorbecke¹, B. Müffelmann²

¹Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, Deutschland; ²Universitätsklinik für Epileptologie (Krankenhaus Mara), Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland

Einleitung: Der positive Einfluss von Sport und Bewegung auf die physische und psychische Gesundheit sowie die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten ist in mehreren Studien belegt. Zugleich zeigt die Mehrzahl der kontrollierten Studien, dass Menschen mit Epilepsie körperlich wenig aktiv sind und eine geringe physische Fitness aufweisen. Für Menschen mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNES) gibt es keine vergleichbaren Daten. Um Patienten mit Epilepsie und/oder PNES zu mehr Sport und körperlicher Aktivität im Alltag zu motivieren, wird ab Januar 2022 im Rahmen einer stationären Behandlung ein Sport- und Bewegungsprogramm, einschließlich eines neu entwickelten Sport-Schulungsprogramms, implementiert. Ziel dieser ersten Auswertung ist die Quantifizierung der sportlichen Aktivität in den letzten 3 Monaten vor Aufnahme.

Material/Methode: Im Rahmen einer prospektiven Studie zum Effekt des intensivierten Sportprogramms wurden von 03/2021 bis 12/2021 konsekutiv erwachsene, stationäre Patienten mit Epilepsie und/oder PNES als Kontrollgruppe (vor Programmstart) rekrutiert. Die Patienten füllten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen Fragebogen aus, der neben klinischen Parametern und Aspekten der Lebensqualität Fragen zu körperlicher Aktivität und Sport bei Menschen mit Anfällen beinhaltete (QESA, in Anlehnung an IPAQ).

Ergebnisse: Die erste Auswertung umfasst $n=110$ Patienten (Alter: $M=41,7$, $SD=13,9$; weiblich: $n=65$, 59%; Epilepsie: $n=69$, PNES: $n=15$, Epilepsie+PNES: $n=26$). 51 % der Patienten ($n=56$) gaben an, in den letzten 3 Monaten vor Aufnahme keinen Sport gemacht zu haben. Gleichzeitig ist der Anteil der Patienten mit Übergewicht hoch (65 % mit $BMI \geq 25$). 50 % der Patienten schätzten ihre körperliche Fitness im Vergleich zu Gleichaltrigen ihres Geschlechts als „sehr gering“ oder „eher gering“ ein. Wenn Patienten sportlich aktiv waren, waren sie dies zumeist mehrmals pro Woche (84 %) und nur selten <30 min pro Einheit (4 %).

Diskussion: Unsere ersten Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Epilepsie und/oder PNES im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich seltener sportlich aktiv sind: In den letzten 3 Monaten haben 51 % der Patienten keinen Sport getrieben, für die deutsche Allgemeinbevölkerung liegt dieser Anteil bei 34 % (GEDA 2012). Die Patienten sind häufig übergewichtig und schätzen sich oft als körperlich weniger fit ein. Vor diesem Hintergrund ist unser Sport- und Bewegungsprogramm ein Baustein, der die Patienten zu mehr körperlicher und sportlicher Aktivität, auch nach dem stationären Aufenthalt, motivieren soll. Neben einem intensivierten Sport- und Bewegungsangebot in Gruppen oder einzeln unter Begleitung einer Sporttherapeutin, stellt ein neu entwickeltes Sport-Schulungsprogramm ein zentrales Element dar. Dieses Programm zielt darauf ab, interaktiv Informationen zum Thema Sport und Anfälle zu vermitteln, auf diese Weise Barrieren abzubauen und Möglichkeiten aufzuzeigen, sportliche Aktivität in den Alltag zu integrieren.

P 104

Symptomatische immunogene Epilepsie bei seronegativer Autoimmunenzephalitis – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung

K. H. Gehlich¹, A. B. Krahn², N. K. Focke², A. Sieke¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland

Einleitung: Die Diagnose einer seronegativen Autoimmunenzephalitis erfordert den Nachweis rasch progredienter psychokognitiver Defizite, Ausschluss definierter autoimmuner Enzephalitiden/konkurrierender Diagnosen, negative Autoantikörper und zwei von drei Merkmalen: typische MRT-Veränderungen, entzündliche Liquorveränderungen oder den histopathologischen Nachweis entzündlicher Infiltrate (Graus et al. 2016). Assoziierte symptomatische autoimmunere Epilepsien stellen eine diagnostische und, bei oft therapierefraktären Verläufen, therapeutische Herausforderung dar:

Methode: Im Rahmen eines retrospektiven Fallberichtes wird der 6-jährige klinische Verlauf eines Patienten mit symptomatischer immunogener Epilepsie bei seronegativer Autoimmunenzephalitis mit diagnostischem und therapeutischem Vorgehen vorgestellt.

Ergebnisse: 66-jähriger Patient, Symptomonset 2016 mit fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen sowie mit progredienten psychomotorischen und kognitiven Defiziten. Im Verlauf Tetraplegie, globale Aphasie, Dysphagie, Vigilanzschwankungen, HOPS, rezidivierend non-convulsiven Stati epileptici, sowie NBEFA. Liquordiagnostisch unspezifische Schrankenfunktionsstörung. Bildmorphologisch 2017 und 2018 kontrastmittelaufnehmende, a. e. entzündliche Läsionen ohne Anhalt für vaskulitische Genese. Negative paraneoplastische, antineuronale und vaskulitische Antikörperbefunde. SREAT und Neurosarkoidose wurden ausgeschlossen. Die Läsionen zeigten histopathologisch einen nekrotischen Untergang ohne Anhalt für Malignität oder infektiöses Geschehen. Unter initialer Annahme einer Vasculitis erfolgten Therapien mit Prednisolon plus Cyclophosphamid, Methotrexat und Azathioprin, ohne klinisches Ansprechen. Antikonvulsive Therapieeskalation mit Levetiracetam, Phenytoin, Phenobarbital, Valproat, Topiramat, Lacosamid, Lamotrigin und Benzodiazepinen bis zur Fünffachkombination mit Therapierefraktärität. Erst nach Beginn einer intravenösen Immunglobulintherapie Ende 2018 und unter antiepileptischer Therapie aus Valproat, Lacosamid und Diazepam ab 2019 klinische Stabilisierung mit Anfallsfreiheit und schrittweisem Wiedererlangen der Sprachfähigkeit, Besserung von Kognition, motorischer Armfunktion, Dysphagie sowie psychiatrischer Stabilisierung.

Diskussion: Bei therapierefraktärer Epilepsie mit rasch progredienten psychomotorischen Defiziten ist auch bei unauffälligen Autoantikörperbefunden eine Autoimmunenzephalitis in Erwägung zu ziehen. Eine Besserung der Anfallsituation ist trotz Ausreizung der Antikonvulsivatherapie oft erst nach suffizienter immunsupprimierender/-modulatorischer Therapie erreichbar. Eine Befundverbesserung war in diesem Fall erst durch intravenöse Immunglobulintherapie zu erreichen, klassische Immunsuppressiva erbrachten kein nachhaltiges Therapieansprechen. Die wahrscheinlichste Ätiologie ist eine AK-negative limbische Enzephalitis, a. e. mit bislang nicht bekanntem Antikörper. Eine andere autoimmunere Genese ist ebenfalls denkbar.

