

Kinder- und Jugendmedizin

Was bei der pädiatrischen multiplen Sklerose zu beachten ist

Stina Schiller, Wiebke Stark, Jutta Gärtner, Göttingen

Die Multiple Sklerose gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenenalters. Bis zu 5 % der Patienten erkranken jedoch bereits vor ihrem 16. Lebensjahr. Ätiologie und Pathogenese entsprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit der adulten Form, dennoch stellt die pädiatrische MS aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns für Patienten, Angehörige und Ärzte eine Herausforderung dar.

Die Multiple Sklerose (MS) gilt als die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Weltweit sind über 2,3 Millionen Menschen von MS betroffen, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit starke geografische Abhängigkeiten zeigt [1]. Europa gilt mit $\geq 30/100.000$ Fällen als Region mit hoher Prävalenz [2]. Erste Symptome der MS treten oftmals zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Aber auch wenn der Erkrankungsbeginn damit meist im jungen Erwachsenenalter liegt, kann sich eine MS bereits vor dem vollendeten 16. Lebensjahr manifestieren (pädiatrische MS).

Besonderheiten der pädiatrischen MS

In Deutschland liegt die geschätzte Inzidenz einer pädiatrischen MS bei 0,64/100.000 Personenjahren. Ein erster Erkrankungsschub vor dem zehnten Lebensjahr ist mit einer Inzidenz von 0,09/100.000 sehr selten [3]. Charakteristisch für die pädiatrische MS ist der fast ausschließlich auftretende schubhaft remittierende Verlauf. Im Vergleich zur adulten MS weist die pädiatrische Form eine höhere Schubrate mit meist schnellerer und oft kompletter Remission auf. Entsprechend kommt es zu einer langsameren Krankheitsprogression. Dennoch entwickeln pädiatrische MS-Patienten aufgrund ihres sehr jungen Alters bei der Erstmanifestation in einem frühen Lebensalter signifikante Behinderungen [4]. Darüber hinaus kann es auch zu kognitiven Einschränkungen kommen. Zukunftssorgen, Schulausfälle während eines Schubes und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen können weitreichende psychosoziale Probleme verursachen. Die Diagnose einer pädiatrischen MS sollte daher frühestmöglich gestellt und bestmöglich multidisziplinär behandelt werden.

Klinik

Erstmanifestation

Die Gruppe der erworbenen demyelinisierenden Syndrome (acquired demyelinating syndromes, ADS) umfasst eine Reihe akut entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen des ZNS.

Demyelinisierungen können dabei an einer einzelnen Stelle (monofokal) oder an unterschiedlichen Stellen, beispielsweise im Gehirn, Rückenmark oder Sehnerv, auftreten (polyfokal). Ein erstes demyelinisierendes Ereignis, das die Diagnosekriterien für eine MS (noch) nicht erfüllt, wird als klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) bezeichnet. Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen dann im Laufe der folgenden fünf Jahre eine MS diagnostiziert wird, variiert studienabhängig zwischen 15 % und 46 % [5]. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein CIS eine erste klinisch manifeste Episode einer MS darstellt, ist bei einer monofokalen Symptomatik (43 %) größer als bei einer multifokalen Symptomatik (21 %) [6]. Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung einer MS nach einem CIS sind weibliches Geschlecht und eine Erstmanifestation nach dem elften Lebensjahr [5].

Symptomatik der pädiatrischen MS

Pädiatrische MS-Patienten zeigen während eines klinischen Schubes Symptome, die denen erwachsener MS-Patienten entsprechen. Die bei der Erstmanifestation am häufigsten auftretenden Symptome sind sensorische Störungen wie Taubheitsgefühle oder Kribbeln. In 14–35 % der Fälle kommt es zu einer Optikusneuritis. Ebenfalls häufig beobachtet werden Hirnstammsymptome wie Nystagmus, Störungen der Motorik sowie Gleichgewichtsstörungen mit Übelkeit und Erbrechen [3, 7]. Als weitere unspezifische Beschwerden treten Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit auf.

Vergleicht man prä- und postpubertäre Kinder, finden sich Unterschiede in den Krankheitsverläufen: Bei präpubertären Kindern beobachtet man häufig eine polyfokale Symptomatik mit Hirnstammsymptomen [8]. Bei jüngeren Kindern ist darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für einen schwerer verlaufenden ersten Schub oder auch für Sphinkter- und kognitive Störungen im Vergleich zur Erstmanifestation nach der Pubertät erhöht. Zusätzlich kommt es bei präpubertären Kindern nach dem ersten Schub oftmals nicht zu einer vollständigen Remission [8]. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass in dieser

Altersgruppe vorangegangene leichtere Schübe übersehen werden, da jüngere Kinder milde Symptome wie leichte Sehstörungen kompensieren können oder sie eventuell als nicht schwerwiegend genug einschätzen, um sie mitzuteilen.

Bei postpubertären Kindern ist der erste Schub oftmals monosymptomatisch und es treten, ähnlich der adulten MS, meist Optikusneuritiden oder sensible Störungen auf.

Nicht nur in den Krankheitsverläufen prä- und postpubertärer Kinder zeigen sich Unterschiede, sondern auch im Geschlechterverhältnis. Während vor Eintreten der Pubertät Mädchen und Jungen gleich häufig betroffen sind, steigt dann das Verhältnis von Mädchen zu Jungen an, um sich postpubertär dem Geschlechterverhältnis von 3 : 1 (Frauen : Männer) der adulten MS anzupassen.

