

DIPLOMARBEIT

**Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter -
Gibt es Unterschiede zwischen pädiatrischer Multipler Sklerose und Multipler
Sklerose im Erwachsenenalter?**

eingereicht von
David Köpf

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)
an der**

an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Universitätsklinik für Neurologie

Abteilung für Allgemeine Neurologie
unter der Anleitung der Betreuer

**Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ rer.nat. Sonja Hochmeister
und Dr.med.univ. Alexander Pichler**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26. August 2015

David Köpf eh

Danksagungen

Erstmals möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.in rer.nat. Sonja Hochmeister für das Ermöglichen dieser Arbeit auf der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz und für die hilfreichen Anregungen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei Herrn Dr.med.univ. Alexander Pichler für die hilfreiche fachliche Beratung und Unterstützung bei diversen Fragestellungen und Problemen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Schwester Mag.^a Silvia Köpf, meinem Bruder DI Andreas Köpf und meinem Vater DI Thomas Köpf für das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik meinen Dank aussprechen. Im Übrigen möchte ich mich generell für die Unterstützung bei meiner Familie bedanken, denn ohne sie wäre mein Medizinstudium nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des Nervensystems im jungen Erwachsenenalter. Bei etwa 3-4% aller Betroffenen tritt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr (pädiatrische MS) auf. Aktuell herrscht in der Literatur eine Debatte, ob es sich bei pädiatrischer MS um eine eigene Krankheitsentität handelt, oder ob bestehende Unterschiede zur Erwachsenenform bedingt durch die noch nicht abgeschlossene Gehirnentwicklung verursacht sind.

Ziel: Kernthema der Arbeit ist die Frage, ob und inwieweit Unterschiede zwischen pädiatrischer Multipler Sklerose und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter existieren.

Methoden: Es wurde anhand von aktueller Literatur der derzeitige Wissensstand über pädiatrische MS gesammelt und vergleichend mit der erwachsenen Form von MS analysiert. Auf der Suche nach relevanten Publikationen wurde die medizinische Datenbank PubMed für den Zeitraum von 2004-2015 herangezogen. Weiters wurden noch Lehrbücher der Neurologie verwendet.

Resultate: Bei pädiatrischen PatientInnen wird eine häufigere Frequenz von Schüben festgestellt. Weiters haben Kinder eine erhöhte Läsionsbelastung und häufiger infratentoriale Läsionen. Der inflammatorische Prozess gestaltet sich fulminanter und kognitive Einbußen kommen ebenfalls häufiger bei Kindern vor. Nichtsdestotrotz ist der Langzeitverlauf bei Kindern weniger progredient. Der Eintritt der sekundären Verlaufsform geschieht erst nach längerer Krankheitsdauer, jedoch sind die PatientInnen etwa um 10 Jahre jünger als im Erwachsenenalter Erkrankte.

Interpretation: Als mögliche Erklärungen für einige der in den Studienergebnissen gefundenen Unterschiede dienen die Unterschiede in der Physiologie und im Hormonhaushalt bzw. der angenommenen besseren Plastizität und Reparaturfähigkeit des Gehirns im Kindesalter.

Abstract

Background: Multiple Sclerosis is the most common chronic inflammatory disease of the central nervous system in young adults. In about 3-4% of the cases, the disease occurs before the age of 18 (pediatric-onset MS) years. To date it cannot be specified if pediatric-onset MS is an own disease entity or just different due to an incomplete development of the brain.

Aim: The aim of this thesis was to summarize the current knowledge of pediatric MS and to look for potential differences between pediatric- and the adult-onset form of MS.

Methods: Based on current literature this thesis focused on the present state of knowledge about pediatric-onset MS compared to the adult-onset form of MS. Therefore the medical database PubMed was searched for the period of 2004-2015. Furthermore actual textbooks of neurology were used.

Results: Pediatric-onset MS-patients have a higher frequency of relapses. Children also have a higher burden of lesions, especially a higher number of infratentorial lesions. Several studies could demonstrate that pediatric MS-patients are more susceptible to cognitive impairment. Furthermore, the inflammatory process is more fulminant. Nevertheless, the long-term course with respect to disability is less progressive in children. The interval of the development of a secondary progressive form of MS is significantly longer in pediatric MS patients, even though due to the early onset of the disease it occurs about 10 years earlier compared to adults.

Conclusion: Possible explanations for several of the differences reported in the studies are the differences in the physiology and the hormone balance in the childhood. The assumed better plasticity and repair-mechanisms in the children's brain is also an explanation.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Glossar.....	IX
1 Einführung.....	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Zielsetzung.....	1
1.3 Forschungsfrage.....	2
2 Material und Methoden.....	3
2.1 Literaturrecherche.....	3
3 Allgemeines zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose.....	4
3.1.1 Ätiologie.....	4
3.1.2 Prävalenz von Multipler Sklerose.....	5
3.1.3 Altersverteilung von Multipler Sklerose.....	6
3.1.4 Symptome von Multipler Sklerose.....	6
3.1.5 Verlaufsformen der Erkrankung.....	8
3.1.6 Diagnostik von Multipler Sklerose.....	10
3.1.7 Morphologische Veränderungen bei Multipler Sklerose.....	11
4 Ergebnisse – Unterschiede zwischen pädiatrischer und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter.....	13
4.1 Unterschiede in der Morphologie.....	13
4.1.1 Unterschiede in der Läsionsbelastung.....	13
4.1.2 Verlust von grauer Substanz bei Multipler Sklerose.....	15
4.1.3 Auswirkungen auf die weiße Substanz bei Multipler Sklerose.....	16
4.2 Unterschiede in der Diagnostik von Multipler Sklerose zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Form.....	16
4.3 Unterschiede in der klinischen Symptomatik zwischen pädiatrischer Multipler Sklerose und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter.....	21
4.3.1 Unterschiede in der Erkrankungsschwere bei Krankheitsausbruch.....	21
4.3.2 Unterschiede in der Schubrate zwischen Kindern und Erwachsenen.....	22