P 105

Hohe Prävalenz von epileptischen Anfällen in Patienten mit primären und sekundären Hirntumoren am Ende des Lebens

S. von Brauchitsch¹, A. Strzelczyk^{1,2}, F. Rosenow^{1,2}, E. Neuhaus^{1,3}, J. Steinbach^{4,5,6}, M. Voss^{4,5,6}

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Frankfurt a. M., Deutschland; ²LOEWE Center for Personalized and Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland; ³Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Frankfurt und Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁴Dr. Senckenbergischen Institut für Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt und Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁵University Cancer Center Frankfurt (UCT), Universitätsklinikum Frankfurt und Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland; ⁶Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Frankfurt/Mainz, und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Einleitung: Epileptische Anfälle können eine signifikante Bürde für Patienten mit primären oder sekundären Hirntumoren am Ende des Lebens

EPILEPTISCHE ANFÄLLE/ STATUS EPILEPTICUS ≤ 45 TAGE VOR VERSTERBEN BEI HIRNTUMORPATIENTEN

- Klinisch diagnostizierte epileptische Anfälle/Status epilepticus (66%)
- Reduzierter Bewusstseinszustand und epilepsietypische Veränderungen/ Status epilepticus im EEG (10%)
- Kein Hinweis auf epileptische Anfälle (24%)

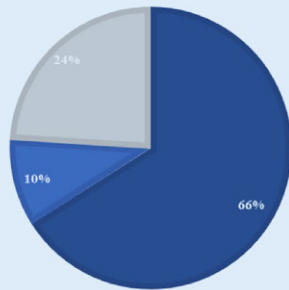


Abb. 1 | P 105 ▲

darstellen.¹ 6 % bis 56 % der Patienten mit Hirntumoren erleiden am Ende ihres Lebens klinisch beobachtete epileptische Anfälle.² Mit dieser Studie beabsichtigten wir nicht nur unter Nutzung klinischer, sondern auch von elektrophysiologischen Daten, die Prävalenz epileptischer Anfälle bei Hirntumorpatienten in den letzten anderthalb Monaten ihres Lebens zu identifizieren.

Material/Methode: In der retrospektiven, monozentrischen Studie schlossen wir Hirntumorpatienten ein, welche zwischen 01.01.2015 und 01.09.2020 innerhalb von ≤ 7 Tage vor ihrem Versterben stationär behandelt wurden. Die Analyse der Prävalenz der epileptischen Anfälle wurde mithilfe der in Krankenakte dokumentierten klinischen Beobachtung epileptischer Anfälle bzw. Episoden reduzierter Bewusstseinszustände sowie der EEG-Daten, welche ≤ 45 Tage vor Versterben erhoben wurden, festgestellt.

Ergebnisse: Bei 52 der 68 untersuchten Patienten (76 %) wurden epileptische Anfälle ($n=28$) oder ein Status epilepticus ($n=24$) diagnostiziert. Dabei stützte sich die Diagnose zum einen bei 45 Patienten (66 %) auf das Auftreten klinischer Anfälle, zum anderen kam es bei 7 Patienten (10 %) sowohl zu einem Auftreten von epilepsietypischen Veränderungen im EEG als auch zu einem reduzierten Bewusstseinsgrad.

Diskussion: Die Prävalenz der epileptischen Anfälle am Ende des Lebens bei Hirntumorpatienten ist höher als zuvor angenommen. Verbesserte Detektionsraten sind durch den Einbezug des EEGs zur Unterscheidung zwischen Status epilepticus und Enzephalopathie/hypoaktiven Delir und die Versorgung der Patienten durch neurologisch ausgebildete Mitarbeiter zu erklären.

Literatur

- Weller M, Stupp R, Wick W (2012) Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet* 13(9):e375–82. [https://doi.org/10.1016/S14702045\(12\)702668](https://doi.org/10.1016/S14702045(12)702668)
- Koekkoek JAF, Dirven L, Reijneveld JC, Postma TJ, Grant R, Pace A et al (2014) Epilepsy in the end of life phase of brain tumor patients: a systematic review. *Neurooncology Pract* 1(3):134–140. <https://doi.org/10.1093/nop/npu018>

P 106

Der diagnostische Wert iktaler SPECT – eine monozentrische, retrospektive Studie

F. Schulte¹, F. Bitzer¹, F. Gärtner², T. Bauer¹, R. von Wrede¹, T. Baumgartner¹, A. Rácz¹, V. Borger³, H. Vatter³, M. Essler², R. Surges¹, T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Nuklearmedizin, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Neurochirurgie, Bonn, Deutschland

Einleitung: Die iktale Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) wird als erweiterte Diagnostik zur Lokalisation der Anfallsursprungszone (AUZ) eingesetzt und hilft insbesondere bei Patient:innen mit extratemporaler Epilepsie potenzielle epileptogene Läsionen zu diagnostizieren (von Oertzen, 2018; Juhász and John, 2020). Neben der visuellen Inspektion der iktalen und interiktalen SPECT-Bilder können Nachbearbeitungsmethoden wie die iktal-interiktale SPECT-Analyse mittels SPM (ISAS) regionale Blutfluss-Unterschiede voxelbasiert anzeigen. Ziel dieser Studie ist es, Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität der visuellen SPECT-Befundung (VSB) und der ISAS zu untersuchen.

Methoden: Die mittels VSB und ISAS gewonnenen Befunde von 199 Patient:innen (Durchschnittsalter=32 Jahre; weiblich=78), die eine iktale und interiktale SPECT erhielten, wurden retrospektiv auf Übereinstimmung mit der klinischen Fokushypothese (kFH; basierend auf EEG, Semiologie, neuropsychologischen Tests, MRT und ggf. PET) analysiert. Anschließend wurden alle Befunde je nach Grad der Übereinstimmung kategorisiert (Abb. 1) und für anschließende Chi-Quadrat-Tests in zwei Subgruppen eingeordnet (A, B = lokalisierend und C, D, E = nicht-lokalisierend).

Ergebnisse: Mit ISAS wurden mehr signifikante Cluster der Kategorie A entdeckt als mit VSB (Abb. 2). Zwischen ISAS und VSB wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt ($\chi^2=6,8736$, $p=0,008$). Beide Methoden erzielten bei Patient:innen mit temporalen Foki eine höhere Übereinstimmung mit der kFH als bei solchen mit extratemporalen Foki. Eine diagnos-

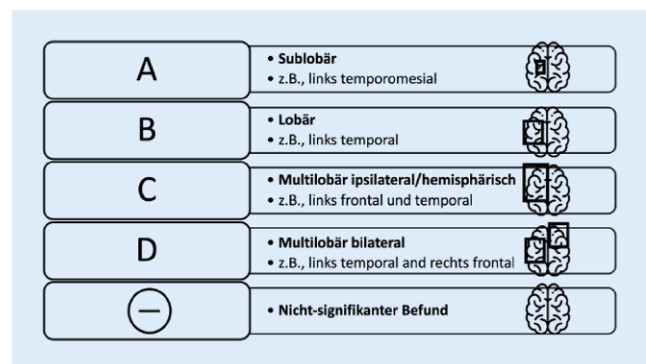


Abb. 1 | P 106 ▲ Grad der intermodalen Kohärenz zwischen VSB, ISAS und kFH. Gezeigt ist die Einteilung der VSB und ISAS Befunde nach Kategorien. kFH klinische Fokushypothese, VSB Visuelle SPECT-Befundung, ISAS interiktale SPECT-Analyse mittels SPM

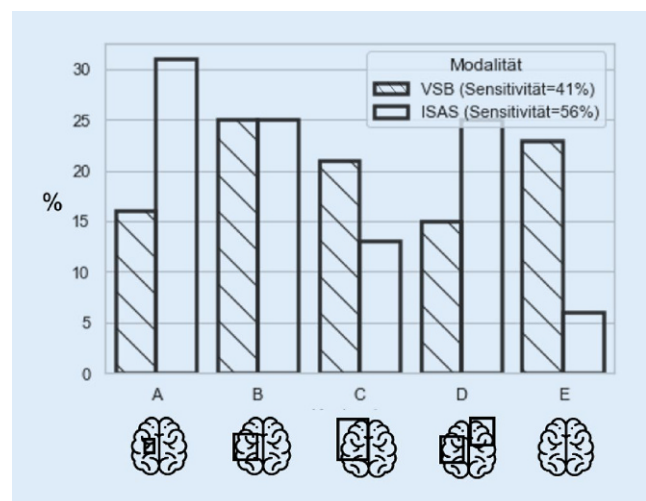


Abb. 2 | P 106 ▲ Grad der intermodalen Kohärenz der Ergebnisse der VSB und ISAS. Die x-Achse zeigt die Kategorieinteilung. Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der Befunde in den Gruppen A–E

tierte epileptogene Läsion im MRT ist bei der VSB mit einer hohen Konkordanzkategorie assoziiert (χ^2 (VSB) = 3,775, $p = 0,052$; χ^2 (ISAS) = 2,4128, $p = 0,12$), während bei 15 % der Patient:innen ohne MR-Befund, die eine VSB erhielten, und bei 36 % der Patient:innen ohne MR-Befund, die eine ISAS erhielten, keine kFH generiert werden kann. 44 (22 %) Patient:innen wurden operiert. Zwischen postoperativer Anfallsfreiheit (Engel-Klasse 1) und lokalisierender (Kategorie A, B) VSB und ISAS konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($\chi^2 = 1,7166$, $p = 0,2$).

