

Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen



Mit weltweit über 2,3 Millionen Patienten gehört die Multiple Sklerose (MS) zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Meist manifestiert sie sich im jungen Erwachsenenalter. Bis zu fünf Prozent der Betroffenen erkranken jedoch schon vor ihrem 16. Lebensjahr; in sehr seltenen Fällen kann eine MS bereits im Grundschulalter oder noch früher ausbrechen.

Ätiologie und Pathogenese der MS sind bislang unzureichend verstanden. Es wird vermutet, dass eine genetische Disposition in Kombination mit spezifischen Umwelteinflüssen wie z.B. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Vitamin-D-Mangel, Adipositas und Zigarettenrauch eine Krankheitsmanifestation begünstigen. Auch hormonelle Einflüsse werden angenommen, da vor der Pubertät die Erkrankungsraten von Mädchen und Jungen ähnlich sind, sich die Erkrankung postpubertär jedoch häufiger bei Frauen manifestiert.

Ein Charakteristikum der MS sind komplexe inflammatorisch-autoimmunologische Prozesse, die sowohl Myelinscheiden als auch Axone bzw. Neuronen schädigen und so Störungen im ZNS verursachen. Aktivierte T-Zellen wandern dabei über die Blut-Hirnschranke in das ZNS ein, wobei die Entzündungsreaktion zusätzlich durch Aktivierung verschiedener Mediatorwege (z. B. mittels Zytokine) aufrechterhalten wird. Die sich ausbildenden Entzündungsherde im Nervengewebe sind ebenso namensgebend (Enzephalomyelitis disseminata: „verstreute Entzündung des Gehirns“ als Alternativbezeichnung der MS) wie die durch sie verursachten vernarbten Plaques aus glialem Gewebe (Multiple Sklerose: „vielfältige Verhärtungen“). Das autoimmunologische Geschehen wird durch die Assoziation der Erkrankung mit Polymorphismen in immunrelevanten Genen verdeutlicht, von denen bestimmte Haplotypen des HLA-DR-Allels im MHC (major histocompatibility complex) den größten Einfluss haben. Aber auch die Wirksamkeit immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Therapien verweist auf den autoimmunologischen Pathomechanismus.



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Symptomatik und Besonderheiten der pädiatrischen Multiplen Sklerose

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass die Ätiopathogenese der pädiatrischen MS der der adulten Verlaufsform entspricht, dennoch zeigen sich bei der pädiatrischen MS Besonderheiten, die sowohl in der Diagnostik als auch bei der Therapie berücksichtigt werden müssen. Typisch für eine pädiatrische MS ist ihr vorwiegend schubhaft-remittierender Verlauf. Im Vergleich zu Erwachsenen werden bei pädiatrischen Patienten aber oftmals höhere Schubraten mit einer zumeist schnelleren und oft auch kompletten Remission beobachtet. Durch die damit verbundene langsamere Krankheitsprogression erleiden pädiatrische Patienten deshalb erst nach Jahrzehnten bleibende Behinderungen. Sie sind zu diesem Zeitpunkt aber meist aufgrund des frühen Alters bei Erkrankungsbeginn jünger als Betroffene, die als Erwachsene erkranken.

Das Symptomenspektrum einer pädiatrischen MS gleicht dem der adulten Verlaufsform. Die Häufigkeit einzelner Symptome und die Krankheitsverläufe unterscheiden sich jedoch insbesondere zwischen prä- und postpubertären Kindern.

Bei betroffenen Kindern vor der Pubertät zeigt sich häufig eine vielfältige Symptomatik mit Läsionen an unterschiedlichen Stellen im Gehirn, Rückenmark oder Sehnerv begleitet von Hirnstammsymptomen wie Nystagmus, Störungen der Motorik sowie Gleichgewichtsstörungen mit Übelkeit und Erbrechen. Die Wahrscheinlichkeit für einen schwerer verlaufenden ersten Schub mit unvollständiger Remission und für Sphinkterstörungen oder kognitive Einschränkungen ist in dieser Altersgruppe erhöht. Auch muss bedacht werden, dass insbesondere