4.3.3 Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit.....	23
4.3.4 Häufigkeitsverteilung der ersten Symptome im Vergleich.....	24
4.3.5 Unterschiede in der kognitiven Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose.....	26
4.3.6 Kognitive Einbußen im zeitlichen Verlauf.....	28
4.4 Unterschiede in Verlauf und Prognose.....	30
4.4.1 Unterschiede in der Verlaufsform.....	30
4.4.2 Unterschiede in der Konversion zu Multipler Sklerose.....	30
4.4.3 Dauer der Entwicklung einer sekundär progredienten Verlaufsform.....	31
4.4.4 Prognostische Faktoren.....	34
4.5 Therapie von Multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter.....	35
5 Diskussion.....	38
6 Schlussfolgerung.....	43
7 Literaturverzeichnis.....	44
8 Lebenslauf.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung bei POMS.....	6
Abbildung 2: Verlaufsformen	10
Abbildung 3: MRT-Bild eines an Multipler Sklerose erkrankten Kindes.....	12
Abbildung 4: MRT-Charakteristika Jugendliche/Erwachsene.....	14
Abbildung 5: Vergleich zw. den Kriterien in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bei pädiatrischen PatientInnen.....	20
Abbildung 6: Häufigkeitsunterschiede bezogen auf die Schubrate.....	23
Abbildung 7: erste Symptome bei pädiatrischer MS.....	24
Abbildung 8: Diagramm über den zeitlichen Verlauf von MS.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	8
Tabelle 2:	Lokalisation von MS-Herden bei Kindern und Erwachsenen.....	15
Tabelle 3:	MRT-Kriterien zur Prädiktion von MS.....	20
Tabelle 4:	Vergleich der Schubrate zwischen Kindern und Erwachsenen.....	22
Tabelle 5:	Vergleich der Initialsymptome.....	25
Tabelle 6:	Kognitive Einbußen im zeitlichen Verlauf.....	29
Tabelle 7:	EDSS im zeitlichen Verlauf.....	31

Glossar

ADEM	Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (eine entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems – eine Differenzialdiagnose zu Multipler Sklerose)
AOMS	Adult Onset Multiple Sclerosis (Multiple Sklerose mit Beginn im Erwachsenenalter [ab dem 18. Lebensjahr])
CIS	Clinically Isolated Syndrome (Klinisch-Isoliertes Syndrom)
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor)
DSS	Kurtzke Disability Status Scale
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Funktionssysteme
GM	Grey Matter (graue Substanz)
HLA	Human Leukocyte Antigen
LL	Lesion Load
McDonald-Kriterien	Grundlage zur Diagnosestellung von MS
MS	Multiple Sklerose / Encephalomyelitis disseminata
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
POMS	Pediatric Onset Multiple Sclerosis (Multiple Sklerose mit Beginn im Kindesalter [unter 18 Jahren])
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis (primär progrediente Verlaufsform)
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (Schubförmige Verlaufsform der MS)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (sekundär progrediente Verlaufsform)
WM	White Matter (weiße Substanz)
ROI	Region of Interest (untersuchter Bereich)

1 Einführung

1.1 Problemstellung

Multiple Sklerose ist eine häufige Erkrankung, die überwiegend junge Menschen betrifft und einen häufigen Grund für Invalidität darstellt. (Kamm et al. 2014) Zwar sind überwiegend Erwachsene davon betroffen (durchschnittliches Erkrankungsalter 27 Jahre), MS kann sich aber auch bereits im Kindes- und Jugendalter (unter 18 Jahre) manifestieren.

Als Ursache wird ein Zusammenwirken autoimmuner Prozesse mit Umweltfaktoren angenommen. Aufgrund der Tatsache, dass Umwelteinflüsse bei Kindern noch besser nachvollziehbar sind als bei erwachsenen PatientInnen, lassen sich durch einen Vergleich beispielsweise zielführendere Erkenntnisse über die Ätiologie und den Einfluss umweltbedingter Risikofaktoren von Multipler Sklerose untersuchen.

Weiters können auch die im Rahmen der kindlichen Entwicklung und der Pubertät auftretenden physiologischen und hormonellen Veränderungen beobachtet und in Bezug auf Eigentümlichkeiten im Zusammenhang mit MS bewertet werden. Auch die Reaktion des noch nicht fertig ausgereiften ZNS auf die durch MS verursachten Noxen stellt hierbei einen interessanten Forschungsgegenstand dar.

1.2 Zielsetzung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht darin, Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zwischen POMS (pediatric onset MS, unter 18 Jahre) und AOMS (adult onset MS) herauszuarbeiten und zusammenzufassen. Eine weitere Fragestellung liegt im Vergleich der zurzeit gebräuchlichen Diagnosekriterien und deren Eignung für PatientInnen mit Krankheitseintritt im Kindesalter.

1.3 Forschungsfrage

Gibt es Unterschiede zwischen pädiatrischer Multipler Sklerose und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter?

Die Forschungsfrage ist für beide Geschlechter bedeutsam, jedoch für Frauen etwas mehr, da sie stärker von MS betroffen sind als Männer.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Zur Beantwortung der Kernfrage, wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt.

Dafür wurde die medizinische Datenbank PubMed für den Zeitraum zwischen 2004-2015 nach relevanter Literatur in Bezug auf pädiatrische Multiple Sklerose durchsucht. Unter anderem kamen folgende Schlagworte zum Einsatz, um eine gezielte Suche nach randomisierten klinischen Studien, Reviews, Fallberichten und Therapie-Leitlinien zu ermöglichen: „pediatric multiple sclerosis, therapy pediatric multiple sclerosis, McDonald criteria, EDSS, multiple sclerosis diffusion tensor imaging, initial symptoms, prevalence, etiology, diagnostic criteria, grey matter, white matter“.

Bei der Suche wurden mehr als 200 relevante Artikel und Abstracts zu den diversen Teilbereichen der pädiatrischen Multiplen Sklerose hinsichtlich der Unterschiede zur Ausprägung des Krankheitsbildes im Erwachsenenalter gefunden. Etwas weniger als die Hälfte der Artikel kamen hinsichtlich der Thematik dieser Arbeit zur Verwendung.

Es wurden nur Artikel und Reviews verwendet, welche auf Englisch oder in deutscher Sprache veröffentlicht wurden. Weiters wurde noch von Fach- und Lehrbüchern aus dem Gebiet der Neurologie Gebrauch gemacht.