Diskussion: Die höhere Sensitivität von ISAS stimmt mit früheren Studien überein (Chang *et al.*, 2002). Die Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit der Entwicklung von SPECT-Nachbearbeitungs-Methoden und die Schwierigkeit auf, eine AUZ mittels SPECT bei extratemporalen Epilepsien zu erkennen. Unklar bleibt, welchen Einfluss VSB und ISAS tatsächlich auf eine Behandlungsentscheidung haben. Um ihren prädiktiven Wert zu untersuchen, sollte eine prospektive multizentrische Studie durchgeführt werden.

P 107

Ein neues differenzialgeometrisches Analyseverfahren zur Vermessung des Hippocampus bei Temporallappenepilepsie

L. Fischbach¹, T. Bauer¹, K. Diers², M. Brugues³, B. Weber⁴, A. J. Becker³, A. Radbruch⁵, C. E. Elger¹, R. Surges¹, M. Reuter², T. Rüber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropathologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Institut für experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung, Bonn, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Das Hippocampusvolumen gehört zu den etablierten Bildgebungsmarkern für neurologische Erkrankungen, erfasst jedoch keine mikrostrukturellen Veränderungen des Hippocampus. Hiervon besonders betroffen sind Menschen mit Temporallappenepilepsie (TLE). Bei bis zu einem Drittel lassen sich in der MR-Bildgebung keine volumetrischen Veränderungen (MR-negativ) finden (Cascino *et al.* 1991). Zudem können die histologisch definierten Subtypen I–IV der Hippocampusklerose (HS) (Blümcke *et al.* 2013) nicht mit ausreichender Sensitivität differenziert werden, obgleich dies für die Prognose von entscheidender Bedeutung ist (Coras *et al.* 2015). Die Relevanz eines hochauflösenden bildgebenden Verfahrens ist daher offensichtlich. Durch die Validierung eines neuen differentialgeometrischen Ansatzes (Diers *et al.* 2019, OHBM) an einem TLE-Kollektiv wollen wir eine hochauflösende, strukturelle Analyse des Hippocampus realisieren.

Methoden: Das neue Analyseverfahren ermöglicht die genaue Kartierung des Hippocampus anhand von T1-gewichteten strukturellen MRT-Bildern. Ausgehend von der hippocampalen Subfeld-Segmentierung mit FreeSurfer 7.0 (Iglesias *et al.* 2015) wird ein dreidimensionales Oberflächenmodell berechnet. Die erste Lösung der Poisson-Gleichung auf dieser Oberfläche beschreibt einen anterior-posterioren Gradienten, sodass die Niveaulini-

en Schnitte in coronarer Ebene des Hippocampus definieren. Anhand der Extrema der ersten nicht konstanten Eigenfunktion des Laplace-Beltrami-Operators werden die medialen Endpunkte bestimmt und zur Definition einer medialen Fläche verwendet. Die Dicke des Hippocampus kann gemessen und auf ein Koordinatensystem projiziert werden. Das Kollektiv umfasst 208 Personen mit TLE, mit 150 HS Fällen (Alter [Mittelwert \pm Standardabweichung]: $37,7 \pm 14,5$, Geschlecht weiblich: 76), 58 MR-negative (Alter: $36,5 \pm 10,8$, Geschlecht weiblich: 35). Außerdem 57 gesunde Kontrollpersonen (Alter: $36,4 \pm 10,6$, Geschlecht weiblich: 34).

Ergebnisse: Während im Gruppenvergleich zwischen Personen mit HS und Kontrollpersonen die ausgeprägten Unterschiede der volumetrischen Analyse mittels des Tools repliziert werden konnten, sind zusätzlich signifikante ($p < 0,05$) Veränderungen zwischen MR-negativen und gesunde Personen nachweisbar, welche in der Volumetrie nicht detektiert wurden (Grafik 1).

Diskussion: Die Ergebnisse wecken die Erwartung, dass erstens eine Reduktion der Zahl der MR-negativen und zweitens eine mögliche in-vivo-Klassifizierung von HS-Subtypen erreichbar ist, sodass mehr Menschen von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren können und eine Prognose des postoperativen Verlaufs realisierbar ist. Insgesamt zeigte sich eine höhere Sensitivität und Subfeld-Spezifität des differentialgeometrischen Ansatzes im Vergleich zur Volumetrie.

P 108

Praxis-relevante Interaktionen zwischen Cenobamat und Clobazam

S. Elakkary, H. Ottenotbrock, C. G. Bien, C. Brandt

Krankenhaus Mara gGmbH, Universitätsklinikum OWL, Campus Bielefeld-Bethel, Bielefeld-Bethel, Deutschland

Zielsetzung: Cenobamat ist ein neues Antiepileptikum, das in Deutschland zur Zusatzbehandlung fokaler Epilepsien bei erwachsenen Patienten, die trotz aller vorangegangenen Behandlungen mit mindestens 2 Antiepileptika nicht ausreichend behandelt sind, zugelassen ist.

Cenobamat blockiert Spannungs-abhängige Natriumkanäle und ist ein positiver allosterischer Modulator des GABAA-Rezeptors [1]. Cenobamat ist ein Dosis-abhängiger Induktor des Isoenzym CYP3A, ein moderater Induktor von CYP2B6 und ein moderater Inhibitor von CYP2C19. Aufgrund der Inhibition von CYP2C19, das auch an der Metabolisierung von N-Desmethylclobazam beteiligt ist, ist eine Interaktion zwischen Cenobamat und Clobazam plausibel. Unser Ziel ist es, das Ausmaß und die klinische Relevanz dieser Interaktion zu untersuchen und darzustellen.

Methode: Mit Hilfe der Klinik-internen Datenbank wurden Patienten retrospektiv identifiziert, die mit einer Kombination aus Cenobamat und Clobazam (und weiteren Antiepileptika) behandelt worden waren und von denen Daten zur Serumkonzentration von Clobazam und N-Desmethylclobazam vor und nach der Zugabe von Cenobamat vorlagen.

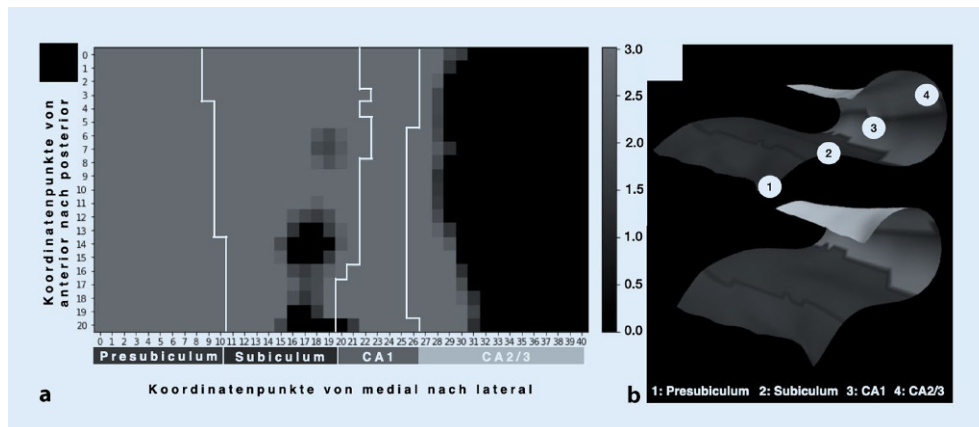


Abb. 1 | P 107 ◀ Gruppenvergleich zwischen dem betroffenen Hippocampus unilateraler HS und Kontrollpersonen. a: Negative Logarithmen der signifikanten p-Werte. b: Subfelder-Mapping auf der medialen Fläche

Ergebnisse: Es wurden 8 Patienten identifiziert, die mit der Kombination aus Cenobamat und Clobazam behandelt wurden. Unter diesen 8 Patienten lagen bei 3 Patienten Serumspiegel für Clobazam und den Metaboliten sowohl vor der Zugabe von Cenobamat als auch unter Behandlung mit Cenobamat vor. Teilweise waren die Dosierungen von Clobazam zu den verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich. Nach entsprechender Umrechnung auf Serumkonzentration pro Dosisinheit ergaben sich Spiegeländerungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die maximale Steigerung der Serumkonzentration von N-Desmethyloclobazam unter Cenobamat betrug 818,64 %. Teilweise kam es zu ausgeprägter Müdigkeit als unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Diskussion: Die vom Metabolismus her plausible und auch bereits bekannte Interaktion zwischen Clobazam und Cenobamat führt im klinischen Alltag teilweise zu sehr deutlichen Anstiegen der Serumkonzentration von N-Desmethyloclobazam. Eine Erklärung dafür ist, dass Clobazam ein Substrat von CYP3A4 ist, das durch Cenobamat induziert wird, und N-Desmethyloclobazam ein Substrat von CYP2C19, das von Cenobamat inhibiert wird. Die Interaktion ist klinisch relevant und muss bedacht werden, wenn mit einer Kombination aus Cenobamat und Clobazam behandelt werden.