Klinische Verlaufsformen der pädiatrischen MS

Zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung kann die EDSS (expanded disability status scale) bestimmt werden [9]. Dazu werden in einer schubfreien Periode folgende funktionelle Systeme untersucht: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion und zerebrale Funktionen. Anhand einer neurologischen Bewertungsskala werden dann die bleibenden Behinderungen mit Werten von 0–10 erfasst. Darauf aufbauend können sowohl bei der pädiatrischen als auch bei der adulten MS verschiedene klinische Verläufe unterschieden werden:

- Das klinisch isolierte Syndrom (CIS) bezeichnet ein erstes demyelinisierendes Ereignis, bei dem sich im zerebralen und/oder spinalen MRT Läsionen zeigen, das Läsionsmuster des MRT und die Klinik charakteristisch für eine MS sind, sich aber keine zeitliche oder örtliche Dissemination nachweisen lässt.
- Die schubförmige remittierende MS weist klinische Schübe mit einer kompletten oder unvollständigen Remission der Symptome innerhalb einiger Wochen auf.
- Die sekundär progrediente MS stellt das zweite Krankheitsstadium der MS dar. Es kommt zu einer langsamen aber stetigen Zunahme an Behinderungen, wobei zusätzliche Schübe auftreten können.
- Die primär progrediente MS wird durch von Anfang an kontinuierlich zunehmende Behinderungen ohne Schübe gekennzeichnet.

Die pädiatrische MS verläuft nahezu ausschließlich schubförmig remittierend, wobei die Schubraten in der Anfangsphase signifikant höher sind als bei erwachsenen Patienten [10]. Eine pädiatrische MS ist dabei aber oftmals, insbesondere in den ersten Jahren, durch niedrige EDSS-Werte und eine langsame EDSS-Progression charakterisiert [8]. Nach zirka 20 Jahren geht die MS bei mindestens 50 % der ehemals pädiatrischen Patienten in einen sekundär progredienten Verlauf über [4].

Diagnose

Erfassen der zeitlichen und räumlichen Dissemination

Nur durch eine frühestmögliche Diagnose wird ein frühzeitiger Therapiebeginn gewährleistet. Da MS eine größtenteils subklinische Krankheitsaktivität aufweist, spielt neben der Anam-

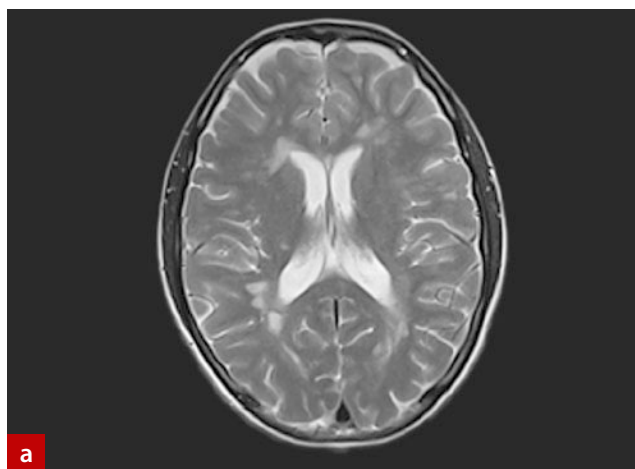
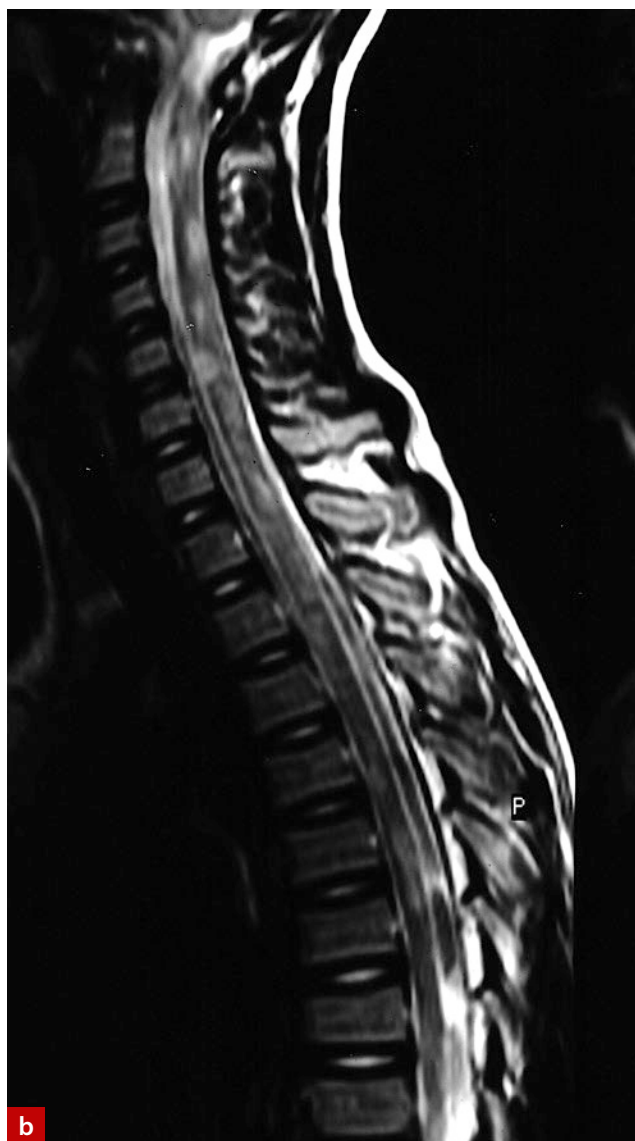


Abb. 1: Typischer Befund von zerebralen (a) und spinalen (b) Läsionen bei einer 15-jährigen Patientin. Erstmanifestation der MS im Alter von zwölf Jahren. T2-gewichtete-Aufnahmen.