3 Allgemeines zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose

Als Multiple Sklerose bezeichnet man eine idiopathische Autoimmunerkrankung, welche infolge chronisch-entzündlicher Prozesse zu einer Entmarkung des zentralen Nervensystems führt. Die Erkrankung ist fortlaufend und obwohl eine partielle Remyelinisierung in der Anfangsphase der Erkrankung erfolgen kann, vermögen die körpereigenen Reparaturmechanismen nicht ausreichend diesem Prozess entgegenzuwirken. Es werden vor allem die Myelinscheiden im Gehirn und im Rückenmark, aber auch die Nervenfasern selbst geschädigt. Mit zunehmender Dauer dieser entzündlichen Abläufe gehen mehr und mehr Neurone, Markscheiden und Axone sowie Gliazellen zugrunde. (Mattle et al. 2011) Bei einem Anteil von etwa 3-4% der von Multipler Sklerose (MS) betroffenen PatientInnen beginnt die Erkrankung bereits vor dem Erreichen des 18. Lebensjahres, man spricht bei diesen PatientInnen von pädiatrischer Multipler Sklerose. (Donohue et al. 2011)

3.1.1 Ätiologie

Die Auslöser für die Entstehung von Multipler Sklerose sind derzeit noch weitestgehend ungeklärt, man geht jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus. Diskutiert werden unter anderem eine starke genetische Prädisposition, sowie verschiedene Umwelteinflüsse (z.B. Vitamin-D-Mangel, Rauchen). (Eskandari et al. 2015) Studien an monozygoten Zwillingen zeigen beispielsweise eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von MS beim jeweils anderen Zwilling. Das Risiko für Verwandte ersten Grades beträgt ca. 2-5%. (Inaloo et al. 2013) Da Frauen im jungen gebärfähigen Alter häufiger von MS betroffen sind, gilt eine hormonelle Mitbeeinflussung ebenfalls als naheliegend. (Siroos et al. 2014) Auch eine Exposition gegenüber verschiedener Viren wird als möglicher Begleitfaktor intensiv beforscht, wenngleich diesbezüglich noch keine eindeutigen Ergebnisse vorliegen. Zum Beispiel sind nahezu alle PatientInnen mit MS Epstein-Barr Virus-seropositiv und Menschen, welche schon einmal in ihrem Leben an Mononukleose erkrankt waren, haben laut einer Studie von Casiraghi et al. ein 20-fach erhöhtes Risiko an MS zu erkranken. (Kamm et al. 2013; Casiraghi et al. 2012; Yea et al. 2013) Serologische Nachweise für abgelaufene Infektionen mit

dem EBV konnten bei 85-88% der pädiatrischen MS-PatientInnen nachgewiesen werden, wohingegen nur 44-77% der gesunden Kontrollgruppe EBV-positiv waren. (Waldman et al. 2014) Die Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien weisen darauf hin, dass eine vermehrte Sonnenexposition und/ oder die orale Einnahme von Vitamin-D, sowie erhöhte D3-Spiegel im Serum, mit einem verminderten Risiko an MS zu erkranken, einhergehen. (Hejazi et al. 2014) Des Weiteren konnte eine Beziehung zwischen der Schubrate von Kindern mit MS und der Vitamin-D Serumkonzentration hergestellt werden. (Waldman et al. 2014)

In einem Tiermodell mit Ratten wurde ein Vitamin-D-Mangel mit einer höheren Prävalenz, Schubrate und Progression von EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, ein Tiermodell von MS) in Verbindung gebracht. Eine Gabe von Vitamin D führte speziell bei den juvenilen/adoleszenten Tieren zu einem signifikant milderem EAE-Verlauf, im Gegensatz zu den Tieren welche die reguläre oder Vitamin D-arme Diät zu sich nahmen. (Adzemovic et al. 2013)

3.1.2 Prävalenz von Multipler Sklerose

Mit ca. 2 Mio. Betroffenen weltweit ist MS eine der häufigsten neurologischen Störungen des jungen Erwachsenenalters. Inzidenz und Prävalenz weisen dabei eine sehr starke regionale Variabilität auf. In Europa beträgt die Prävalenz für MS ca. 30/100.000 EinwohnerInnen. (Kingwell et al. 2013) Österreich liegt mit einer Prävalenz von 98,5/100.000 EinwohnerInnen im europäischen Mittelfeld. (Baumhackl et al., 2002) Es zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, so haben Studien in Schottland und Nordirland Prävalenzen von ca. 200/100.000 EinwohnerInnen (Jahr: 2010) ergeben, wohingegen in Südeuropa (Sizilien) teilweise eine Prävalenz von unter 20/100.000 EinwohnerInnen vorliegt. Frauen sind im Faktor 1,1 bis 3 Mal häufiger von MS betroffen als Männer. Derzeit ist ein Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen, was unter anderem auch auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist. (Mackenzie et al. 2013)

Die pädiatrische MS hingegen ist vergleichsweise wesentlich seltener. Aus Daten des „Atlas of MS 2013“ lässt sich eine gepoolte weltweite Prävalenz von pädiatrischer MS (unter 18 Jahre) von 0,63/100.000 EinwohnerInnen berechnen. Einer Studie zufolge beträgt die Inzidenz in Deutschland bei der Altersgruppe der unter 10-jährigen Kinder 0,09/100.000 Personenjahre und steigt in der

Altersgruppe der 14-15-jährigen auf 2,64/100.000 Personenjahre an. (Reinhardt et al. 2014)

3.1.3 Altersverteilung von Multipler Sklerose

Unter Bezugnahme einer Studie von Stark et al wird im folgenden Diagramm (Abbildung 1) die prozentuelle Altersverteilung der pädiatrischen MS dargestellt. Dabei ist deutlich erkennbar, dass sich ab einem Alter von etwa 14 Jahren die weibliche Prädominanz, wie sie auch bei der AOMS existent ist, zu entwickeln scheint. (Stark et al. 2008)

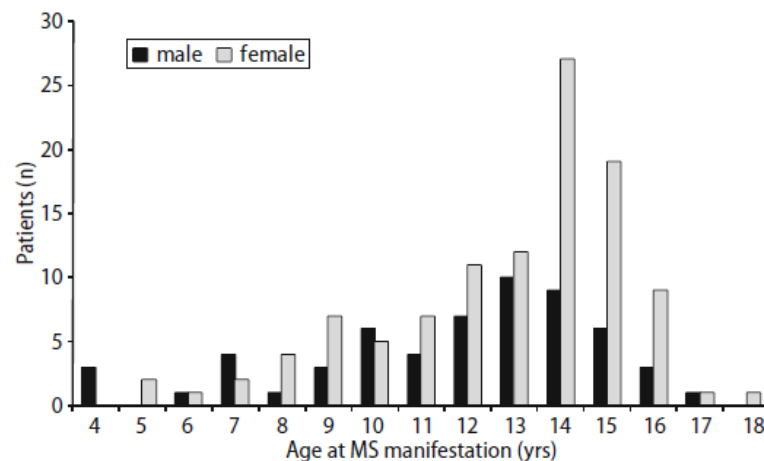


Fig. 1 Age and gender distribution at disease manifestation in a cohort of 166 patients with paediatric MS