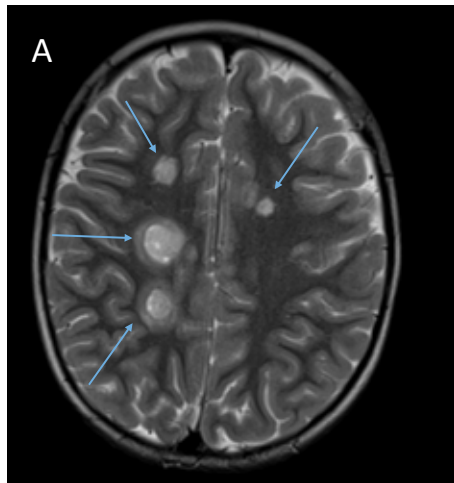
re jüngere Kinder milde Symptome wie leichte Sehstörungen kompensieren können. Möglich ist auch, dass kleine Kinder die Symptome an sich oder deren Intensität nicht ausreichend verbalisieren, so dass leichtere Schübe übersehen werden können.

Bei postpubertären Kindern ist der erste, klinisch manifeste Schub oftmals monosymptomatisch, d.h. von einem Symptom gekennzeichnet. Dieser äußert sich, ähnlich wie bei der adulten Verlaufsform, meist mit sensorischen Störungen wie Kribbeln und Taubheitsgefühlen, oft tritt auch eine Optikusneuritis (Sehnerventzündung) auf. Ebenso können Hirnstammsymptome beobachtet werden. Neben den Krankheitsverläufen ändert sich während der Pubertät auch das Geschlechterverhältnis. Während präpubertäre Mädchen und Jungen in gleichem Maße betroffen sind, passt sich das Verhältnis während der Pubertät dem der adulten MS mit einem Geschlechterverhältnis von 3 : 1 (Frauen : Männer) an.

Diagnostik und Diagnosesicherung bei Verdacht auf eine pädiatrische MS

Um betroffenen Kindern und Jugendlichen eine möglichst unbeeinträchtigte Entwicklung zu gewährleisten und bleibende gesundheitliche Einschränkungen so lange wie möglich hinauszuzögern oder gar zu vermeiden, ist es wichtig, dass eine immunmodulatorische Therapie frühestmöglich begonnen und dann konsequent fortgeführt wird. Eine entscheidende Voraussetzung für eine wirkungsvolle Therapie ist jedoch die gesicherte Diagnose. Hierbei ist zu beachten, dass eine MS generell eine oftmals unspezifische und variable klinische Symptomatik mit sich bringt – aus diesem Grund wird MS auch als „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet. Und dies ist umso mehr der Fall, je jünger das betroffene Kind ist. Dazu sind viele der mit einer MS einhergehenden Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit unspezifisch und können auch von anderen Erkrankungen oder simplen Infekten verursacht werden. Oft wird auch aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung im Kindesalter nicht sofort an das mögliche Vorliegen einer MS gedacht. Zusätzlich vergrößert sich mit abnehmendem Alter das Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen. Dieses umfasst die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) bzw. NMO-Spektrum-Erkrankungen, Neoplasien, zahlreiche neuro-metabolische Erkrankungen mit Leukoenzephalopathie, toxische Hirnschädigungen, post- und parainfektöse Enzephalitiden (Neuroborreliose, HIV-Infektionen) und eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, deren Betrachtung den Rahmen dieses Artikels überschreiten würde.

Ausschlaggebend für die Diagnose MS ist ein Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination (Verteilung/Streuung), wie er im Rahmen der sogenannten McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose vorgegeben ist. Neben der Anamnese und