Literatur

1. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratos JM, Brandt C, Klein P, Toledo M, Krauss GL (2021) Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy. expert, opinion. *Epilepsy & Behavior*

Pharma-Poster

P 109

Reductions in Oculogyric Crisis Duration and Frequency in Children With Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency Treated With Eladocagene Exuparvovec Gene Therapy: Results From 3 Clinical Trials

N. Marroquin¹, P.W. Hwu², Y.H. Chien², N.C. Lee², S.H. Tseng², C.H. Tai², A. Wang³, T. Schilling³, J. Wang³, A. Kristensen³

¹PTC Therapeutics Germany GmbH, Medical Affairs, Frankfurt a. M., Germany; ²National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ³PTC Therapeutics, Inc., South Plainfield, NJ, USA

Purpose: Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency is a rare autosomal recessive disorder resulting in marked dopamine loss, impeding normal motor development. A common symptom of AADC deficiency is oculogyric crises (OGC), which is frequently linked to decreased dopamine levels and characteristic involuntary eye movement. OGCs can also be accompanied by limb stiffness, torso rigidity, and autonomic signs. Eladocagene exuparvovec, a recombinant adeno-associated viral vector containing the human cDNA encoding the AADC enzyme, was studied in 3 AADC clinical trials.

Methods: Eladocagene exuparvovec was administered as a bilateral infusion in the putamen of 28 children with AADC deficiency in 3 clinical trials (AADC-CU/1601 [8 patients, completed], AADC-010 [10 patients, ongoing], and AADC-011 [10 patients to date; ongoing]). Patients received a total of 1.8×10^{11} vg ($n=21$) or 2.4×10^{11} vg ($n=7$; AADC-011). Duration (h/wk) and frequency (episodes/wk) of OGC episodes were calculated at baseline and 3 to 12 months after gene therapy.

Results: Burden of OGC episodes decreased steadily following treatment with eladocagene exuparvovec. At baseline, mean duration of OGC episodes was 12.58 h/wk ($n=22$). OGC was reduced from baseline by a mean of 2.08 h/wk at 3 months ($n=20$), 2.24 h/wk at 6 months ($n=12$), 3.2 h/wk at 9 months ($n=12$), and 3.64 h/wk at 12 months ($n=8$). At baseline, mean frequency of OGC was 2.63 episodes/wk ($n=22$). By month 3, the mean frequency decreased to 1.93 episodes/wk ($n=20$), by month 6, it was 1.9

episodes/wk ($n=12$), and remained at ~2 episodes/wk from months 9 to 12.

Conclusions: These results indicate a pattern of steady and sustained decrease over time in OGC episodes after PTC-AADC gene therapy. Reduced OGC has the potential to improve quality of life for patients with AADC deficiency and their caregivers by decreasing clinical burden.

P 110

Effect of cannabidiol (CBD) as adjunctive therapy on seizure frequency and seizure-free intervals in patients with seizures associated with Tuberöse Sclerosis: Post-hoc analysis of phase III trial GWPCARE6

F. J. O'Callaghan¹, E. M. Bebin², S. P. Sparagana³, F. E. Jansen⁴, A. Schreiber⁵, F. Sahebkar⁶, E. Thiele⁷

¹UCL Institute of Child Health, London, Vereinigtes Königreich; ²University of Alabama School of Medicine, Birmingham, AL, USA; ³Scottish Rite for Children and the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; ⁴Brain Center University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ⁵GW Research Ltd., Cambridge, UK; ⁶Greenwich Biosciences, Inc., Carlsbad, CA, USA; ⁷Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Introduction: The effectiveness of CBD as the standard therapy for seizures associated with tuberous sclerosis (TSC) has been demonstrated with an acceptable safety profile in a randomized, placebo-controlled phase III study (GWPCARE6; NCT02544763). In this post-hoc analysis, the decrease in seizure frequency was evaluated and the proportion of TSC patients taking CBD or placebo who continuously reached all threshold values for the responder rate and the longest seizure-free intervals was determined.

Material/method: The patients received a highly purified plant-based CBD drug (Epidyolex[®], 100 mg/ml oral solution) at a dose of 25 mg/kg/day (CBD25) or 50 mg/kg/day or an equivalent for 16 weeks Placebo. The effectiveness of CBD25 ($n=75$) compared to placebo ($n=76$) was assessed using the percentage decrease in TSC-related seizure frequency from baseline and the longest seizure-free intervals. As part of the statistical analysis, the treatment ratios and the associated 95 % confidence intervals and *p*-values were calculated.

Results: In the four-week baseline period, the median (Q1, Q3) TSC-related seizure frequency was 56 (21, 101) on CBD25 and 54 (26, 102) on placebo; the mean (standard deviation [SD]) longest seizure-free interval was 3 (3) days for CBD25 and 2 (2) days for placebo. CBD caused a significantly greater decrease in TSC-related seizures compared to placebo (treatment ratio [95 % CI] 0.699 [0.567, 0.861]; $p=0.0009$). Responder rates with a decrease of $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ and $\geq 75\%$: 68 %, 44 % and 19 % under CBD25; 43 %, 22 % and 0 % on placebo. Average (SD) longest seizure-free interval: 11 (17) days for CBD25 or 6 (6) days for placebo. Seizure-free intervals of 7, 14, 21 and 28 days under CBD25 compared to placebo: 45 % vs. 33 %, 24 % vs. 14 %, 12 % vs. 0 % and 8 % vs. 0 %. AE incidence: 93 % with CBD25 or 95 % with placebo; Eight patients (11 %) on CBD25 and 2 patients (3 %) on placebo discontinued treatment because of an AE. Most common AEs: diarrhea and loss of appetite (more often with CBD than with placebo). Elevated ALT/AST ($> 3 \times$ ULN) occurred in 9 (12 %) patients on CBD25 and in no patients on placebo; 78 % were taking concomitant valproate.

Discussion: CBD was superior to placebo, decreased the frequency of seizures, and caused longer seizure-free intervals in patients with TSC-related seizures.

Funding: GW Research Ltd.

P 111

Pharmakokinetische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Cannabidiol (CBD) und Everolimus in einer Phase-I-Studie mit gesunden Freiwilligen

L. Wray¹, J. Berwaerts², D. Critchley¹, K. Hyland¹, B. Tayo¹¹ GW Research Ltd., Cambridge, Vereinigtes Königreich; ²Greenwich Biosciences, Inc., Carlsbad, CA, Vereinigte Staaten

Einleitung: Frühere Fallberichte und retrospektive Studien weisen auf eine erhöhte Konzentration der mTORC1-Inhibitoren (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1) im Blut bei gleichzeitiger Verabreichung mit CBD hin. In dieser offenen Phase-I-Studie mit fester Abfolge wurde die Wirkung von CBD-Mehrfachdosen auf die pharmakokinetischen Parameter (PK-Parameter) einer Everolimus-Einzeldosis bei gesunden Freiwilligen untersucht.

