

Lieber Leser, liebe Leserin

Die Multiple Sklerose ist trotz neuer Medikamente und intensiver Forschungsbemühungen eine bis heute unheilbare und chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. In einer mehrteiligen Serie möchten wir Ihnen die vielfältigen Gesichter dieser Krankheit nahebringen. In Teil 9 stellen Ihnen PD Dr. Michael Linnebank, Leitender Arzt, Klinik für Neurologie am Universitätsspital Zürich (USZ), und Prof. Dr. med. Barbara Plecko, Leitung Neuropädiatrie am Kinderspital Zürich, neue Erkenntnisse in der Behandlung von MS bei Kindern vor.

## Multiple Sklerose bei Kindern: häufiger als gedacht

**Das Auftreten einer Multiplen Sklerose (MS) vor dem 10. Lebensjahr ist äusserst selten. Die Häufigkeit könnte aber höher sein, da die Diagnose bei Kindern besonders schwer zu stellen ist. Auch fehlen kontrollierte Studien zur MS-Therapie bei Kindern. Die International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group setzt im Rahmen eines weltweiten Netzwerkes wichtige Initiativen, um diese Hürden bald zu überwinden.**



Michael Linnebank

*Psychiatrie & Neurologie: Wie häufig ist MS bei Kindern, und wann setzt sie ein?*

**PD Dr. Michael Linnebank:** MS tritt bei Erwachsenen in der Schweiz mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1:1000 auf, und nur zirka 3 bis 5 Prozent werden vor dem 16. Lebensjahr und etwa 1 Prozent vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert. Die tatsächliche Häufigkeit könnte aber höher sein, da die Diagnose bei Kindern besonders schwer zu stellen ist. Im Kindesalter sind andere Krankheiten, die zu ähnlichen Symptomen und ähnlichen Auffälligkeiten in der magnetresonanztomografischen Bildgebung führen, häufiger als MS. Und die Symptome sind oft anders als bei Erwachsenen. Verlässliche Daten zur Häufigkeit bei Kindern fehlen.

*Können auch Umweltfaktoren eine MS bei Kindern auslösen?*

**Prof. Dr. med. Barbara Plecko:** Zur Entstehung einer MS bei Erwachsenen tragen genetische Faktoren und Umweltfaktoren bei. Da Kinder erst eine relativ kurze Exposition gegen Umweltfaktoren aufweisen, haben genetische Faktoren in dieser Altersgruppe vermutlich eine höhere Bedeutung. Dazu, ob sich Risikofaktoren bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden, ist wenig bekannt.

*Warum erleiden Kinder aufgrund der MS häufig kognitive Einschränkungen?*

**Michael Linnebank:** Kognitive Einschränkungen treten im Verlauf der Erkrankung bei vielen, vermutlich den meisten Erwachsenen auf. Beginnt die Erkrankung im Kindesalter, ist das zentrale Nervensystem unter Umständen bereits in der Phase der Myelinbildung betroffen. Dies könnte zur hohen Prävalenz kognitiver oder allgemeiner neuropsychologischer Einschränkungen bei Kindern mit MS beitragen. Aber auch hier sind die zugrunde liegenden Mechanismen nicht gut verstanden. Denn eigentlich weist das zentrale Nervensystem von Kindern eine höhere Plastizität als das Erwachsener auf und sollte lokalisierte Schäden besser kompensieren können. Die neurokognitiven Defizite im Sinne einer herabgesetzten Konzentrationsspanne, einer verlangsamten Reizverarbeitung und Beeinträchtigung exekutiver Funktionen können früh zu einer Verschlechterung der schulischen Leistungen führen. Möglicherweise spielt bei der Entstehung neuropsychologischer Einschränkungen bei Kindern eine andauernde, in der Bildgebung oft schwer fassbare Entzündungsaktivität eine wichtige Rolle. Insgesamt haben Kinder eher mehr Läsionen als Erwachsene und dennoch eine bessere Regeneration (Pichler 2013).

**Lässt sich die MS gut zu einer ADEM (akute disseminierte Enzephalopathie) abgrenzen?**

**Michael Linnebank:** Eine ADEM kann durch Umweltfaktoren, wie beispielsweise Virusinfekte oder Impfungen, ausgelöst werden. In der bildgebenden Diagnostik liegen bei einer ADEM meist mehrere grosse T2-hyperintense Läsionen vor, und klinisch treten oft multifokale, eher schwere Symptome mit begleitender Enzephalopathie auf. Obwohl diese Kennzeichen nicht typisch für eine MS wären, kann die Abgrenzung im Einzelfall schwierig sein. Selbst histologisch ist eine eindeutige Unterscheidung kaum möglich. Zudem kann die üblicherweise monophasische ADEM in Form weiterer Schübe in eine MS übergehen. In manchen Fällen lässt sich eine ADEM daher nicht gut von einer MS abgrenzen. Treten innerhalb der nächsten 2 Jahre nach einer möglichen ADEM keine weiteren Symptome oder MS-typischen Veränderungen in magnetresonanztomografischen Untersuchungen auf, darf man von einer monophasischen ADEM in Abgrenzung zu einer chronisch-entzündlichen MS ausgehen.