© S.Schiller et al.

© S.Schiller et al.

nese und klinisch-neurologischen Untersuchungen insbesondere die Magnetresonanztomografie (MRT) des ZNS für die Diagnosestellung eine bedeutende Rolle (**Tab. 1**). Liquor- und serologische Analysen sollten zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen ergänzt werden. Evozierte Potenziale (insbesondere visuell und somatosensorisch) können klinisch stumme Läsionen aufdecken oder objektivieren. Für die Diagnosestellung einer MS ist der Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination erforderlich. Es sollte dabei nach dem überarbeiteten McDonald-Kriterienkatalog vorgegangen werden, der ergänzend zu den vorher üblichen Poser-Kriterien durch Einbeziehung von MRT-Befunden eine Diagnose bereits nach einem

ersten klinisch manifesten Schub mit hoher Spezifität und Sensitivität sicherstellen kann [11]. Ein Schub definiert sich durch neu aufgetretene neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden andauern und die nicht von Infektionen oder Fieber begleitet werden.

Wichtige Diagnosemerkmale nach den McDonald-Kriterien sind pathologische zerebrale Befunde im kranialen beziehungsweise spinalen MRT in Form von demyelinisierten Herden (**Abb. 1**). Die Läsionen, die sich gut in T2-gewichteten Sequenzen darstellen lassen, liegen bei pädiatrischen Patienten oft im periventrikulären Bereich der weißen Substanz. Weitere Merkmale sind „black holes“ in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen und die Abwesenheit eines diffusen bilateralen Läsionsmusters [12]. Akut-entzündliche Läsionen können im MRT durch die Störung der Blut-Hirn-Schranke mittels paramagnetischer Kontrastmittel (z. B. chelatierte Gadolinium-Salze) nachgewiesen werden.

Eine beobachtete Läsion muss nicht mit klinischen Befunden korrelieren und ist entsprechend zur Beurteilung des Behinderungsgrades kaum aussagekräftig. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass kognitive Einschränkungen bei pädiatrischen MS-Patienten mit reduziertem Thalamusvolumen oder einer verkleinerten Corpus-callosum-Region korrelieren [13].

Eine Liquoruntersuchung zur Diagnosefindung ist nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien nur noch für die primär progrediente MS erforderlich. Sie ist aber insbesondere für die Differenzialdiagnostik zu empfehlen. Oligoklonale Banden finden sich bei über 90 % der pädiatrischen Patienten [14]; daher sollte bei fehlendem Nachweis nochmals über mögliche Differenzialdiagnosen nachgedacht werden. Da oligoklonale Banden aber auch erst im Verlauf der Erkrankung auftreten können, kann in Zweifelsfällen eine erneute Liquoruntersuchung angeordnet sein.

Es existieren keine einzelnen klinischen oder paraklinischen Befunde, anhand derer sich eine MS sicher nachweisen lässt. Klinische und paraklinische Befundkombinationen, die eine Diagnose ermöglichen, sind in **Tab. 2** zusammengestellt. Erst, wenn sämtliche Diagnosekriterien für eine MS erfüllt sind und sich die Symptome nicht anderwärtig erklären lassen, kann die MS-Diagnose gestellt werden.

Differenzialdiagnostik

Aufgrund der heterogenen und teilweise unspezifischen klinischen Symptome wird die MS als „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet. Diese Variabilität birgt aber die Gefahr von Fehldiagnosen, wobei eine differenzialdiagnostische Abgrenzung allerdings Voraussetzung für die Wahl einer effektiven Therapie ist.

— Die primäre Zerstörung der Myelinscheiden im ZNS, wie sie bei der MS beobachtet wird, ist auch von anderen Krankheitsentitäten bekannt. Zu den wichtigsten gehört die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM). Sie tritt vorwiegend im Kleinkindalter nach einem Infekt oder einer Impfung auf. Typisch ist ein akuter, schwerer, zumeist multisymptomatischer, aber monophasischer Krankheitsverlauf begleitet von Bewusstseinsstörungen und zumeist auch Hirnstammsymptomen. Oligoklonale Banden im Liquor sind sel-

Tab. 1: Empfohlenes Vorgehen zur MS-Diagnostik bei der Erstvorstellung pädiatrischer Patienten [24]*