Material/Methode: Tag 1: Die Teilnehmer erhielten 5 mg Everolimus (orale Tablette). Tag 2–8: Auswaschzeitraum. Tag 9–17: Die Teilnehmer erhielten 12,5 mg/kg BID eines hochgereinigten CBD-Arzneimittels (Epidyolex[®], 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen) auf pflanzlicher Basis. Tag 13: Die Teilnehmer erhielten 5 mg Everolimus gleichzeitig mit ihrer CBD-Morgendosis. Tag 18: Die Teilnehmer erhielten ihre letzte CBD-Morgendosis. Die PK-Parameter von Everolimus (maximale Konzentration [C_{max}]; Fläche unter der Kurve von der Verabreichung bis zur letzten Beobachtung [AUC_{0-last}] und bis unendlich [$AUC_{0-∞}$]; Zeit bis zur maximalen Konzentration [t_{max}] und terminale Halbwertszeit [$t_{1/2}$]) sowie die Sicherheitsparameter der Teilnehmer wurden fortlaufend beurteilt.

Ergebnisse: 15 männliche Teilnehmer mit einem mittleren Alter (Altersbereich) von 28 (20–45) Jahren haben die Studie abgeschlossen. Die Konzentration von Everolimus war bei gleichzeitiger Verabreichung mit CBD im Vergleich zu Everolimus allein erhöht. Das Verhältnis des geometrischen Mittels unter Prüfbedingungen im Vergleich zu Bezugsbedingungen für C_{max} 2,5 (90 % KI 2,1–2,9), AUC_{0-last} 2,6 (90 % KI 2,2–2,9) und $AUC_{0-∞}$ 2,5 (90 % KI 2,2–2,8) war vergleichbar. Nach gleichzeitiger Verabreichung mit CBD im Vergleich zu Everolimus allein wurden geringfügige Veränderungen bei t_{max} und $t_{1/2}$ beobachtet: mediane Differenz bei t_{max} 0,8 (90–% KI 0,00–1,5); Mittelwert von $t_{1/2}$ (Standardabweichung) 33,2 (\pm 4,2) Stunden im Vergleich zu 40,0 (\pm 5,1) Stunden. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 10 Teilnehmern (63 %) berichtet. Alle UE waren nur leicht ausgeprägt und bildeten sich spontan zurück.

Diskussion: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass CBD die Resorption von Everolimus, bei Verabreichung als orale Tablettenformulierung erhöht, ohne erkennbaren Einfluss auf die systemische Clearance. Bei gleichzeitiger oraler Gabe von CBD sind daher Anpassungen der Everolimus-Dosis zu erwägen.

Finanzierung: GW Research Ltd.

P 112

Nicht-anfallsbezogene Vorteile von Cannabidiol (CBD) bei Patienten mit Dravet- oder Lennox-Gastaut-Syndrom: Eine qualitative Studie

L. Moore-Ramdin¹, S. Bowditch¹, H. Skrobanski², J. Marshall¹¹ GW Pharma Ltd, London, Vereinigtes Königreich; ²Acaster Lloyd Consulting Ltd, London, Vereinigtes Königreich

Einleitung: Ziel dieser qualitativen Studie war die Erweiterung der Kenntnisse zum Einfluss von CBD auf nicht-anfallsbezogene Ergebnisse (z. B. Verhalten, kognitive Fähigkeiten, Stimmung und gesundheitsbezogene Lebensqualität [HRQoL]) bei Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und deren Betreuungspersonen.

Material/Methode: In Großbritannien/Nordirland, den USA und Deutschland wurden Betreuungspersonen ($n=21$) von Patienten mit DS ($n=14$) bzw. LGS ($n=7$) rekrutiert, die ≥ 6 Monate mit einem hochgereinigten

CBD-Arzneimittel (Epidyolex[®]; 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen) auf pflanzlicher Basis behandelt wurden. Den Teilnehmern wurde ein Fragebogen zu Hintergrundinformationen gesendet. In Telefongesprächen wurden die Symptome und die Auswirkungen des DS und des LGS sowie die nicht-anfallsbezogenen Wirkungen von CBD besprochen. Die Daten wurden in einer thematischen Analyse untersucht.

Ergebnisse: Die aktuellen Symptome umfassten häufige Anfälle, kognitive Beeinträchtigungen, Kommunikationsschwierigkeiten, eingeschränkte Mobilität, Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen und Appetitverlust. Alle Patienten waren auf Betreuung rund um die Uhr angewiesen, und die Mehrheit ($n=19$) benötigte Unterstützung bei der Selbstversorgung. Die Betreuungspersonen berichteten, dass die Symptome der Kinder sich auf deren Gesamt-HRQoL auswirkten.

Die meisten Betreuungspersonen ($n=19$) berichteten positive Auswirkungen von CBD auf die HRQoL in Form von Verbesserungen bei Aufmerksamkeit, Stimmung, Sprache, Sozialkompetenzen, Mobilität, Verhalten, Appetit, schulischer Mitarbeit und Merkvermögen. Auch ein Rückgang der Häufigkeit/des Schweregrads der Anfälle wurde berichtet ($n=16$), so dass die Betreuungspersonen mit größerer Zuversicht die Freizeit gestalten und Kontakte knüpfen konnten und auch mehr Zeit für sich selbst hatten. Einige wenige Betreuungspersonen ($n=4$) berichteten keine oder nur kurzfristige positiven Auswirkungen. Einige Betreuungspersonen ($n=10$) berichteten unerwünschte Ereignisse von CBD, u. a. weichen Stuhl, Diarrhoe, Somnolenz, Verschlechterung der Verhaltensauffälligkeiten, Appetitverlust und Brennen im Hals.

Diskussion: Neben dem Rückgang der Anfallshäufigkeit bietet CBD möglicherweise eine Reihe nicht-anfallsbezogener positiver Auswirkungen, die einer näheren Untersuchung bedürfen. Es sind quantitative Studien mit größerem Stichprobenumfang erforderlich.

Finanzierung: GW Research Ltd.

P 113

Safety of Adjunctive Cenobamate in Adults With Uncontrolled Focal Seizures: Time to Onset, Duration, and Severity of AEs

B. J. Steinhoff¹, E. Ben-Menachem², C. Brandt³, I. Garcia Morales⁴, W. E. Rosenfeld⁵, M. Noack-Rink⁶, E. Santamarina⁷, J. M. Serratosa⁸¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Germany; ²University of Gothenburg, Institute of Neuroscience and Physiology, Gothenburg, Schweden; ³Epilepsiezentrum Bethel, Krankenhaus Mara, Bielefeld, Germany; ⁴Hospital Ruber Internacional, Madrid, Germany; ⁵Comprehensive Epilepsy Care Center for Children and Adults, St. Louis, MO, USA; ⁶Angeli ni Pharma Deutschland GmbH, München, Germany; ⁷Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁸Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

Purpose: Cenobamate is a new antiseizure medication (ASM) approved in the US for uncontrolled focal seizures in adults and in the EU as adjunctive treatment of uncontrolled focal seizure in adults after failure of at least 2 ASMs. Two international, double-blind, placebo-controlled trials with open-label extensions (OLEs; C013/C017) and a large international open-label safety study (C021) demonstrated efficacy and safety. Here we characterize the most common adverse events (AEs) in these studies.

Method: Adults with uncontrolled focal seizures taking 1–3 concomitant ASMs were enrolled (C013/C017/C021). Concomitant ASM changes: not allowed during double-blind; allowed during OLEs (C013/C017) and C021 (patients taking phenobarbital/phenytoin only after titration). C021 titration started lower (12.5 mg/day) and up-titrated slower (to 200 mg/day over 12 weeks) than C013/C017 double-blind 6-week titration (C013: 50 mg/day initial dose, increased 50 mg/week every 2 weeks to 200 mg/day target dose; Amended C017: 50 mg/day initial dose, increased 50 mg/week until target dose of 100 or 200 mg/day; patients randomly assigned to 400 mg/day up-titrated by 100 mg/day per week after the 200 mg/day dose) or OLEs (C013 4-week/C017 2-week titration). Time of first onset (pooled C013/C017 double-blind and OLEs; C021), AE duration (pooled C013/C017 double-blind), and severity (pooled C013/C017 double-blind; C021 first 18 weeks) of somnolence, dizziness, and fatigue were examined.