**Wie sieht die Behandlung aus? Wann sollte beispielsweise auch mit Medikamenten wie Natalizumab, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt werden?**

**Barbara Plecko:** Es gibt keine kontrollierten Studien zur MS-Therapie bei Kindern. Fallserien lassen jedoch annehmen, dass die für die Therapie bei Erwachsenen schon länger verfügbaren Substanzen wie Interferone und Glatirameracetat bei Kindern wirksam sind. Die International Pediatric MS Study Group hat auf Basis verfügbarer Daten Therapieempfehlungen zur Basis- sowie Eskalationstherapie bei juveniler MS erarbeitet (Krupp et al.: Multiple Sclerosis 2013). Vergleichbare Daten zu den neueren, zum Beispiel oral verfügbaren Medikamenten fehlen noch. Auch für die MS im Kindesalter gilt jedoch grundsätzlich, dass diese krankheitsmodifizierenden Medikamente den Verlauf verbessern, nicht aber aufhalten können. Etwa ein Drittel der Patienten mit juveniler MS zeigt einen aggressiven Krankheitsverlauf und benötigt eine Therapieumstellung. Wie auch bei Erwachsenen zeigt sich Natalizumab bei aggressiver juveniler MS als sehr effektiv, ist jedoch erst ab dem 18. Lebensjahr zugelassen und birgt ein mit der Dauer der Anwendung steigendes Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Da MS bei Kindern als Orphan disease anzusehen ist, sollten die Krankenkassen die bei erwachsenen Patienten wirksamen Medikamente jedoch auch bei Kindern erstatten. Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid und Mitoxantron werden wegen der Langzeitriskien bei Kindern nur noch äusserst zurückhaltend eingesetzt. Noch mehr als Erwachsene benötigen Kinder jedoch eine multiprofessionelle Betreuung, um mögliche Folgen der Schäden des zentralen Nervensystems so weit wie möglich zu verhindern oder zu lindern. Kinder mit MS sollten an neuropädiatrischen Zentren behandelt werden.

**Lassen sich auch die kognitiven Symptome behandeln?**

**Michael Linnebank:** Auch hierzu existieren keine aussagekräftigen Studien. Bei Erwachsenen mit MS sind kognitive Störungen, die von strukturellen Hirnschä-

den resultieren, meist nicht erfolgreich medikamentös zu behandeln. Ein neurokognitives Training und eine spezialisierte Rehabilitation können Symptome manchmal bessern. Allerdings resultieren kognitive Einschränkungen bei Erwachsenen und Kindern mit MS häufig zumindest teilweise von depressiven Störungen, die reaktiv oder primär krankheitsbedingt sein können, oder treten im Rahmen einer Fatigue, also einer krankhaften mentalen oder physischen Erschöpfbarkeit auf. Werden diese erkannt und erfolgreich behandelt, können sich auch kognitive Einschränkungen bessern. Auch hier liegen die therapeutischen Ansätze allerdings im Off-label-Bereich.

**Müsste im Bereich der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mehr Forschung betrieben werden?**

**Barbara Plecko:** Studien mit Minderjährigen unterliegen hohen regulatorischen Auflagen. Die geringe Zahl der juvenilen MS-Patienten, die oft unsichere Diagnose und der heterogene Krankheitsverlauf erfordern zudem ein aufwendiges Multicenter-Design. Plazebokontrollierte Studien wären statistisch am aussagekräftigsten, sind aber ethisch nicht vertretbar, da bereits potenziell wirksame therapeutische Optionen bekannt sind. Angesichts der geringen Zahl der im Kindesalter diagnostizierten Fälle sind Medikamente vergleichende Studien kaum realisierbar. Zudem sind solche Studien bei der geringen Anzahl der später zu behandelnden Patienten für die Pharmaindustrie nicht lukrativ. Die International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group setzt im Rahmen eines weltweiten Netzwerkes wichtige Initiativen, um diese Hürden bald zu überwinden.

**Korrespondenzadresse:**  
 PD Dr. med. Michael Linnebank  
 Leitender Arzt  
 Klinik für Neurologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 26  
 8091 Zürich  
 E-Mail: michael.linnebank@usz.ch

und

Prof. Dr. med. Barbara Plecko  
 Abteilungsleiterin Neurologie  
 Kinderspital Zürich  
 Steinwiesstrasse 75  
 8032 Zürich  
 E-Mail: barbara.plecko@kispi.uzh.ch

Referenzen:

1. Barbara Kornek: Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis, *Neuropediatrics* 2013; 44: 309–313.
2. Silvia Tenenbaum: Clinical Neurology and Neurosurgery 1155 (2013; S21–S29).
3. Sandra Brigi et al.: Pediatric Multiple Sclerosis. *Journal of Child Neurology* 2012; 27: 1378–1383.
4. Blaschek et al.: *Neuropediatrics* 2012; 43: 176–183.