Anamnese

- Gezielte Fragen nach früheren Schüben

Blutuntersuchung

- Blutbild mit Differenzialblutbild
- BSG
- Blutzucker, Laktat, Elektrolyte (Na, K, Ca), CK, ALT, LDH, Harnsäure, CRP, Vitamin B₁₂
- ACE
- Rheumafaktor, ANA, Anti-Phospholipid-Antikörper, Anti-ds-DNS-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Aquaporin-4 Antikörper (in natürlicher sterischer Konformation), Borrelien-Serologie
- MOG-Antikörper (bei Hinweisen auf eine ADEM und/oder rezidivierende Optikusneuritiden ohne für die MS typische Läsionen im MRT)
- Von-Willebrand-Faktor (vWF) (bei Vaskulitis, die nur die kleinen Gefäße betrifft)
- Stoffwechselscreening (bei klinischen Verdachtsmomenten, abhängig vom klinischen Phänotyp)

Liquoruntersuchung

- Zellzahl, Eiweiß, Zucker, Laktat
- Oligoklonale Banden
- MRZ Liquor/Serum (Masern, Röteln, VZV-Antikörper)

MRT

- Kranial und spinal (mit und ohne Gadolinium-DTPA)

Abdomensonografie

- Einschließlich Restharnbestimmung zum Nachweis einer Blasenentleerungsstörung bei entsprechenden Symptomen oder spinalen Herden

Augenuntersuchung

- Visus- und Augenmotilitätsprüfung
- Perimetrie
- Fundoskopie
- Farbsehtest
- OCT (Optische Kohärenztomografie)

Evozierte Potenziale

- (VEP, AEP, SSEP), MEP, EEG

EEG

*S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische MS, Stand: 01/2016

Tab. 2: MS-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen (Zusammenfassung der McDonald-Kriterien 2010 nach [11])

Klinische Episoden (Schübe)	Läsionen (objektiver klinischer Nachweis)	Weiterführende Anforderungen zur Diagnose
≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> — ≥ 2 oder — 1 plus eine anamnetisch gesicherte vorangegangene Episode 	Keine
≥ 2	1	Nachweis räumlicher Dissemination mittels MRT durch <ul style="list-style-type: none"> — eine oder mehr T2-Läsionen in mindestens zwei der MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder — Abwarten eines neuen Schubs mit Läsion an anderer Stelle des ZNS
1	≥ 2	Nachweis zeitlicher Dissemination mittels MRT durch <ul style="list-style-type: none"> — gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer gadoliniumaufnehmender und nicht aufnehmender Läsionen oder — zeitunabhängiger Nachweis mindestens einer neuen T2- und/oder gadoliniumaufnehmenden Läsion(en) im Folge-MRT oder — Abwarten eines neuen Schubs
1	1	<ul style="list-style-type: none"> — Nachweis räumlicher und zeitlicher Dissemination mittels MRT erforderlich (siehe oben) oder — Abwarten eines neuen Schubs
Schleichende neurologische Progression mit Verdacht auf primär progrediente MS		Ein Jahr Progression (retro- oder prospektiv) plus zwei der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> — Nachweis räumlicher Dissemination im Gehirn mittels MRT durch mindestens eine T2-Läsion in MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell) — Nachweis räumlicher Dissemination im Rückenmark durch mindestens zwei T2-Läsionen — Positiver Liquorbefund (oligoklonale Banden und/oder erhöhter IgG-Index)

ten [15]. Bei einem Teil der Patienten folgen weitere klinische Schübe. Eine Abgrenzung zur pädiatrischen MS ist demnach erst im weiteren Verlauf möglich, wobei eine ADEM aber nicht als erster klinischer Schub gewertet werden sollte.

- Auch die Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) oder NMO-Spektrum-Erkrankungen sind chronische inflammatorisch-autoimmunologische Erkrankungen des ZNS. Sie sind durch eine ein- oder beidseitige Optikusneuritis und langstreckige, (sub-)akute Myelitis (transversa) charakterisiert. Typisch ist der Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern im Serum.
- Darüber hinaus umfasst das differenzialdiagnostische Spektrum bei pädiatrischen Patienten unter anderem post- und parainfektiose Enzephalitiden wie beispielsweise Neuroborreliose oder eine HIV-Infektion. In Betracht kommen aber auch Vaskulitiden, Neurosarkoidose, Lupus erythematodes, Neoplasien, zahlreiche neurometabolische Erkrankungen mit Leukoenzephalopathie, toxische Hirnschädigungen und vieles andere mehr, deren Betrachtung über den Rahmen dieses Artikels hinausgehen würde.

Ätiologie und Pathogenese

Sowohl Ätiologie als auch Pathogenese der MS sind bislang noch unzureichend verstanden. Eindeutige primäre Ursachen, die zum Ausbruch einer MS führen, konnten ebenfalls nicht

identifiziert werden. Vermutet wird, dass bei einer genetischen Prädisposition spezifische Umweltfaktoren eine Krankheitsmanifestation begünstigen. Genetische Risikofaktoren stellen MS-assoziierte Polymorphismen dar, von denen bestimmte Haplotypen des HLA-DR-Allels im MHC (major histocompatibility complex) den größten Einfluss haben. Als krankheitsauslösende Umwelteinflüsse werden zum Beispiel Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) postuliert [16]. Als weiterer Risikofaktor wird ein Vitamin-D-Mangel angenommen, insbesondere da die MS in erster Linie in gemäßigten Breiten mit einem Nord-Süd-Gefälle zum Äquator hin auftritt [17]. Weitere bekannte Risikofaktoren stellen Adipositas und Exposition zu Zigarettenrauch dar. Die höhere postpubertäre Erkrankungsrate bei Frauen, nach einem präpubertär ausgeglichenen Verhältnis, lässt auch auf hormonelle Einflüsse schließen.