Results: First onset of the most common AEs emerged throughout the double-blind and OLE, mostly during titration. In C021 the peak occurred when dosing reached ≥ 50 mg/day. Median duration in days (double-blind, all occurrences) was: somnolence 32 cenobamate versus 22 placebo, dizziness 11 cenobamate versus 8 placebo, and fatigue 34 cenobamate versus 20.5 placebo. AEs in the double-blind were primarily mild or moderate, with few severe AEs. In C021, more patients reported mild AEs and fewer reported moderate and severe AEs.

Conclusion: Onset of the most common AEs occurred primarily during titration; AEs were generally self-limited in duration and mainly mild or moderate. Slower titration reduced the severity of AEs.

Studies sponsored by SK Life Science; analyses supported by Arvelle Therapeutics.

P 114

Cenobamate as Adjunctive Therapy in Adults With Uncontrolled Focal Seizures: Time to Onset of Efficacy During Titration

B. J. Steinhoff¹, E. Ben-Menachem², C. Brandt³, I. Garcia Morales⁴, W. E. Rosenfeld⁵, M. Noack-Rink⁶, E. Santamarina⁷, J. M. Serratos⁸

¹Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Germany; ²University of Gothenburg, Institute of Neuroscience and Physiology, Gothenburg, Schweden; ³Epilepsiezentrum Bethel, Krankenhaus Mara, Bielefeld, Germany; ⁴Hospital Ruber Internacional, Madrid, Germany; ⁵Comprehensive Epilepsy Care Center for Children and Adults, St. Louis, MO, USA; ⁶Angeli-Pharma Deutschland GmbH, München, Germany; ⁷Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁸Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

Purpose: Cenobamate is a new antiseizure medication (ASM) approved in the US for uncontrolled focal seizures in adults and in the EU as adjunctive treatment of uncontrolled focal seizure in adults after failure of at least 2 ASMs. Two international, double-blind, placebo-controlled trials (C013/C017) demonstrated cenobamate efficacy and safety. Here we report time to onset of efficacy during titration of cenobamate in these studies.

Method: Adults with uncontrolled focal seizures and taking 1–3 concomitant ASMs were enrolled in Studies C013/C017. Concomitant ASM changes were not allowed during the double-blind period. Time to onset of cenobamate efficacy was evaluated during the 6-week cenobamate titration (C013: 50 mg/day initial dose, increased 50 mg/week every 2 weeks to the 200 mg/day target dose. Amended C017: 50 mg/day initial dose, increased 50 mg/week until target dose of 100 or 200 mg/day; patients randomly assigned to 400 mg/day were up-titrated by 100 mg/day per week after the 200 mg/day dose). Post-hoc analysis of efficacy examined the percent reduction in seizure frequency from baseline to each week during titration using a Wilcoxon rank-sum test (C013) or an ANCOVA model fit to ranked values of baseline seizure rate and treatment group (C017).

Results: Patients receiving cenobamate had significant reductions in median percent seizure frequency versus placebo starting from the first 1–2 weeks of cenobamate titration at the initial dose of 50 mg/day (C013: –26.7 % cenobamate vs –15.1 % placebo, $P < 0.05$; C017: –36.4 % cenobamate vs –20.0 % placebo, $P < 0.05$). Sustained significant decreases in seizure frequency versus placebo were seen throughout the 6-week titration in both studies, reaching –39.5 % versus –12.8 % at week 6 in C013. Median reduction in seizure frequency was progressively higher with cenobamate doses of 100 (–39.0 %), 200 (–52.2 %), and 400 mg/day (–55.5 %) versus –12.5 % at week 6 in C017.

Conclusion: Onset of cenobamate efficacy in significantly reducing seizure frequency occurs early and at lower doses than the target dose for maintenance therapy; efficacy improves at higher doses.

Studies sponsored by SK Life Science; analyses supported by Arvelle Therapeutics.

Autorenverzeichnis

- A**
- Abicht, A P 80
 Abou Jamra, R P 39, P 44
 Ahmadi, S P 45
 Alber, M FV 17
 Allgäuer, A.-L P 26
 Alonso, A FV 23
 Altenmüller, D.-M P 52, P 61, P 62
 Atalay, D. A. FV 13, P 12, P 75, P 77
- B**
- Badenius, C P 99
 Bahna, M FV 14
 Baldeweg, T P 58
 Bast, T FV 10
 Bauer, T FV 21, P 08, P 10, P 106, P 107, P 12, P 58
 Baum, P P 54
 Baumgartner, T FV 21, P 03, P 06, P 08, P 106, P 22, P 33, P 58
 Bayraktar, E P 35
 Bearden, C. E. FV 18
 Bebin, E. M. P 110
 Bechtel, N P 72
 Becker, A. J. FV 14, P 04, P 08, P 107, P 12, P 33, P 34, P 45, P 46, P 47, P 48, P 58
 Becker, L.-L P 76
 Bednarek, N P 44
 Beer, D P 24
 Belke, M P 09
 Ben-Menachem, E P 113, P 114
 Bengner, T P 87
 Berger, J P 64
 Bernhardt, F P 40
 Berning, S FV 23
 Bertsche, A P 73
 Berwaerts, J P 111
 Beysen, D FV 01
 Bien, C. G. P 01, P 103, P 108, P 63
 Birkenheier, J P 04
 Bitzer, F FV 21, P 03, P 106, P 11
 Blümcke, I P 41
 Boor, R P 68
 Borger, V FV 14, FV 21, P 04, P 06, P 106, P 33, P 48
 Boßelmann, C P 98
 Bowditch, S P 112
 Brandner, S P 25, P 41
 Brandt, A FV 12, P 52
 Brandt, C P 108, P 113, P 114
 Braun, C FV 16
 Bredt, S P 78
 Breuer, S FV 18
 Brockmann, K FV 10
 Brückner, K P 59, P 60, P 83, P 99
 Brückner, S P 88
 Brueckner, K P 66
 Bruges, M P 107, P 12, P 58
 Bruno, E P 19
 Buchert, R P 44
 Buchfelder, M P 25, P 41
- Bührer, C** P 79
Burghaus, L P 19
Burglen, L P 44
Burkart, M.-E. P 49
- C**
- Çalışkan, G P 41
 Canbay, D FV 09
 Cases-Cunillera, S P 47, P 48
 Castillo-Rodríguez, M P 62
 Charisius, M P 73
 Charlotte, T P 72
 Chien, Y.-H P 109
 Claßen, J FV 19, FV 24
 Coenen, V. A. P 90
 Conradi, N P 66
 Consortium, F FV 02
 Cooper, E P 32
 Coras, R P 25, P 41
 Critchley, D P 111
 Cross, H. P 58
- D**
- Daly, M FV 02
 Dambrova, M FV 03
 Dargviniene, J P 42
 David, B FV 21, P 04, P 06, P 11, P 12
 Dehnicke, C P 31
 Demerath, T P 61, P 84
 Diers, K P 08, P 107
 Dietel, T FV 01
 Dietrich, D P 45, P 48
 Dietz, M P 87
 Doerfler, A P 26
 Dogan Onugoren, M P 26
 Doostkam, S P 61
 Dorfer, C P 23, P 24
 Döring, J. H. FV 06, FV 07, FV 08, FV 10
 Drexler, R FV 11, P 29
 Dührsen, L. FV 11, P 29
- E**
- Eck, K P 16
 Eckenweiler, M P 78
 Ecker, C FV 18
 Eckhardt, A FV 11
 Ehrle, A. L. P 62
 Eilers, J P 49
 Elakkary, S P 108
 Elger, C. E. FV 13, FV 21, P 04, P 06, P 08, P 10, P 107, P 12, P 58, P 77
 Elshahabi, A FV 16
 Enders, S P 12, P 58
 Erhardt, L FV 10
 Ermis, U P 55
 Ernst, L P 08
 Essler, M P 106, P 11
 Ethofer, S FV 17, P 27
 Ewert, F. P 81
- F**
- Fausser, S P 01
 Fazeli, W FV 10
 Fink, G P 19
 Fischbach, L FV 21, P 107
 Fischer, F P 43
 Focke, N. K. FV 16, P 07, P 104, P 17, P 30
 Freiman, T. M. P 05
 Frey, K P 20
 Freyberg, M P 46
 Friedo, A.-L P 15
 Fritzsche, K P 88
 Froukh, T P 44
 Fruh, C. F. B. FV 07
 Fuest, S P 05, P 40, P 65
 Fuhrer, H. FV 23
- G**
- Gaballa, A P 103
 Gag, K P 101, P 97
 Galiano, M P 81
 Galvis Montes, D. S. P 34, P 46
 Garbade, S. F. FV 07
 Garcia Morales, I P 113, P 114
 Gärtner, F P 106, P 11
 Gaubatz, J P 03
 Gawlitza, A FV 23
 Gburek-Augustat, J P 39
 Gebhardt, B P 80
 Gehlich, K. H. P 104
 Gläser, D P 36
 Goldhahn, K P 74
 Gollwitzer, S P 26, P 89, P 96
 Gorbachuk, M P 27
 Gorny, I P 40, P 65
 Graham, M. E. P 45
 Grau, F P 04
 Greshake, B P 15
 Grewe, P P 63
 Grimm, F P 27
 Groppa, S P 91, P 92
 Grözinger, M P 93
 Gubarev, W FV 23
 Günther, A FV 23
 Gupta, J. P 51
- H**
- Haack, T. B. P 44
 Haars, S P 54
 Habermehl, L P 02, P 102, P 65, P 66
 Hagel, Y P 80
 Hagemann, A P 103
 Hahn, P P 72
 Hahn, W P 102
 Hamacher, M P 20, P 21
 Hamann, L P 101, P 97
 Hamed, M FV 14
 Hamel, W P 94
 Hamer, H. M. P 20, P 25, P 26, P 41, P 89, P 96