Abbildung 1: Altersverteilung bei POMS

Quelle: Stark et al. 2008

3.1.4 Symptome von Multipler Sklerose

Die Symptomatik von Multipler Sklerose ist je nach Lokalisation der entzündlichen Veränderungen im Gehirn bzw. Rückenmark mannigfaltig und kann daher unterschiedlichste neurologische Ausfälle hervorrufen. Charakteristisch ist das rezidivierende Auftreten von Symptomen wie etwa Sehstörungen (Optikusneuritis, Visusminderung, Doppelbilder), Einbußen der motorischen Funktion oder sensible Ausfallserscheinungen. (Carvalho et al. 2014)

Das erstmalige Auftreten derartiger MS-typischer Beschwerden wird in der Literatur als Klinisch-Isoliertes-Syndrom (CIS) bezeichnet. Das CIS wird als potenzielle Vorstufe von MS angesehen. (Reitz et al. 2012) Etwa 60-80% der PatientInnen entwickeln in Folge einer einmaligen demyelinisierenden Episode innerhalb der nächsten 10 Jahre eine definitive MS. (Marcus et al. 2012) Das neu aufgetretene Symptom wird durch ein inflammatorisches demyelinisierendes Ereignis im ZNS verursacht. Ein CIS muss für mindestens 24 Stunden bestehen und darf dabei nicht durch Fieber oder eine Infektion erklärbar sein. (Alroughani et al. 2012; Marcus et al. 2012)

Der von Kurtzke entwickelte EDSS (Expanded Disability Status Scale) ist eine gängige Skala zur Bestimmung des Schweregrades der durch MS entstandenen Behinderung. Die Skala reicht von 0-10, wobei 0 einem normalen neurologischen Status entspricht und 10 den Tod als Folge von Multipler Sklerose beschreibt. (Kurtzke 1983) Bei werten von weniger als 4 werden neurologische Funktionssysteme als Maß für die Einschränkung angewandt, ab einem Wert über 4 wird die noch mögliche Gehstrecke als Maß herangezogen.

Es werden folgende Funktionssysteme (FS) unterschieden: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, zerebrale Funktionen, Sensorium, Visus, Blasen- und Mastdarmfunktion. Diese Funktionssysteme können eine Beeinträchtigung vorweisen, welche dabei wiederum in 6 Schweregrade unterteilt wird.

EDSS-Grad	Beschreibung
0,0	Keine neurologischen Symptome (alle FS: Grad 0)
1,0	Keine Behinderung, leichte Symptomatik in einem FS (Grad 1)
1,5	Keine Behinderung, mehr als ein FS Grad 1
2,0	Leichte Behinderung in einem FS (Grad 2)
2,5	Leichte Behinderung in zwei FS (2 FS Grad 2, andere Grad 0 oder 1)
3,0	Mäßiggradige Behinderung in einem FS (Grad 3), oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), jedoch voll gehfähig.
3,5	mäßiggradige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0

	oder 1) – uneingeschränkte Gehfähigkeit
4,0	Gehfähig ohne Hilfe bis 500 m, PatientIn ca. 12 h pro Tag aktiv, ein FS Grad 4, andere Grad 0 oder 1
4,5	Gehfähig ohne Hilfe bis 300 m, voll arbeitsfähig, geringe Aktivitätseinschränkungen, minimal auf Hilfe angewiesen, ein FS Grad 4, andere Grad 0 oder 1
5,0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast bis ca. 200 m, tägliche Arbeit nur noch eingeschränkt möglich
5,5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast bis ca. 100 m, durch Behinderung sind bestimmte tägliche Aktivitäten unmöglich
6,0	Intermittierend oder einseitig konstante Unterstützung (durch Krücken, etc.) um eine Strecke von 100 m ohne Rast zu bewältigen
6,5	Konstante, beidseitige Gehunterstützung nötig, um 20 m Gehstrecke zu bewältigen
7,0	Mit Unterstützung nicht möglich, mehr als 5 m weit zu gehen, auf Rollstuhl angewiesen, selbständig mobil und für 12 h wach
7,5	Unfähigkeit mehr als ein paar Schritte zu gehen, an Rollstuhl gebunden, kann nicht den ganzen Tag im Rollstuhl sein, eventuell motorisierter Rollstuhl notwendig, stellenweise auf Hilfe angewiesen
8,0	PatientIn größtenteils im Bett liegend oder im Rollstuhl sitzend, Körperpflege selbständig möglich, Arme sind gut funktionsfähig
8,5	PatientIn größtenteils an das Bett gebunden, reduzierte Funktionsfähigkeit der Arme, Körperpflege partiell möglich
9,0	PatientIn bettlägerig, kann essen und kommunizieren, vollkommen auf Hilfe angewiesen
9,5	PatientIn völlig hilflos, essen und kommunizieren unmöglich (Schluckstörung)
10	Tod in Folge der Multiplen Sklerose

Tabelle 1: Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke 1983)

3.1.5 Verlaufsformen der Erkrankung

Grundsätzlich gibt es bei Multipler Sklerose mehrere Verlaufsformen, welche sich

im Alter der Erstmanifestation, im zeitlichen Verlauf und in der Symptomatik unterscheiden.

Ein schubförmiger Verlauf (RRMS) zählt mit etwa 85% zu der häufigsten Form am Beginn der Erkrankung und ist überwiegend bei jüngeren PatientInnen mit einem Alter von etwa 20-40 Jahren zu finden. (Renoux et. al. 2007)

Definitionsgemäß kommt es dabei zum Auftreten von neurologischen Defiziten, auch als Krankheitsschub bezeichnet. Die Beschwerden können sich in der Folge wieder rückbilden, aber auch zu bleibenden neurologischen Defiziten führen. Zwischen den einzelnen Schüben bestehen Phasen ohne Krankheitsprogression. Als Schub wird das Neuauftreten bzw. die Verschlechterung von vorbestehenden neurologischen Defiziten bezeichnet, welche zumindest für 24 Stunden bestehen bleiben. (Duddy et al. 2014)

Mit den modernen therapeutischen Möglichkeiten tritt charakteristischerweise weniger als ein Schub pro Jahr (0,38-0,87) auf. (Chitnis 2012) Nach etwa 17-20 Jahren geht die RRMS häufig in die sekundär progrediente Form (SPMS) über. (Renoux et al. 2007) Bei der sekundär progredienten Verlaufsform treten nur noch vereinzelt Schübe auf, jedoch kommt es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der neurologischen Defizite ohne zwischenzeitlicher Verbesserung.