klinisch-neurologischen Untersuchungen ist dabei insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) von zentraler Bedeutung, da MS eine größtenteils subklinische Krankheitsaktivität aufweisen kann. Wichtige Merkmale sind Läsionen im kranialen bzw. spinalen MRT, die sich gut in T2-gewichteten Sequenzen darstellen lassen. Läsionen, die durch ein akutes Krankheitsgeschehen verursacht werden, können durch die damit verbundene temporäre Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke mittels paramagnetischer Kontrastmittel (z. B. chelatierte Gadolinium-Salze) nachgewiesen werden. Ergänzend können evozierte Potentiale (insbesondere visuell und somatosensorisch) auch klinisch stumme Läsionen aufdecken. Unter Einbeziehung aller Befunde kann damit beim Vorliegen einer MS die Diagnose in der Regel nach einem ersten klinisch manifesten Schub mit hoher Spezifität und Sensitivität gestellt werden. Als MS-Schub werden dabei neu aufgetretene neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden andauern und nicht von Infektionen oder Fieber begleitet werden, definiert. Ein erstes Ereignis, bei dem die klinische Symptomatik charakteristisch für eine MS ist und sich im zerebralen und/oder spinalen MRT Läsionen mit einem MS-spezifischen Muster aber ohne Dissemination zeigen, lässt jedoch keine MS-Diagnose zu, sondern wird als klinisch isoliertes Syndrom bezeichnet. Im Liquor lassen sich bei über 90% der von MS betroffenen Kinder und Jugendlichen oligoklonale Banden nachweisen. Wie bei Erwachsenen kann dieser Befund helfen die Diagnose frühzeitig zu sichern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erst eine charakteristische klinische und paraklinische Befundkombination unter Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen die Diagnose einer MS – und damit eine darauffolgende gezielte Therapie – zulässt.

Therapiekonzepte bei der pädiatrischen Multiplen Sklerose

Bislang gibt es keine kurative Therapie für MS. Es stehen jedoch mittlerweile vielfältige individuell kombinierbare Therapie-Optionen zu Verfügung, mit denen der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst

A) Typischer Befund zerebraler Läsionen (Pfeile) bei einem 8-jährigen Patienten. T2-gewichtete Aufnahmen. B) Durch die Störung der Blut-Hirnschranke kann mittels paramagnetischer Kontrastmittel (z. B. chelatierte Gadolinium-Salze) eine akut-entzündliche Läsion (Pfeil) im MRT nachgewiesen werden.



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Peter Huppke

PRESSEMITTEILUNG

Novartis gibt die FDA-Zulassung für Fingolimod als erste krankheitsmodifizierende Therapie bei pädiatrischer Multipler Sklerose bekannt.

Die neue Zulassung für Fingolimod in den USA erfüllt den erheblichen medizinischen Bedarf bei jüngeren Patienten, die oft häufigere Schübe erleiden als Erwachsene mit Multipler Sklerose (MS).

In der ersten Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen (10. bis 18. Lebensjahr) mit schubförmiger MS (RMS) reduzierte Fingolimod die jährliche Schubrate um 82 % gegenüber Interferon beta-1a i.m. ($p < 0,001$).

werden kann. Sie dienen dazu, akute Schübe zu behandeln, klinische Symptome abzumildern und im weiteren Krankheitsverlauf Schubrate und -schwere zu reduzieren. Zur Therapie eines akuten Schubs dient eine Methylprednisolon-Stoßtherapie und gegebenenfalls Plasmapherese. Ist die MS-Diagnose als gesichert anzusehen, so sollte möglichst frühzeitig eine verlaufsbeeinflussende immunmodulatorische Therapie durchgeführt werden. Bei moderaten Krankheitsverläufen stehen dazu Präparate mit dem Wirkstoff Glatirameracetat und rekombinante Interferon-beta-Präparate zur Verfügung.

Jüngere Patienten sollten in Spezialzentren behandelt werden, da Vorgehensweise und jeweilige Dosierungen individuell angepasst werden müssen. Sprechen die Patienten nicht auf eine Basistherapie an oder zeigt sich ein hochaktiver Krankheitsverlauf, dann sollte eine Eskalationstherapie gewählt werden. Auch diese sollte nur in oder in Kooperation mit Spezialzentren erfolgen, da die zur Verfügung stehenden Medikamente in Deutschland noch nicht für Patienten unter 18 Jahren zugelassen sind. Zu diesen gehören unter anderem die Wirkstoffe Fingolimod und Natalizumab.

Das Augenmerk sollte aber nicht nur auf der medikamentösen Therapie liegen. Zusätzlich können Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie wichtige unterstützende Maßnahmen sein. Besondere Aufmerksamkeit erfordert dabei die Pubertät als sensibler Lebensabschnitt, in dem die Jugendlichen mit einer schwerwiegenden Erkrankung konfrontiert werden, die sie zeitlebens begleiten wird.