Trotz intensiver Forschung fanden sich bislang keine spezifischen Risikofaktoren, die zu der frühen Krankheitsmanifestation einer pädiatrischen MS beitragen. Es konnten lediglich Assoziationen zu den für die adulte MS bekannten genetischen Risikofaktoren beziehungsweise zu Umweltfaktoren gefunden werden [18, 19]. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die pädiatrische und die adulte MS ätiologisch äquivalent sind.

Namensgebend für die MS ist die histologisch zu beobachtende Zerstörung des Myelins, zum einen in Form vielfältiger demyelinisierter und in der Folge durch reaktive Ausbildung

mod. nach [24]

Schweregrad/Krankheitsaktivität ↑

Verlaufsmodifizierende Therapien	Milde/moderate Verläufe	Eskalationstherapien	Experimentelle Verfahren	3. Wahl
			Mitoxantron	2. Wahl
Basis-therapien	(Hoch-)aktive Verläufe	Schub-therapien	Natalizumab Fingolimod Alemtuzumab	1. Wahl
			Interferon β Glatirameracetat Dimethylfumarat	
			Plasmapherese	2. Wahl
			Methylprednisolon-Hochdosis-Pulstherapie	1. Wahl

Abb. 2: Medikamente und Verfahren zur Stufentherapie der pädiatrischen MS.

glialen Gewebes vernarbter Plaques (MS) zum anderen als verstreut auftretende Entzündungsherde im Nervengewebe (Enzephalomyelitis disseminata als Alternativbezeichnung der MS). Ursache der Demyelinisierungen und zentrales Merkmal der MS überhaupt sind inflammatorisch-autoimmunologische Prozesse. Aktivierte T-Zellen wandern dabei über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS ein. Neben den Schäden, die direkt durch die Effektorzellen verursacht werden, wird die Entzündungsreaktion durch Aktivierung verschiedener Mediatorwege (z. B. über Zytokine) aufrechterhalten [20]. Zu den immunologischen Angriffspunkten der MS gehören neben den Myelinscheiden auch Axone. Bei pädiatrischen Patienten und besonders bei präpubertären Kindern treten dabei axonale Schädigungen im akuten Schub weitaus häufiger auf als bei erwachsenen Patienten [21]. Die autoimmunologische Grundlage des Pathomechanismus wird auch durch die Häufung von MS-assoziierten Polymorphismen in Genen verdeutlicht, die für Komponenten kodieren, die an Prozessen im Immunsystem beteiligt sind [22, 23], aber auch in der Wirksamkeit immun-suppressiver oder immunmodulatorischer Therapien.

Therapie der pädiatrischen MS

Auch wenn sich die MS bislang nicht heilen lässt, stehen mittlerweile eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Eine MS-Therapie besteht dabei in der Regel aus verschiedenen aufeinander aufbauenden und individuell zu kombinierenden Therapieoptionen, die die Behandlung eines akuten Schubes, die Therapie der klinischen Symptome und eine Dauertherapie, um Schubrate und Schwere der Schübe zu reduzieren, umfassen (Abb. 2) [24].

Zur Behandlung des akuten Schubs (Schubtherapie) wird eine Kortison-Hochdosis-Pulstherapie eingesetzt. Dazu werden einmal täglich 20 mg/kg KG Methylprednisolon (Maximaldosis 1 g/Tag) intravenös unter Magenschutz für drei bis fünf Tage gegeben. Ein „Ausschleichen“ mit reduzierten Dosen wird nicht empfohlen. Nach sieben bis 14 Tagen sollte der Patient erneut untersucht werden. Haben sich die klinischen Symptome kaum gebessert oder sogar zugenommen, wird die Methylprednisolon-Pulsbehandlung wiederholt. Bei sehr ausgeprägten klinischen Symptomen (z. B. Hemiparese, Tetraparese

oder Blindheit) und keiner deutlichen Besserung werden zeitnah fünf Zyklen einer Plasmapherese oder Immunadsorption durchgeführt.

Besonders bei pädiatrischen MS-Patienten sollte eine immunmodulatorische Therapie möglichst früh begonnen und konsequent fortgeführt werden, um die durch den frühen Krankheitsbeginn zu erwartenden gesundheitlichen Einschränkungen hinauszuzögern. Die Dauertherapie sollte aber dennoch angesichts der insbesondere im Kindes- und Jugendalter vielfältigen Differenzialdiagnosen erst nach gesicherter Diagnose beginnen. Von einer Dauertherapie mit Kortison wird wegen mangelnder Wirksamkeit und zu erwartender Nebenwirkungen abgeraten. Zur verlaufsbeeinflussenden immunmodulatorischen Basistherapie bei pädiatrischen Patienten stehen für milde oder moderate Verläufe rekombinante Interferon-beta-Präparate (IFN β-1b; IFN β-1a) oder Glatiramacetat zur Verfügung. Die Präparate sind in Deutschland ab zwölf Jahren zugelassen (ein IFN β-1a-Präparat ab zwei Jahren). Jüngere Patienten sollten in Spezialzentren behandelt werden, da aufgrund ansonsten zu erwartender schwerer Nebenwirkungen die jeweilige Vorgehensweise und insbesondere die Dosis individuell angepasst werden muss. Bei hochaktiven Verläufen und/oder bei Patienten, die auf die Basistherapie nicht ansprechen, sollte eine Eskalationstherapie eingesetzt werden. Da die verfügbaren Medikamente (z. B. Natalizumab, Fingolimod) für Patienten unter 18 Jahren in Deutschland nicht zugelassen sind, sollten auch diese Therapien Spezialzentren vorbehalten bleiben beziehungsweise in Kooperation mit diesen erfolgen.

