

Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen



Dr. Barbara Bajer-Kornek

Hintergrund

Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des Zentralnervensystems, bei der – vermutlich hervorgerufen durch Autoimmunprozesse – herdförmige Areale von Entzündung, Entmarkung, axonaler Schädigung und Gliose in Gehirn und Rückenmark entstehen. Zumeist manifestiert sich die Erkrankung erstmalig im jungen Erwachsenenalter, bei 3–5% aller Betroffenen tritt sie jedoch bereits vor dem 18. Geburtstag auf („Juvenile MS“). Die sogenannte „True-childhood-MS“ mit ersten Symptomen vor dem zehnten Lebensjahr wird mit einer Häufigkeit von unter 1% angegeben.

Diagnostik

Wie bei erwachsenen Betroffenen basiert die Diagnostik auf dem klinischen Verlauf sowie den charakteristischen Untersuchungsbefunden aus Bildgebung (Magnetresonanztomographie von Gehirn und Rückenmark), Liquordiagnostik und Neurophysiologie. Entsprechend den revidierten McDonalds-Kri-

terien bei Erwachsenen spricht man auch bei Kindern und Jugendlichen bei einem erstmaligen demyelinisierenden Ereignis von einem „klinisch isolierten Syndrom“. Auch hier ist ein Schub definiert durch neu aufgetretene oder reaktivierte neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Fieber oder Hitze erklärbar sind.

Wie bei Erwachsenen können sich erste Symptome im Sinne einer Neuritis nervi optici, einer Beeinträchtigung der Motorik oder der Koordination und selten auch durch Blasenstörungen äußern. Etwas häufiger als bei Erwachsenen dürften initial Hirnstammsymptome (z.B. Augenmotilitätsstörungen), etwas seltener Sensibilitätsstörungen vorkommen. Eine polysymptomatische Präsentation ist besonders bei Kindern unter zehn Jahren keine Seltenheit.

Tritt gemäß den McDonalds-Kriterien ein weiterer klinischer Schub oder eine neue Läsion im Schädel-MRT in einem entsprechenden zeitlichen Abstand nach dem ersten Ereignis auf, kann eine ju-

venile Multiple Sklerose diagnostiziert werden; sofern die oben erwähnten Zusatzuntersuchungen diesen Verdacht bestätigen.

Unterschiede im Vergleich zur MS bei Erwachsenen

Obwohl die MS, wenn sie bei Kindern und Jugendlichen auftritt, viele Gemeinsamkeiten mit der MS im Erwachsenenalter hat, so gibt es doch einige Besonderheiten. Während bei Erwachsenen Frauen und Männer in etwa in einem Verhältnis von 2:1 betroffen sind, so findet sich bei Kindern unter zehn Jahren eine nahezu ausgewogene Geschlechterverteilung von 1:1. Mit zunehmendem Erkrankungsalter steigt der Anteil der Mädchen bis zu einem Verhältnis von 2,1–2,8:1 gegenüber dem der Buben.

Besonders hervorzuheben ist, dass die MS bei Kindern und Jugendlichen praktisch ausschließlich schubförmig verläuft, d.h. Phasen neurologischer Beeinträchtigung wechseln mit Phasen vollständiger oder nahezu vollständiger Remission ab. Ein primär progredienter Verlauf kommt bei Kindern und Jugendlichen so gut wie gar nicht vor und sollte immer Anlass zur Reevaluierung der Diagnose sein.

Ein weiteres Charakteristikum der kindlichen und juvenilen MS ist die hohe Schubfrequenz. Sie beträgt 1–1,9 Schübe pro Jahr in den ersten Erkrankungsjahren und ist höher als die vergleichbare Schubarate bei Erwachsenen – unabhängig davon ob eine immunmodulierende Therapie angewendet wird oder nicht. Eine hohe Schubarate in den ersten Erkrankungsjahren korreliert mit einem

Tabelle 1

Differenzialdiagnosen (Auswahl)

- Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)
- Varianten der Multiplen Sklerose (Neuromyelitis optica, Balo'sche Erkrankung, Marburg's Variante der MS)
- Autoimmun-vermittelte ZNS Erkrankungen (Systemischer Lupus erythematodes, Isolierte Angiitis des ZNS, Neurosarkoidose, Morbus Behcet, Sjögren Syndrom)
- Erregerbedingte Erkrankungen des ZNS (Neuroborreliose, HIV Enzephalomyelitis, Morbus Whipple)
- Neurometabolische Erkrankungen (Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie, Morbus Krabbe, Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie, Morbus Alexander, Morbus Wilson, Mitochondriopathien)
- Neoplasien des ZNS (Astrozytom, Lymphom)
- Lymphoproliferative Erkrankungen (Hämophagozytierende Lymphohistiozytose)

früheren Übertritt in einen sekundär progredienten Verlauf und wird prognostisch als eher ungünstig gewertet. Obwohl die Remission nach einem Schub in den ersten Jahren generell sehr gut ist und das Auftreten bleibender neurologischer Defizite nach einem längeren Verlauf als bei Erwachsenen erfolgt, so sind die jungen Patienten in der Regel um etwa zehn Jahre jünger, wenn sie Meilensteine neurologischer Behinderung wie etwa eine Einschränkung der Gehstrecke erreichen.

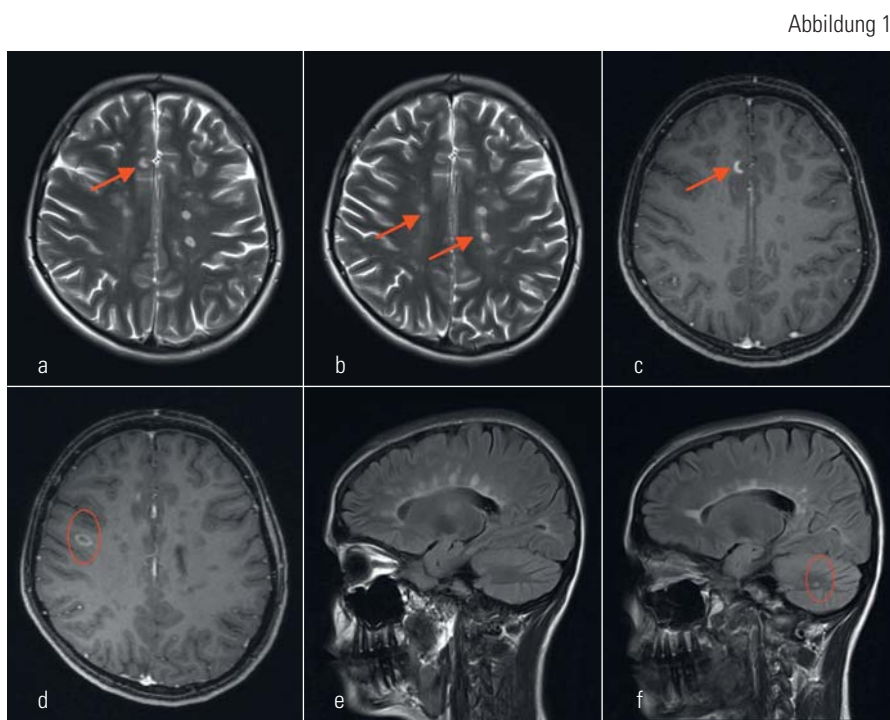
Etwa 30% der Kinder und Jugendlichen mit MS weisen bereits kognitive Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Arbeitsgeschwindigkeit oder der Exekutivfunktionen auf. Diese Beeinträchtigungen können wesentliche Auswirkungen auf die Schullaufbahn, die berufliche Entwicklung und die sozialen Beziehungen haben.

Differenzialdiagnosen

Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die durch eine polysymptomatische Präsentation gemeinsam mit einer Bewusstseinsstörung gekennzeichnet ist. Die ADEM tritt häufiger bei jüngeren Kindern sowie nach einem viralen Infekt auf und kann in Einzelfällen eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich machen. Obwohl die ADEM in der Regel monophasisch verläuft und eine eher günstige Prognose aufweist, entwickelt doch knapp ein Fünftel der Patienten in den Folgejahren nach einer ADEM eine Multiple Sklerose. Zu betonen ist jedoch, dass die ADEM in unseren Breitengraden seltener als die juvenile MS ist, wie aus einer rezenten Arbeit aus Deutschland hervorgeht.