Hangel, G P 23
Hannich, M.J. P 101, P 97
Harding, L P 83
Harms, A FV 21, P 08
Harter, P FV 20
Hattingen, E FV 18, FV 20, P 04, P 09
Hau, E FV 05
Hebel, J.M. FV 15
Heckelmann, J P 55, P 56
Heckmann, M FV 24
Hedrich, U.B.S. P 32, P 35, P 98
Heers, M P 52, P 61, P 62
Heerwig, C P 59
Heide, E.-C P 07, P 30
Heiland, D FV 11
Helbig, I P 98
Helfrich, R FV 17
Helmstaedter, C P 06, P 08, P 28
Hendriks, M P 63
Herrmann, E FV 18
Hertzberg, C P 74
Herzer, A P 94
Herzig-Nichtweiß, J FV 23
Heyer, C P 72
Heyne, H FV 02
Hikel, C FV 01
Hilbt, S P 100
Hirsch, M P 62, P 66, P 90, P 92
Hochbaum, M P 20
Hoffmann, G.F. FV 07, FV 08, FV 10, P 44
Hoffmann, K.-T FV 19
Hofmann-Peters, A P 71
Hohmann, L P 64
Holtkamp, M FV 23, P 31, P 64, P 87
Honegger, J FV 17, P 27
Honrath, P P 55
Hoppe, C P 10, P 28, P 58
House, P.M. P 94
Hummel, C.A. P 33
Huttner, H P 96
Hwu, P.W.-L P 109
Hyland, K. P 111

I

Ilic, I FV 14
Intravooth, T. FV 22, P 13, P 18, P 51, P 95

J

Jacobs, J P 82
Jansen, F.E. FV 09, P 110
Jansen, M P 60
Janzarik, W.G. FV 10, P 78
Jensen, B P 71
Jeschke, S P 73
Jeub, M P 58
Johannesen, K.M. FV 01
Jung-Klawitter, S P 44
Jurcoane, A. FV 18

K

Kaindl, A.M. FV 04, FV 13, P 12, P 74, P 75, P 76, P 77, P 79
Kaller, C P 61
Kalscheuer, V.M. FV 06

Kälviäinen, R FV 02
Kamalizade, D P 33, P 46
Kamawal, A P 70, P 81
Kantzeli, A P 01
Karge, R P 43
Kassoum, A P 13
Kastell, S.-U P 64
Kaufmann, E P 92
Kegele, J FV 17, P 92
Keil, V P 12, P 58
Kerling, F P 16
Kienitz, R P 57
Kinfe, T P 25
Kirscht, A P 05, P 09
Kiwit, U P 71
Klabunde-Cherwon, A FV 10
Kleiser, B.A. P 26
Klotz, K.A. FV 09, P 78, P 82, P 84
Kluger, G FV 10, P 67
Knake, S P 02, P 05, P 09, P 102, P 20, P 21, P 37, P 40, P 65, P 66, P 92
Knierim, E P 74, P 75
Kobow, K P 41
Koch, H P 43
Koeppen, J.A. P 94
Kohle, F FV 23, P 19
Kölker, S FV 07, FV 10, P 44
Kotikalapudi, R FV 16
Kovac, S P 20, P 21
Kraeling, G P 66
Krahn, A.B. P 104
Krämer, K P 14
Krause, K P 65, P 66
Kravalis, K P 62
Krey, I FV 01, FV 06
Kreye, J FV 04
Kristensen, A P 109
Kubica, M P 40
Kuckertz, S.L. P 42
Kuhlenbäumer, G P 42
Kuhn, M P 36
Kuramatsu, J P 96
Kurlemann, G FV 01
Kurzke, J P 49
Kushan, L. FV 18

L

Laakmann, J.-D P 40
Lakghomi, A P 04
Lang, J.D. P 26, P 89, P 96
Lange, S P 73
Langenbruch, L P 20, P 21
Langenhan, T FV 24
Lanz, M FV 15, P 99
Larupa Santos, J FV 10
Lauxmann, S FV 17, P 35
Le Van Quyen, M FV 15
Lee, N.-C P 109, P 44
Lemke, J.R. FV 01, FV 06
Lerche, H FV 16, FV 17, P 32, P 35, P 98
Leyer, A.-C P 21
Leyboldt, F P 42
Li Hegner, Y FV 16

Limmroth, V P 19
Lin, A FV 18
Linka, L P 65, P 66, P 02
Lippmann, K P 49
Liu, Y P 35
Loayza-Puch, F P 44
Lochner, P FV 23
Loose, M FV 16
Lorenzi, I P 94
Losch, F P 14
Lücke, T P 100, P 72
Lutz, M. P 88

M

Machetanz, K FV 17, P 27
Madlener, M P 19
Makridis, K.L. FV 13, P 77
Malina, T FV 15
Malter, M FV 23, P 19
Mammadova, D P 70, P 81
Mann, C FV 20, P 21
Mann, L FV 20
Marbacher, M FV 05
Margraf, N.G. P 42
Markett, S P 10
Marquetand, J FV 16
Marroquin, N P 109
Marshall, J P 112
Martin, P P 18
Martínez-Lizana, E FV 12, P 52, P 62
Maslarova, A P 25, P 41
McCoy, J P 21
Meencke, H.-J P 31
Melms, L P 66
Melzer, N P 33
Menzler, K P 05, P 102, P 20, P 40, P 65, P 66
Merkenschlager, A FV 08, P 39
Merz, C P 80
Metternich, B P 61, P 62, P 86
Meyer, T P 55
Michaelis, R P 85
Mighali, M P 95
Miron, G P 31
Möller, H P 59
Möller, L P 40, P 65
Moore-Ramdin, L P 112
Moritz, E P 18
Mormann, F FV 14
Mrestani, A FV 24
Mross, P.M. P 40, P 65, P 66
Mücke, F.J. P 63
Müffelmann, B P 103
Muhle, H FV 01, FV 10
Müller, A FV 23
Müller, C.J. P 05, P 65, P 66
Müller, C P 78
Müller, P P 32, P 98
Müller, Ph P 47, P 48
Möller, R.S. FV 01, FV 08, FV 10

N

Nakielski, S P 38
Naros, G FV 17, P 27
Neininger, M P 73

Abstracts

Neuhaus, E FV 18, P 03, P 09, P 105
 Niedernhöfer, P P 94
 Nikolaus, M P 75
 Noack-Rink, M P 113, P 114
 Noda, A. H. P 21
 Nordsiek, J. P 04

O

O'Callaghan, F. J. P 110
 Odenthal, A P 04
 Oehl-Jaschkowitz, B P 44
 Olaciregui Dague, K P 22
 Onken, J P 31
 Ortfeld, S P 68
 Osinski, D P 81
 Ottenotbrock, H. P 108