Neben medikamentösen Therapien sind Physiotherapie, Ergotherapie und gegebenenfalls Logopädie wichtige Aspekte der symptomatischen Therapie und dienen der Rehabilitation bei verbleibenden Folgen eines Schubes. Darüber hinaus sollten betroffene Kinder und Jugendliche extreme psychische oder körperliche Belastungen vermeiden. Dennoch sollte der Alltag (z. B. schulische und sportliche Aktivitäten) möglichst nicht eingeschränkt werden.

Psychosoziale Betreuung

Gerade bei Jugendlichen in der Pubertät, die sich ohnehin in einem entscheidenden und entsprechend sensiblen Lebensabschnitt befinden, kann die Diagnose einer schwerwiegenden und chronischen Erkrankung wie MS zu erheblichen psychosozialen Problemen führen. Neben den körperlichen Symptomen können auch eine Vielzahl psychischer Begleitsymptome der MS wie Fatigue, Depressionen oder kognitive Störungen die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie ihrer Eltern und Geschwister stark einschränken. Im Umgang mit den Ängsten, die die Unsicherheit in Bezug auf den Krankheitsverlauf und damit auf Schule, Berufswahl, Ausbildung und Familienplanung begleiten, kann ein multidisziplinäres Team aus Ärzten, Psychologen, Sozialpädagogen und spezialisierten MS-Krankenschwestern eine große Hilfe sein.

Fazit für die Praxis

Die MS bezeichnet eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des ZNS, deren Ursache bislang ungeklärt und für die derzeit keine Heilung möglich ist. Auch wenn über-

wiegend junge Erwachsene an MS erkranken, sind in bis zu 5 % der Fälle Kinder und Jugendliche vor dem 16. Lebensjahr betroffen. In dieser Gruppe macht sich die MS meist in Form von Sehstörungen, Sensibilitätsausfällen und/oder motorisch-koordinativen Symptomen bemerkbar. Zusätzlich zu den klinischen Befunden sind Läsionen der weißen Hirnsubstanz im Gehirn und/oder Rückenmark nachweisbar. Die pädiatrische MS verläuft in den ersten Erkrankungsjahren oft schubförmig-remittierend und häufig mit Komplettemission. Ein akuter Schub wird mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie und gegebenenfalls Plasmapherese behandelt. Zur Vorbeugung weiterer Schübe sollte früh eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Basis- oder gegebenenfalls Eskalationstherapie durchgeführt werden. Neben der medikamentösen Behandlung ist auch eine psychosoziale Begleitung von hohem Wert.

Literatur

www.springermedizin.de/dnp



Dr. med. Wiebke Stark
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Neuropädiatrie
Universitätsmedizin Göttingen
E-Mail: wiebke.stark@med.uni-goettingen.de



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Neuropädiatrie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: gaertnj@med.uni-goettingen.de



Dr. rer. nat. Stina Schiller
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Neuropädiatrie
Universitätsmedizin Göttingen
E-Mail: stina.schiller@med.uni-goettingen.de

Interessenkonflikt

Die Autorinnen erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. J. Gärtner ist Leiterin der klinischen Prüfung für Paradigms (Novartis), sowie Mitglied von Advisory Boards bei Teva Pharma, Novartis und Bayer Healthcare und erklärt Vortragstätigkeiten für Biogen, Bayer, Novartis sowie Forschungsunterstützung von Biogen und Novartis. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Aktuelle CME-Kurse aus der Neurologie

► Neurodegenerative Erkrankungen: Präsenile Demenzen präsentieren sich häufig atypisch

Aus: Der Neurologe und Psychiater 10/2016

Von: M. Neuhaus, T. Dunning

Zertifiziert bis: 4.10.2017

CME-Punkte: 2

► Differenzielle medikamentöse Migräneprophylaxe

Aus: Der Neurologe und Psychiater 9/2016

Von: D. Holle-Lee, S. Nägel

Zertifiziert bis: 2.9.2017

CME-Punkte: 2

► Atypischer Verlauf erschwert Diagnose: Infektionen neurologischer Patienten im Alter

Aus: Der Neurologe und Psychiater 7-8/2016

Von: R. Nau, M. Djukic, A. Spreer, H. Eiffert

Zertifiziert bis: 4.8.2017

CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf CME.SpringerMedizin.de eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie das e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – das e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premium-Inhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 80 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abo Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 600 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Testen Sie die CME.SpringerMedizin.de 30 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit dem e.Med-Abo:
www.springermedizin.de/eMed



CME-Fragebogen

Pädiatrische Multiple Sklerose

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN

FIN gültig bis 20.12.2016

DN1612ii

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf CME.SpringerMedizin.de verfügbar. Sie finden ihn am Schnellsten, wenn Sie <die FIN oder> den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

DOI: 10.1007/s15202-016-1061-0

? Welche der folgenden Aussagen zur Diagnose einer pädiatrischen Multiple Sklerose (MS) ist richtig?