Varianten der MS aus dem entzündlich-demyelinisierenden Formenkreis wie die Neuromyelitis optica, die Balo'sche Erkrankung oder die fulminante MS („Marburg“) sind ähnlich selten wie bei Erwachsenen.

Neben der ADEM gibt es bei Kindern und Jugendlichen eine Vielzahl von Erkrankungen der weißen Substanz, die Ähnlichkeiten mit der MS aufweisen können. Dazu zählen andere autoimmun-medierte-ZNS Erkrankungen wie der systemische Lupus erythematodes, die isolierte ZNS-Angiitis oder der M. Behcet, neuroinflammatorische Erkrankun-



MRT Läsionsmuster bei einer 17-jährigen Patientin mit schubhafter MS nach 2,5-jährigem Krankheitsverlauf. Die Herde finden sich periventrikulär (a, b), subkortikal (a), im Balken (e) und infratentoriell (f). Zwei Herde zeigen Kontrastmittelaufnahme (c, d).

kungen (Neuroborreliose oder die HIV-Enzephalomyelitis) sowie neurometabolische Erkrankungen (Adrenoleukodystrophien, metachromatische Leukodystrophie) oder Angiopathien des ZNS bzw. neoplastische oder lymphoproliferative ZNS-Erkrankungen (siehe Tabelle 1).

Therapie

Bislang gibt es keine kontrollierten Studien zur Therapie der kindlichen und juvenilen MS. Aufgrund der fallweise jedoch hohen Beeinträchtigung durch einen akuten Schub und der unter Umständen ungünstigen Langzeitprognose wird eine medikamentöse Therapie in Anlehnung an jene bei erwachsenen

MS-Patienten auch bei Kindern und Jugendlichen zumeist empfohlen. Darüber hinaus zeigen mehrere retrospektive Untersuchungen eine gute Verträglichkeit und ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil der gängigen immunmodulierenden Therapeutika auch bei Kindern und Jugendlichen.

Schubtherapie

Grundsätzlich muss nicht jeder Schub medikamentös behandelt werden, da sich milde Beschwerden häufig von alleine zurückbilden. Funktionell relevante Symptome jedoch, wie Sehstörungen, Störungen der Motorik und Koordination, die mit einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen einhergehen sollten mit einer

Abbildung 2

MS Schub: Definition und Therapiemodus

- neu aufgetretenes neurologisches Defizit oder eine Verschlechterung eines bestehenden Symptoms
- vorangegangene Krankheitsstabilität über mind. vier Wochen
- Dauer von mindestens 24 Stunden
- Ausschluss von Fieber oder Infekt
- Nicht jeder Schub muss behandelt werden
- Schübe mit einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen (z.B Sehnervenentzündung, Paresen, Hirnstammsymptome) sollten rasch mit iv Steroiden behandelt werden
- MR-Veränderungen (neue T2-Läsionen; Gd-Anreicherung) ohne klinisches Korrelat sind keine Indikation zur Schubtherapie!

Abbildung 3

Schubtherapie der juvenilen MS

i.v. Methylprednisolon
20–30 mg/kg (max. 1 g) für drei bis fünf Tage

Ausschleichen mit Prednison p.o.?
1 mg/kg/day; alle zwei bis drei Tage um 5 mg reduzieren (Banwell, 2005)

- **Blutdruck und Blut/Harnzucker überwachen**
- **Nebenwirkungen:**
 - Pulstherapie normalerweise gut verträglich!
 - Rötung (Gesicht), Unruhe, vermehrter Appetit, Schlafred.
 - Häufige Steroidgaben: erhöhte Infektanfälligkeit, Osteoporose, Hyperglykämie, Art. Hypertension, Stimmungsschwankungen, ...

Kortikosteroid-Stoßtherapie (siehe Abbildung 2) (Methylprednisolon 20–30 mg/kg KG (max. 1 g) intravenös über drei bis fünf Tage) behandelt werden. Bei geringem oder fehlendem Ansprechen kann eine zweite Kortisonpulstherapie angeschlossen werden. Seltene schwere Schübe mit ausgeprägten supratentoriellen, spinalen oder Hirnstammsymptomen mit lebensbedrohlichem Ausmaß sprechen unter Umständen nicht auf Steroide an. Hier kann eine Plasmapherese erwogen werden. Intravenöse Immunglobuline haben keine nachgewiesenen Wirksamkeit im akuten Schub (Abbildung 3).