P

Panzer, A P 74
 Papadopoulou, G P 62
 Park, J P 44
 Parthasarathy, S P 98
 Pataraiia, E P 23, P 24
 Paul, M. M. FV 24
 Pauschek, J P 73
 Pelz, J FV 23
 Pendziewiat, M FV 10
 Peper, M P 85
 Petersen, M FV 23
 Pfeifer, N P 98
 Pfister, E FV 05
 Pitsch, J P 33, P 34, P 45, P 46, P 47, P 48
 Platzer, K FV 10, P 44
 Polomac, N FV 18
 Polster, T P 71
 Potratz, C P 79
 Potschka, H FV 03
 Potthoff, A.-L FV 14
 Prager, C FV 13, P 74, P 75, P 76, P 77, P 79
 Prillwitz, C P 10, P 12
 Prüß, H FV 04
 Pujar, S. P 58

Q

Qebibo, L P 44
 Quatraccioni, A. P 45, P 48

R

Rácz, A FV 21, P 03, P 06, P 08, P 106, P 22, P 58
 Radbruch, A FV 21, P 04, P 06, P 08, P 107, P 12, P 58
 Radermacher, M P 92
 Rampf, S P 25, P 26
 Rauf, E. H. U. P 17
 Rauh, R P 86
 Rave, F P 99
 Reese, J.-P P 20
 Reindl, C P 26, P 89, P 96
 Reiter, J FV 21, P 12
 Reuter, M P 06, P 08, P 107

Ricklefs, F. L. FV 11, P 29
 Ries, M FV 07, FV 08
 Robens, B. K. P 45
 Rohrer, Y P 61
 Rona, S FV 17, P 27
 Rösch, J P 25, P 26
 Rosenfeld, W. E. P 113, P 114
 Rosenow, F FV 18, FV 20, P 05, P 09, P 105, P 20, P 21, P 57, P 66
 Rössler, K P 23, P 24, P 26
 Rossler, L P 100
 Rüber, T FV 18, FV 21, P 03, P 04, P 06, P 08, P 10, P 106, P 107, P 11, P 12, P 33, P 58
 Rügger, A FV 05
 Rumpf, J.-J. P 54

S

Sadak, U P 55
 Saffari, A FV 06, FV 10
 Sahebkar, F P 110
 Salar, S P 41
 Salih, F FV 23
 Salomoni, P P 48
 San Antonio-Arce, V FV 09, P 52, P 84
 Sanchez-Albisua, I FV 05
 Santamarina, E P 113, P 114
 Saur, D FV 19
 Sauvigny, T FV 11, P 29
 Schaper, M P 94
 Schidlowski, M FV 21, P 11
 Schilling, T P 109
 Schmitz, B P 14
 Schmitz, M FV 21, P 04, P 11
 Schneider, M FV 14
 Schnellbacher, G P 93
 Schoch, S P 33, P 34, P 45, P 47, P 48
 Schoch McGovern, S P 46
 Schoenfeldt, R P 02
 Schönberger, J FV 09, P 82
 Schöne, C P 85
 Schönenberger, S FV 23
 Schönhoff, K FV 03
 Schramm, J P 10
 Schreiber, A P 110
 Schröter, J FV 08, FV 10, P 44
 Schröter, S P 41
 Schubert-Bast, S P 21
 Schuch, F FV 21, P 06
 Schuler, M P 95
 Schüller, U FV 11
 Schulte, F FV 21, P 106, P 11
 Schulz, J P 20, P 21
 Schulze, M P 05
 Schulze-Bonhage, A FV 12, P 52, P 61, P 62, P 84, P 86, P 90, P 91, P 92
 Schumacher, K P 61
 Schütz, E P 61, P 62
 Schwab, S P 96
 Schwartzenburg P 32
 Takacs, D P 26, P 41, P 89
 Schwarz, M P 26
 Seifert, F P 113, P 114
 Serratos, J. M. P 53, P 69
 Shevchenko, O P 104
 Sieke, A P 104

Simon, O P 40
 Singer, W P 57
 Sivalingam, S P 48
 Skrobanski, H P 112
 Soler Wenglein, J P 67
 Sonnek, B FV 06
 Sonnenberg, L P 98
 Sparagana, S. P. P 110
 Sprügel, M P 96
 Staack, A. M. P 51
 Steidl, E FV 18
 Steidl, J P 96
 Steinbach, J P 105
 Steinhoff, B. J. FV 22, P 113, P 114, P 13, P 18, P 51, P 95
 Steinlin, M FV 05
 Stephan, C FV 19
 Stier, C FV 16
 Stockert, A FV 19
 Stodieck, S. R. G. FV 15, P 59, P 60, P 66, P 83, P 94, P 99
 Stoegmann, E P 38
 Stoegmann, S P 38
 Strauch, D P 82
 Stritzelberger, J P 26, P 96
 Strzelczyk, A FV 20, P 05, P 09, P 105, P 20, P 21, P 57
 Study Group, P FV 10
 Surges, R FV 14, FV 21, P 03, P 04, P 06, P 08, P 10, P 106, P 107, P 11, P 12, P 22, P 33, P 34, P 45, P 46, P 47, P 48, P 58 P 66
 Süß, A P 101, P 97
 Süße, M FV 01, FV 06, FV 07, FV 08, FV 10, P 44
 Syrbe, S. FV 10, P 44

T

Tai, C.-H P 109
 Tatagiba, M FV 17, P 27
 Taube, J FV 21
 Tayo, B P 111
 Theel, E P 42
 Thiele, E P 110
 Thiels, C P 100
 Thomale, U P 77
 Thorbecke, R P 103
 Tietze, A P 12
 Timpke, K P 56
 Tolle, C P 62
 Tomschik, M P 23
 Trattig, S P 23
 Trautmann, S P 83
 Triller, S P 77
 Trivonova, K P 85
 Trollmann, R P 70, P 81
 Tsalouchidou, P.-E P 05, P 102, P 21, P 40
 Tseng, S.-H. P 109

U

Urbach, H. P 61, P 84

V

Vajdi, A FV 18
Van Alphen, N P 21
Van Baalen, A P 67
Van de Velden, D P 07, P 30
Van Loo, K. M. J. P 33, P 34, P 46, P 47, P 48
Van Waardenberg, A P 33, P 34, P 46
Vasileiou, G P 70
Vatter, H FV 14, FV 21, P 04, P 06, P 106, P 47, P 48
Vera, J P 49
Vlaho, S P 53, P 69
Voges, B P 94
Voigt, A P 43
Von Brauchitsch, S P 105
Von Podewils, F P 101, P 20, P 21, P 97
Von Rüden, E.-L FV 03
Von Rümker, J P 17
Von Spiczak, S FV 01
Von Wrede, R FV 21, P 03, P 06, P 08, P 106, P 22, P 33, P 58
Vonck, K P 92
Vorderwülbecke, B FV 23
Voss, M P 105
Vychopen, M. P 04

W

Waardenberg, A. J. P 45
Wagner, K P 61, P 62, P 84
Wais, J P 23
Walger, L FV 21, P 04, P 06
Walther, K P 26, P 89
Wang, A P 109
Wang, J P 109
Wawrzyniak, M FV 19, P 54
Weber, B FV 21, P 03, P 08, P 10, P 107, P 12, P 58
Weber, Y P 43, P 55, P 56
Weber-Gomez, I P 89
Weil, J. C. P 02
Weißinger, F P 14
Welte, T. M. P 26, P 89, P 96
Wendling, A.-S P 13
Wendtland, F P 66
Wenzel, M P 36
Weschke, B P 79
Westphal, M FV 11, P 29, P 94
Wichert, J P 09
Wienhues, T P 17
Wilken, T P 24
Wille, P FV 06
Willems, L. M. P 20
Winder, K P 26
Winter, D P 45
Winter, F P 23, P 24
Winter, Y P 91, P 92
Winterholler, M P 16
Witt, J.-A P 06, P 08
Wittstock, M FV 23
Wolking, S P 43, P 55, P 56
Wollmann, K FV 11
Wörmann, F. G. P 01
Wray, L P 111
Wright, S FV 04
Wuttke, T. V. FV 17, P 27, P 35

Z

Zahnert, F P 37, P 40, P 66
Zhao, Y P 25
Zöllner, J. P. P 05, P 09, P 20, P 21
Zvejniece, L FV 03