- Eine Abgrenzung zur akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) ist bei pädiatrischen Patienten mit einem ersten Schub immer möglich.
- Bei einem akuten Schub und einer im zerebralen MRT sichtbaren Läsion ist die Diagnose MS gesichert.
- Bei einem akuten Schub und objektiven klinischen Hinweisen auf einen früheren Schub ist eine Diagnose möglich.
- Ausschließlich nach mindestens drei klinisch gesicherten Schüben ist eine Diagnose möglich.
- Die Abgrenzung einer pädiatrischen MS zur akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) ist generell nicht möglich.

? Bei Verdacht auf Multiple Sklerose (MS) wird bei erwachsenen Patienten meist eine Liquorpunktion durchgeführt. Wie beurteilen Sie dieses Vorgehen in Bezug auf Kinder?

- Das Vorgehen ist bei der pädiatrischen MS überholt, da es nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien nur noch für die für Kinder untypische primär progrediente MS erforderlich ist.
- Das Vorgehen ist bei Verdacht auf eine pädiatrische MS sinnvoll, da eine MS-

Diagnose nur bei Nachweis oligoklonaler Banden erfolgen kann.

- Von einer Liquorpunktion ist bei pädiatrischen Patienten generell abzuraten.
- Eine Liquorpunktion ist bei Verdacht auf eine pädiatrische MS insbesondere zur Differenzialdiagnostik sinnvoll.
- Da oligoklonale Banden erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten, sollte mit einer Liquorpunktion gewartet werden.

? Welche Aussage trifft beim Vergleich adulter und pädiatrischer Multiple Sklerose (MS)-Verläufe zu?

- Kinder zeigen meist einen primär progredienten Verlauf.
- Nach zirka ein bis zwei Jahren geht der Verlauf bei Kindern meist in einen sekundär progredienten Verlauf über.
- Die Schubfrequenz ist bei Kindern geringer.
- Die Schubsymptome bilden sich bei Kindern langsamer zurück.
- Kinder mit MS haben in den ersten Erkrankungsjahren durchschnittlich einen niedrigeren EDSS (expanded disability status scale) als Erwachsene MS-Patienten.

? Welche Aussage zur Ätiologie und Pathogenese der Multiple Sklerose (MS) trifft zu?

- MS ist eine Erbkrankheit und wird

durch autosomal-dominante Mutationen im HLA-DR-Gen vererbt.

- Bei entsprechender genetischer Prädisposition kann ein hoher Vitamin-D-Status zu MS führen.
- Eine durchgemachte Epstein-Barr-Virus-Infektion kann vor MS schützen.
- Adipositas stellt einen Risikofaktor für MS dar.
- Das MS-Risiko erhöht sich mit steigender Nähe zum Äquator.

? Welcher der folgenden Wirkstoffe wird als Basistherapie bei mild/moderater Verlaufsform einer pädiatrischen Multiple Sklerose eingesetzt?

- Fingolimod
- Methylprednisolon
- Natalizumab
- Glatirameracetat
- Metacortandron

? Welches ist die häufigste Symptomatik einer pädiatrischen Multiple Sklerose bei präpubertären Kindern?

- Eine gering ausgeprägte polyfokale Symptomatik mit leichten Sehstörungen, Müdigkeit und kognitive Störungen
- Eine polyfokale Symptomatik mit Hirnstammsymptomen, Störungen der Motorik oder Gleichgewichtsstörungen
- Eine monofokale Symptomatik, meist in Form von Optikusneuritiden
- Eine polyfokale Symptomatik mit Opti-



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf CME.SpringerMedizin.de tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780-777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

kusneuritiden, sensiblen Störungen und schneller Remission

- Eine schwere, monofokale Symptomatik mit Hirnstammsymptomen, Störungen der Motorik oder Gleichgewichtsstörungen

? Nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle in der Multiple Sklerose (MS)-Diagnostik. Welche Beobachtungen sind typisch für eine pädiatrische MS?

- Alte und frisch aufgetretene Läsionen können in der MRT nicht unterschieden werden.
- In T2-gewichteten Sequenzen sind hyperintense Läsionen im periventriculären Bereich der weißen Substanz oftmals ein typischer Befund.
- Man findet bei Jugendlichen in T2-gewichteten Sequenzen in der Regel ein diffuses bilaterales Läsionsmuster.
- In T2-gewichteten Sequenzen sind hyperintense Läsionen im periventriculären Bereich der weißen Substanz unwahrscheinlich.
- Jede MRT-Läsion führt bei pädiatrischen Patienten zu einem klinischen Korrelat.

? Eine von Ihnen betreute 16-jährige Patientin hat einen schweren Schub mit Tetraparese, Übelkeit und Erbrechen. Wie gehen Sie vor?