In ca. 15% der Fälle tritt die primär progrediente Verlaufsform (PPMS) auf. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose ist um etwa 10 Jahre höher als bei RRMS, weiters sind verhältnismäßig mehr Männer davon betroffen. (Holland et al. 2011; Bienik et al. 2006) Die primär progrediente Verlaufsform kennzeichnet sich dadurch, dass es von Erkrankungsbeginn an zu einer fortwährenden Verschlechterung von neurologischen Beschwerden kommt, ohne dass einzelne Schübe abgegrenzt werden können. (Tully et al. 2013).

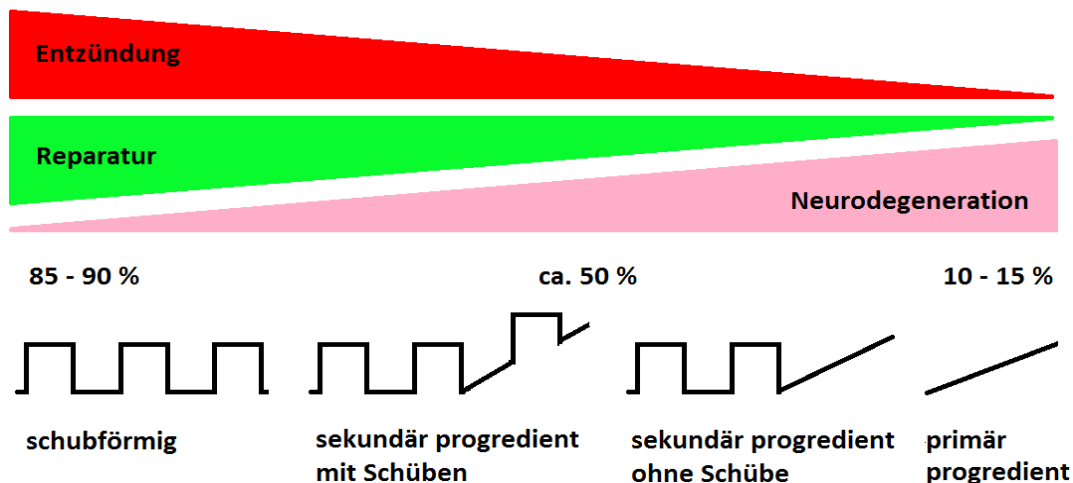


Abbildung 2: Verlaufsformen

Quelle: <https://vmc.medunigraz.at/moodle/mod/resource/view.php?id=3902>

3.1.6 Diagnostik von Multipler Sklerose

Neben der klinischen Bewertung der Symptome - welche nach wie vor sehr große Relevanz besitzt - ist vor allem die Bildgebung mittels MRT ein Grundpfeiler für die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose. Vor Einführung der modernen Bildgebung galten die Kriterien von Poser et al. als Standard in der MS-Diagnostik. Dabei galt eine MS Diagnose gesichert, wenn zwei Schübe und der klinisch objektivierbare Nachweis für zwei getrennte Läsionen vorlagen. (Poser et al., 1983) Seit dem Jahr 2010 hat sich eine mehrfach überarbeitete Version der McDonald-Kriterien als Standard für die Diagnosestellung etabliert. Damit konnte sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität deutlich erhöht und vor allem der Zeitraum bis zur definitiven Diagnose erheblich verkürzt werden. (Polman et al., 2011)

Die Diagnosestellung erfolgt hierbei durch den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Trennung des Auftretens von im MRT sichtbaren Entmarkungsherden (Läsionen).

2010 McDonald-Kriterien:

Für die räumliche Dissemination wurden folgende Kriterien vereinbart:

≥ 1 T₂-Läsion in mindestens 2 der 4 folgenden Lokalisationen im ZNS:

- Periventrikulär

- Juxtacortikal
- Infratentorial
- Rückenmark (Polman et al. 2011)

Die Kriterien für die zeitliche Dissemination werden folgendermaßen beschrieben:

- Eine neue T₂- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion (also aktiv ablaufende Entzündung) in einer MRT-Folgeuntersuchung in Referenz zum ersten MRT-Scan, unabhängig vom Zeitpunkt dieser ersten Untersuchung.
- Simultane Präsenz von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden Läsionen (aktive Entzündung) und nicht Gadolinium-aufnehmenden Läsionen (inaktive, bereits abgelaufene Entzündung) im MRT zu einem unbestimmten Zeitpunkt.

Bei den McDonald-Kriterien von 2010 wurde auch auf eine bessere Eignung für pädiatrische PatientInnen eingegangen, als es in den vorangegangenen Kriterien der Fall war. Diese vereinfachten Kriterien für die räumliche Disseminierung werden nun eher bei den PatientInnen mit Eintritt im Kindesalter erfüllt. (Polman et al. 2011) Auf diesem Wege konnte man eine höhere diagnostische Sensitivität erreichen, insbesondere für über 11 Jahre altes pädiatrische PatientInnen. (Chitnis 2012; Pena et al. 2013) Ein Vergleich der einzelnen Diagnosekriterien und ihre Eignung für pädiatrische PatientInnen wird in Kapitel 4.2 näher ausgeführt.