Basistherapie

Die „International Pediatric MS Study Group“ (IPMSSG) empfiehlt die Behandlung mit einer Intervalltherapie bei aktiver schubhafter MS, d.h. wenn innerhalb von ein bis zwei Jahren mehr als ein Schub auftritt und gleichzeitig MR-Aktivität nachweisbar ist, bzw. wenn drei bis sechs Monate nach einem Schub neue oder Kontrastmittel aufnehmende Herde auftreten (Abbildung 4). Bislang gibt es keine Therapieempfehlung für Kinder und Jugendliche mit einem „klinisch

isolierten Syndrom“. In Österreich sind die drei Beta-Interferone und Glatirameracetat mittlerweile ab zwölf Jahren zugelassen.

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Interferon-beta-Therapie sind grippeähnliche Beschwerden (Fieber, gelegentlich Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen) und Reaktionen an der Einstichstelle. Regelmäßige Blutbildkontrollen inklusive Differentialblutbild sowie der Leberfunktionsparameter besonders zu Beginn der Therapie sind erforderlich. Besonders bei jungen Kindern bzw. einem Körpergewicht unter 30 kg kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Die häufigsten Begleiterscheinungen einer Therapie mit Glatirameracetat sind lokale Nebenwirkungen, gelegentlich wird über eine sofortige Post-Injektionsreaktion (SPIR) berichtet.

Eskalationstherapie

Über die Definition des Therapieversagens einer Intervalltherapie bei Kindern und Jugendlichen gibt es jedoch bislang aufgrund fehlender Daten keine einheit-

liche Meinung. Bei anhaltender Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem der Immunmodulatoren im Erwachsenenalter kann eine Umstellung auf Natalizumab bzw. Mitoxantron erfolgen. Über diese Substanzen gibt es nur wenig publizierte Daten bei Kindern und Jugendlichen. Die Indikationsstellung und Therapieüberwachung sollte daher nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Abbildung 4

Therapieempfehlungen IMT International Pediatric MS Study Group

- Beginn mit einer IMT bei aktiver schubhafter MS
 - > 1 Schub innerhalb von ein bis zwei Jahren und MR-Aktivität im gleichen Zeitraum
 - Neue oder KM-aufnehmende Läsion drei bis sechs Monate nach einem Schub
 - Bislang keine Therapieempfehlung für PatientInnen mit CIS
 - IFNb: Dosisanpassung für Kinder < 10 Jahren bzw. KG < 30 kg
- Therapiemonitoring (Beta-Interferone)
 - Klinische Kontrollen 1, 3, 6 Monate nach Therapiebeginn, danach alle sechs bis zwölf Monate
 - Laborkontrollen (KBB, Diff, LFP) 1x/Monat bis zum Erreichen der vollen Dosis, danach alle drei Monate
 - MRT Kontrolle bei stabilem Verlauf nach einem Jahr

Pohl et al. Neurology 2007; 68: S54–S65

Literatur

Amato M, Goretti B, Ghezzi A et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. Neurology 2008; 70:1891-1897

Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurology 2007; 6:887-902

Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. Neurology 2006;66(4):472-6.

Ghezzi A., Pozzilli C., Brescia-Morra V et al. Safety and effectiveness of natalizumab in paediatric multiple sclerosis: results of 17 patients. Mult. Scler. 2009, P774

Huppke P, Stark W., Zurcher C. et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2008, 65:1655-58

Kornek B., Bernert G., Balassy C. Et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. Neuropediatrics 2003, 34:120-6

Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG), Wiendl H, Toyka V, Rieckmann P. et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol 2008; 255: 1449-63

Pohl D., Rostasy K, Hanefeld F. The use of interferon-beta-1a (Rebif) in children and adolescents with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2004 P610

Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. Neurology 2007; 68 (16 Suppl 2): S54-65

Pohl D, Hennemuth I, van Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. Eur J Paed 2007; 166: 405-12

Polman CH, Reingold GS, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donalds Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-46

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 365:2603-2613

Dr. Barbara Bajer-Kornek
 Univ.-Klinik für Neurologie
 Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
 Tel: +43/1/40 400-31 45, Fax-Dw: -31 41
 barbara.bajer-kornek@meduni-wien.ac.at