- Es erfolgt eine sofortige Behandlung mit einmal täglich 20 mg/kg KG Methylprednisolon (Maximaldosis 1 g/Tag) intravenös unter Magenschutz für drei bis fünf Tage.
- Aufgrund der Übelkeit und des Erbrechens sollte mit der Methylprednisolon-Stoßtherapie einigen Tage gewartet werden.
- Der schwere Verlauf mit Tetraparese macht eine Therapie mit Immunglobulinen zwingend erforderlich.
- Aufgrund der Übelkeit und des Erbrechens werden nicht Methylprednisolon-Gaben, sondern unmittelbar fünf Zyklen einer Plasmapherese durchgeführt.
- Es wird zunächst die Dosis der immunmodulatorischen Therapie erhöht; eine Kortison-Hochdosis-Pulstherapie ist nicht erforderlich.

? Ein achtjähriger Junge stellt sich mit seinen Eltern bei Ihnen vor. Er klagt seit einigen Tagen über Taubheitsgefühle und Kribbeln in der linken Körperhälfte. Die Eltern berichten, dass der Junge oft müde und unkonzentriert ist und über Kopfschmerzen klagt. Darüber hinaus trat das Kribbeln wohl bereits in der Vergangenheit mehrfach für einige Zeit auf. Wie gehen Sie vor?

- Eine Multiple Sklerose ist unwahrscheinlich und die Symptome unspezifisch. Sie empfehlen abzuwarten.
- Da bei einer möglichen Multiplen Sklerose in diesem Alter ein benigner Verlauf zu erwarten ist, sollte vorerst keine gezielte Diagnostik erfolgen.
- Eine Multiple Sklerose ist wahrscheinlich. Sie veranlassen ohne vorherige Diagnostik eine sofortige Methylprednisolon-Stoßtherapie.
- Sie denken an eine pädiatrische Multiple Sklerose und veranlassen zeitnah eine MR-Bildgebung.
- Da die Symptome zu unspezifisch für einen Multiple Sklerose-Schub sind, sollte über einen mehrtägigen Zeitraum niedrigdosiertes Kortison gegeben werden.

? Ein 15-jähriges Mädchen stellt sich mit den Symptomen einer Optikusneuritis bei Ihnen vor. Im MRT zeigen sich eine gadoliniumangereicherte Läsion nahe der Corpus callosum-Region und zwei nicht gadoliniumangereicherte Läsionen im infratentoriellen beziehungsweise im linken, periventriculären Bereich. Wie gehen Sie vor?

- Nach einer erfolgreichen Kortison-Hochdosis-Pulstherapie empfehlen Sie Schonung und warten auf weitere klinisch manifeste Schübe.
- Nach einer erfolgreichen Kortison-Hochdosis-Pulstherapie verordnen Sie eine schubprophylaktische Dauertherapie mit niedrigdosiertem Kortison, da für Patienten dieses Alters in Deutschland keine schubprophylaktischen Medikamente zugelassen sind.
- Da die Krankheitsprogression bei pädiatrischen Patienten sehr gering ist, behandeln Sie ausschließlich den jeweils akuten Schub.

- Nach einer erfolgreichen Kortison-Hochdosis-Pulstherapie empfehlen Sie eine immunmodulatorische Basistherapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat.
- Drei nachweisbare Läsionen bei einer 15-jährigen Patientin zeugen von einer außergewöhnlichen Schubaktivität. Eine Eskalationstherapie ist deshalb angeraten.

Literatur

1. MS International Federation. Atlas multiple sclerosis. 2013. <https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>
2. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000 May; 6 Suppl 2:S134-40.
3. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol.* 2014 Apr;21(4):654-9
4. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roulet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2603-13.
5. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014 Sep;13(9):936-48.
6. Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, Vermeulen RJ, Rotteveel JJ, Ketelslegers IA, Peeters E, Poll-The BT, De Rijk-Van Andel JF, Verrips A, Hintzen RQ. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology.* 2008 Sep 23;71(13):967-73.
7. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist.* 2010 Mar;16(2):92-105.
8. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):441-6.
9. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452
10. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Jan;66(1):54-9.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302.
12. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology.* 2009 Mar 17;72(11):968-73.
13. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, Arnold DL, Desrocher M, Sled JG, Banwell BL. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2011 May;25(3):319-32.
14. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007 Oct;6(10):887-902.
15. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B; International Pediatric MS Study Group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S37-45.
16. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Dec 12;67(11):2063-5.
17. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
18. van Pelt ED, Mescheriakova JY, Makhani N, Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Kundu S, Broer L, Janssens C, Catsman-Berrevoets CE, van Duijn CM, Banwell B, Bar-Or A, Hintzen RQ. Risk genes associated with pediatric-onset MS but not with monophasic acquired CNS demyelination. *Neurology.* 2013 Dec 3;81(23):1996-2001.
19. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, Banwell B, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology.* 2011 Mar 1;76(9):781-6.
20. Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisäkk P, Ransohoff RM, Hofbauer M, Farina C, Derfuss T, Hartle C, Newcombe J, Hohlfeld R, Meinl E. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain.* 2006 Jan;129(Pt 1):200-11.
21. Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, Röver C, Huppke P, Gärtner J, Lucchinetti CF, Brück W. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2015 Apr;77(4):655-67.
22. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011 Aug 10;476(7359):214-9.
23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1353-60.
24. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose aktueller Stand: 01/2016