Diese vielfältigen Anforderungen verdeutlichen die Bedeutung eines erfahrenen Teams aus Ärzten, Psychologen, Sozialpädagogen und spezialisierten Krankenschwestern bei der Behandlung und Begleitung pädiatrischer MS-Patienten.

Das Deutsche Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Jedes Jahr erhalten in Deutschland mehr als 100 Kinder und Jugendliche die Diagnose Multiple Sklerose. Für die jungen Patienten beginnt damit ein Leben in Ungewissheit: Wie wird die Krankheit ver-

laufen? Was bedeutet sie für meine Ausbildung und Berufswahl? Werde ich eines Tages eine Familie gründen können? Werden mir die Medikamente helfen und inwieweit muss ich mit Nebenwirkungen rechnen? Muss ich mir selber Spritzen geben?

Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung, das bedeutet, dass sich die Betroffenen auf ein Leben mit MS einstellen müssen. Mittlerweile gibt es aber eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten, die abhängig vom Krankheitsverlauf und Lebensumständen ausgewählt und individuell angepasst werden können. Eine zielgerichtete, frühzeitige Therapie, die bleibende Schäden verhindern kann, ist jedoch nur mit einer eindeutigen Diagnose möglich. Diese, neben der Auswahl einer geeigneten Therapie, erfordert jedoch ein erfahrenes Team von Spezialisten und Zugang zu den neuesten Forschungsergebnissen.

Das Deutsche Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter bietet persönliche Beratungs- und Therapieangebote, die optimal auf die Bedürfnisse der betroffenen Kinder und Jugendlichen abgestimmt sind. Darüber hinaus verfügt es auch über Beratungs- und Weiterbildungsangebote für Eltern, Ärzte und andere Therapeuten. Ebenso werden im Zentrum klinische Studien mit neuartigen, erfolgsversprechenden Medikamenten durchgeführt.

Ein weiteres Ziel des Deutschen Zentrums für MS im Kindes- und Jugendalter ist es, die Ursachen dieser Erkrankung und damit ihre genetischen und molekularbiologischen Grundlagen besser zu erforschen, um auf dieser Basis die Diagnostik und Therapien speziell für junge Patienten weiterentwickeln zu können. Dazu bestehen enge nationale und internationale Kooperationen mit anderen neurowissenschaftlichen Forschungseinrichtungen.

Das Deutsche Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter ist in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen angesiedelt und bereits seit Jahren eine etablierte Anlaufstelle für pädiatrische Patienten, bei denen eine MS oder andere entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems diagnostiziert oder vermutet wurden. Das Zentrum steht betroffenen Kindern und Jugendlichen aus ganz Deutschland zur Verfügung.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Jutta Gärtner**
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin des Deutschen Zentrums für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)
Prof. Dr. med. Peter Huppke
Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Briefpost 37099 Göttingen
<http://kinderklinik.uni-goettingen.de>
<http://kinder-mszentrum.uni-goettingen.de>

■ **Novartis Pharma GmbH**
Medizinischer Informationsservice
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de
Telefon: 0911-273 12100

Viele Medikamente, die als wirksam und sicher gelten, wurden bislang nur an Erwachsenen getestet. Doch auch Kinder werden krank und müssen deshalb oftmals mit Medikamenten behandelt werden, die für die jeweilige Altersgruppe nicht zugelassen sind (off-label-use). Dieses Problem betrifft vor allem seltene Erkrankungen wie die pädiatrische MS und dann insbesondere schwerere Verlaufsformen, die beispielsweise einer Eskalationstherapie (Optimierung) bedürfen.

Kinder sind jedoch keine kleinen Erwachsenen und entsprechend darf die Dosierung eines MS-Medikaments nicht einfach auf ein geringeres Körpergewicht runtergerechnet werden. Aus diesem Grund sollte der Wirkstoff nur in Spezialzentren zum Einsatz kommen.

Einer dieser Wirkstoffe ist das oral verabreichte Fingolimod, das bereits von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde für pädiatrische Patienten zugelassen wurde. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) prüft derzeit eine Zulassung in der EU.