3.1.7 Morphologische Veränderungen bei Multipler Sklerose

Multiple Sklerose wurde bisher als multifokale Erkrankung der weißen Substanz betrachtet und für die Darstellung der disseminierten Läsionen im ZNS ist die Magnetresonanztomographie als diagnostische Maßnahme mittlerweile unverzichtbar geworden. Zwei relevante Gewichtungen im MRT sind besonders erwähnenswert. Mithilfe der T₁-Gewichtung können unter Gadolinium-Gabe aktuell ablaufende Entzündungen (also Gadolinium-aufnehmende Läsionen) sichtbar gemacht werden. Bei der T₂-Gewichtung lassen sich aktive und inaktive Läsionen hyperintens darstellen. (Miller 2004) Das MRT ist jedoch nicht nur für die Diagnose von MS von Bedeutung, es werden in vielen Studien auch morphologische

Veränderungen wie die Atrophie von Strukturen oder auch die Läsionslast unter Therapie mithilfe der Bildgebung mittels MRT beurteilt. (Enzinger et al. 2015)

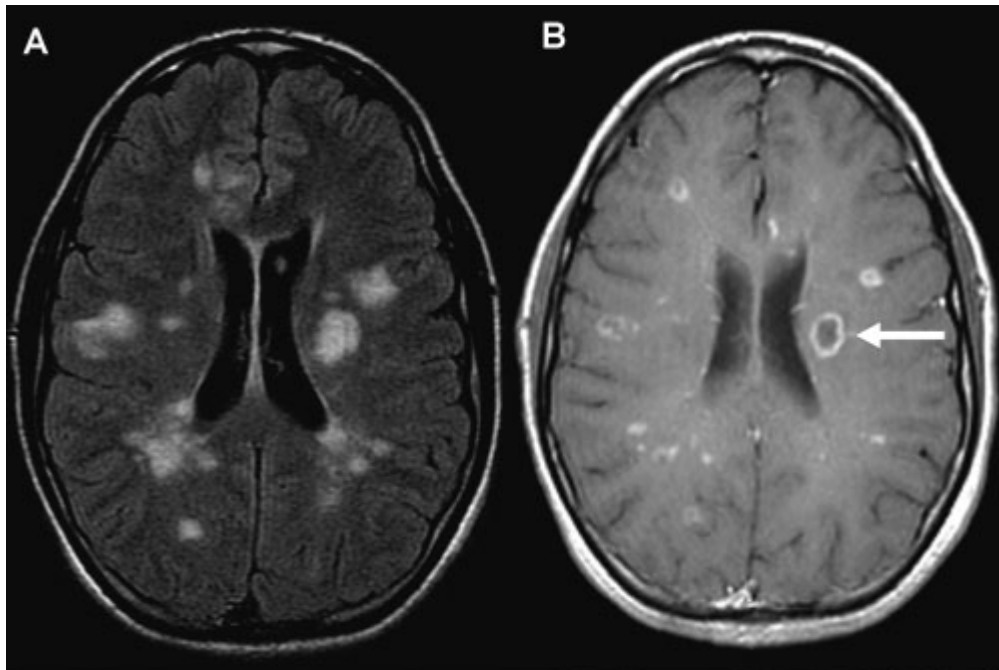


Abbildung 3: MRT-Bild eines an Multipler Sklerose erkrankten Kindes

Quelle: Thomas et al. 2008

Zur besseren Veranschaulichung der diagnostischen Möglichkeiten bei Multipler Sklerose wurden 2 MRT-Schnittbilder aus der Studie von Thomas et al. abgebildet. Auf Bild A (FLAIR-MRT-Sequenz) aus der Abbildung 3 sind multiple kleine, diskrete, eiförmige, hyperintense Läsionen in der periventrikulären und juxtacorticalen weißen Substanz, sowie in septaler weißer Substanz, als auch im Corpus Callosum sichtbar.

Auf der rechten Seite (Bild B: axial T₁ MRT-Bild mit Kontrastmittel) sind mehrere Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen zu sehen. Die mit dem Pfeil markierte Läsion zeigt ein Ring-Enhancement um einen hypointensen Kern, was kennzeichnend für einen hyperakuten MS-Plaques ist. (Thomas et al. 2008)

Nach diesem allgemeinen Überblick über die Multiple Sklerose folgt im nächsten Kapitel nun der Vergleich der beiden zu untersuchenden PatientInnengruppen, beginnend mit den morphologischen Eigenschaften.

4 Ergebnisse – Unterschiede zwischen pädiatrischer und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter

Im Folgenden Abschnitt wird auf die markantesten Unterschiede zwischen den PatientInnengruppen eingegangen.

4.1 Unterschiede in der Morphologie

4.1.1 Unterschiede in der Läsionsbelastung

Einer Studie von Ghassemi et al. zufolge aus dem Jahr 2014, bei der MRT-gestützt 29 pädiatrische mit 29 erwachsenen RRMS-PatientInnen verglichen wurden, haben Kinder und Erwachsene eine ähnliche Läsionsbelastung, wenn man die Anzahl der Läsionen zum Vergleich heranzieht. Die Durchschnittswerte für die jeweilige Anzahl an T₂-Läsionen betragen: POMS (pediatric-onset MS): 35,9 (40,8) vs. AOMS (adult onset MS): 28,8 (22,01), p = 0,41

Die Gesamtvolumina (auf das gesamte Gehirn bezogen) der T₂-Läsionen sind bei den pädiatrischen PatientInnen im Durchschnitt jedoch deutlich erhöht: Kinder: 12,76 cm³ (Standardabweichung: +/- 2,7 cm³) vs. Erwachsene: 10,03 cm³ (Standardabweichung: +/- 3,4 cm³), p<0,0013 (Ghassemi et al. 2014)

In derselben Studie wurde auch die T₂-Läsionsbelastung der unterschiedlichen Gehirnregionen verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass pädiatrische PatientInnen zu einer stärkeren Läsionsbelastung in den infratentorialen Regionen neigen. (Anzahl an PatientInnen mit infratentorialen T₂-Läsionen: 22 Kinder: 75,9% vs. 13 Erwachsene: 43,4%, P < 0,031; [insbesondere im Stammhirn: 62,1% vs. 26,7% und im Pons: 48,3% vs. 17,24%]; Anzahl infratentorialer T₂-Läsionen: 4,1 (5,6) vs. 1,45 (2,3), P < 0,021; Volumina: 4,31 (2,7) cm³ vs. 2,08 (2,4) cm³, P < 0.0013). AOMS-PatientInnen sind hingegen häufiger von supratentorialen Läsionen betroffen: Erwachsene: 96,5% vs. Kinder: 68,9%. (Ghassemi et al. 2014)

Waubant et al. überprüften mithilfe der retrospektiven Analyse von MRT-Daten die Unterschiede zwischen erwachsener und pädiatrischer Form von Encephalomyelitis disseminata. Für ihre Studie wurden die MR-Daten von 41

PatientInnen mit Krankheitsbeginn unter 18 Jahren verglichen mit den Daten von 35 PatientInnen, bei denen sich MS erstmals nach dem 18. Lebensjahr manifestiert hat. (Waubant et al. 2009)

Die Ergebnisse der Studie (Abbildung 4) sehen folgendermaßen aus:

Table 2. MRI Characteristics on the First Brain Scans^a

Characteristic	No. of Lesions, Median (Range)		P Value
	Pediatric MS (n=41)	Adult MS (n=35)	
Total number of T2-bright foci	21 (0-74)	6 (0-76)	<.001
Nonovoid, poorly defined T2-bright foci	3 (0-55)	0 (0-4)	<.001
Ovoid, well-defined T2-bright foci	12 (0-69)	5 (0-75)	.006
Large (≥ 1 cm) T2-bright foci	4 (0-26)	0 (0-5)	<.001
Gadolinium-enhancing lesions	2 (0-60)	0 (0-5)	<.001
Juxtacortical lesions	9 (0-48)	1 (0-8)	<.001
Periventricular lesions	6 (0-21)	2 (0-12)	<.001
Cerebellar lesions	0 (0-8)	0 (0-2)	.01
Brainstem lesions	1 (0-6)	0 (0-3)	.002
Corpus callosum lesions	1 (0-8)	0 (0-3)	.07

Abbildung 4: MRT-Charakteristika Jugendliche/Erwachsene

Quelle: Waubant et al. 2009

Auffallend ist eine substantielle Erhöhung von T₂-Läsionen (infratentorial sogar um das 4-Fache), sowie juxtacorticaler Läsionen bei der pädiatrischen Population, die bei der Erwachsenenpopulation verhältnismäßig nicht im selben Ausmaß zu beobachten waren. T₂-Aufhellungen in der Fossa cranii posterior waren bei Kindern signifikant häufiger (68,3% vs. 31,4%), ebenso wie Kontrastmittelaufnehmende Läsionen (68,4% vs. 21,2%). (Waubant et al. 2009)

Eine Studie unter Gorman et al. verglich die Orte der Herde von POMS- (unter 18 Jahre) und AOMS-PatientInnen, nachdem weitere Schübe aufgetreten waren. Der Zeitraum vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Evaluation in einem Zentrum betrug durchschnittlich 4,11 bzw. 4,33 Monate, die Krankheitsdauer betrug 3,67 bzw. 3,98 Jahre (POMS vs. AOMS). Hierbei wurde die Lokalisation der Schübe klassifiziert und den folgenden Kategorien zugeordnet:

Lokalisation	Pädiatrische MS (n=21)	Erwachsenen MS (n=110)
Nervus opticus	16,7%	15,1%
Rückenmark	30,6%	41,9%
Stammhirn/Cerebellum	24,1%	19,4%
Supratentorial	6,5%	4,6%
Monosymptomatisch - nicht zuordenbar	10,2%	9,9%
Polysymptomatisch - nicht zuordenbar	12,0%	9,2%

Tabelle 2: Lokalisation von MS-Herden bei Kindern und Erwachsenen (Gorman et al. 2009)

Obwohl das Vorkommen von transverser Myelitis bei der AOMS geringfügig häufiger ist, wurden bei der Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation beobachtet. (Gorman et al. 2009)

MRT-Studien weisen jedoch darauf hin, dass pädiatrische PatientInnen weniger zu kortikalen Läsionen neigen als erwachsene PatientInnen. (Vargas-Lowy et al. 2012) Eine MRT-Studie von Absinta et al. in welcher die Untersuchung von kortikalen Läsionen und der Unterschied zwischen pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen im Vordergrund standen, konnte ebenfalls Unterschiede in der Häufigkeit und im Volumen von kortikalen Läsionen beobachten. Diese kamen nur bei 8% der pädiatrischen PatientInnen vor, im Gegensatz zu 66% bei den erwachsenen PatientInnen mit RRMS. Alle kortikalen Läsionen waren gemischte GM/WM-Läsionen. (Absinta et al. 2011)

Sehr junge Kinder (vor dem 10. Lebensjahr) haben häufig diffuse bilaterale WM-Läsionen zum Zeitpunkt ihres ersten Schubes, weshalb die Unterscheidung zwischen MS und ADEM häufig eine Herausforderung darstellt. (Bigi et al. 2012)

4.1.2 Verlust von grauer Substanz bei Multipler Sklerose

Eine Studie von Donohue et al. aus dem Jahr 2011 untersuchte die Unterschiede in Bezug auf eine Schädigung der grauen Substanz zwischen Kindern und Erwachsenen mit der Diagnose MS. Für die Untersuchung wurden 24

Erwachsene, die im Kindesalter die Diagnose POMS erhielten (Durchschnittsalter: 35 Jahre; Krankheitsdauer: 18,4 Jahre) mit 23 alterskorrelierenden AOMS-PatientInnen (Durchschnittsalter: 33,9 Jahre; Krankheitsdauer: 2,4 Jahre), sowie mit 24 in Bezug auf die Krankheitsdauer korrelierenden AOMS-PatientInnen (Durchschnittsalter: 45,9 Jahre; Krankheitsdauer: 18,5 Jahre) zum Vergleich herangezogen. (Donohue et al. 2011)

Untersucht wurden die PatientInnen mithilfe von dreidimensionalen T_1 -gewichteten MRT-Bildern auf einem 1,5 Tesla MRT-Gerät. Im Verlauf dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf einen Gewebeschwund der grauen Gehirnsubstanz zwischen der POMS- und den AOMS-Gruppen gefunden, wenn die Krankheitsdauer als Kovariable miteinbezogen wurde. Dies gilt sowohl für die graue Substanz im Kortexbereich, als auch in der Tiefe. (Donohue et al. 2011) Auch eine Studie von Yeh et al. konnte keine strukturspezifischen Unterschiede im Gewebsverlust der grauen Substanz beobachten. (Yeh et al. 2009)

4.1.3 Auswirkungen auf die weiße Substanz bei Multipler Sklerose

Zusätzlich zu den Läsionen in der weißen Substanz konnten pathologische Studien nachweisen, dass auch in normal erscheinender weißer Substanz (NAWM) eine Schädigung der Axone stattfindet. Durch Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) von AOMS-PatientInnen entstandene Bilder, zeigen Schädigungen, welche über fokale perivaskuläre Läsionen in der weißen Substanz hinausgehen. Eine in jüngster Zeit durchgeführte DTI-Studie an Kindern mit Multipler Sklerose konnte ebenfalls Schäden an normal aussehender weißer Substanz nachweisen. (Vargas-Lowy et al. 2012)

4.2 Unterschiede in der Diagnostik von Multipler Sklerose zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Form

Seit der Einführung des MRT kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Diagnose von MS bei Kindern, ähnlich wie bei Erwachsenen im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität. (Kornek et al., 2012) Aufgrund der allgemeinen

Bekanntheit werden, wie bei der adulten Multiplen Sklerose, die derzeit gültigen McDonald Kriterien vom Jahr 2010 eingesetzt. (Polman et al. 2011)

Da Kinder eine geringere Läsionslast aufweisen, konnte das Kriterium der räumlichen Dissemination vor allem auf die Vorgängerversion der McDonald Kriterien aus dem Jahr 2005 vielfach nicht erfüllt werden. (Waubant et al. 2009)

Daher wurden einige MRT-Kriterien speziell abgestimmt und für das Kindes- und Jugendalter von MS entwickelt. (Banwell et al. 2007) Eine Forschergruppe um Callen führte daher eine retrospektive Analyse mit MR-Daten von 38 Kindern und Jugendlichen durch, an denen definitiv MS diagnostiziert wurde und verglich die Daten mit einer Kohorte von 45 PatientInnen (ebenfalls unter 18 Jahre), welche an nicht-demyelinisierenden neurologischen Erkrankungen litten (Migräne, systemischer Lupus Erythematodes). Hyperintense Läsionen (T₂/FLAIR gewichtet) wurden hierbei nach Lokalisation und Größe quantifiziert und kategorisiert. (Callen et al. 2008) Ziel dieser Studie war es, MS mithilfe der MRT-Untersuchung sicher von anderen neurologischen Erkrankungen unterscheiden zu können und eine Grundlage für eigene, für Kinder und Jugendliche gültige Kriterien für die Diagnosestellung zu schaffen. Als Kriterien für die Diagnosestellung wurden modifizierte McDonald-Kriterien verwendet. Zwei der nachfolgenden Punkte mussten für eine Diagnosestellung zutreffen:

- 5 oder mehr Läsionen („Region of Interest“ waren das gesamte Gehirn und Rückenmark)
- 2 oder mehr periventrikuläre Läsionen oder
- eine oder mehrere Stammhirnläsionen.

Mit dieser Methode wurde eine 85%ige Sensitivität und eine 98%ige Spezifität erreicht – mit den zu diesem Zeitpunkt gültigen McDonald-Kriterien vom Jahr 2005 wurde in dieser Altersgruppe hingegen nur eine 76%ige Spezifität erzielt. (Callen et al. 2008)

Bei Erwachsenen mit MS hingegen konnte mit den McDonald-Kriterien von 2005 nach einem Jahr eine Spezifität von 98% und eine Genauigkeit von 98,4% erreicht werden. (Runia et al. 2012)

Die retrospektive KIDMUS-Studie von Renoux et al. führte in weiterer Folge zur Entwicklung der für Kinder zugeschnittenen KIDMUS-Kriterien:

- Perpendikuläre Läsionen entlang der Achse des Corpus Callosum
- Präsenz von einzelnen gut definierten Läsionen (Mikaeloff et al. 2004)

Laut einer Studie von Mikaeloff et al an 116 pädiatrischen PatientInnen, betrug die durchschnittliche Zeit zwischen der ersten und zweiten Attacke ca. 1,1 Jahre, im Gegensatz zu 7,1 Jahre für PatientInnen, welche diese Kriterien nicht erfüllten (Mikaeloff et al. 2004)

Die KIDMUS-Kriterien wurden in einer Studie von Ketelslegers et al. mit den Callen MS-ADEM-Kriterien, den Callen-MS-Kriterien und den Barkhof-Kriterien untereinander verglichen. Insgesamt erfüllten 49 Kinder die Einschlusskriterien für diese Studie (ein demyelinisierendes Ereignis + MRT-Scan innerhalb der ersten 2 Monate). Die KIDMUS-Kriterien erreichten eine Spezifität von 100%, konnten aber lediglich eine Sensitivität von 11% vorweisen. (Ketelslegers et al. 2010)

Mit den McDonald-Kriterien von 2010 kann laut der Studie von Runia et al. bei einer erwachsenen Gruppe mit Verdacht auf Multiple Sklerose (187 PatientInnen, Alter: 18-50 Jahre) nach etwa einem Jahr MS mit einer Spezifität von 86,3% und einer Genauigkeit von 88,5% diagnostiziert werden. Nach 5 Jahren beträgt die Spezifität 85,7% und die Genauigkeit 93,3%. Ein Anteil von 19% der PatientInnen erfüllte bereits zu Beginn die Kriterien für eine Diagnosestellung von Multipler Sklerose. (Runia et al. 2012)

Eine weitere, 80 PatientInnen (Altersbereich: 15-50 Jahre; Altersdurchschnitt: 33,4 Jahre) umfassende Studie, hatte das Ziel, die Validität der zeitlichen Disseminierung der McDonald-Kriterien von 2010 gegenüber den vorher gültigen Kriterien zu überprüfen. Einschlusskriterium war ein initialer klinischer Schub mit Verdacht auf demyelinisierendes Geschehen. Der Beobachtungszeitraum dauerte mindestens 2 Jahre oder bis zum sicheren Nachweis einer MS-Erkrankung. Ihre Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität waren 68,2% bzw. 80,6%. Die

Genauigkeit lag bei 73,8%. Bei 34,1% der PatientInnen konnte die Diagnose bereits zu Beginn gestellt werden. (Hsueh et al. 2013)

Eine Studie von Sadaka et al. überprüfte die Tauglichkeit der McDonald-Kriterien von 2010 für pädiatrische PatientInnen. Die insgesamt 212 pädiatrische PatientInnen umfassende Studie kam in Bereich Spezifität und Sensitivität auf Werte von 100% bzw. 86% für Kinder in einem Altersbereich zwischen 11 und 18 Jahren (positiv prädiktiver Wert: 76%; negativ prädiktiver Wert: 100%). (Callen et. al. 2009)

Eine retrospektive Analyse von Gehirn-MRTs von 52 pädiatrischen MS-PatientInnen von Kornek et al. sollte die Qualitäten der unterschiedlichen MRT-Kriterien für MS miteinander vergleichen. Die MRT-Bilder wurden innerhalb von 3 Monaten nach dem Auftreten eines CIS angefertigt. (Kornek et al. 2012)

In der folgenden Tabelle sind die Spezifität und Sensitivität der verschiedenen Diagnosekriterien ersichtlich:

Table 3. Performance of MRI criteria for clinically definite multiple sclerosis^a.

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
2010 McDonald ⁹ DIS: brain only			
≥1 lesion in each of ≥2 characteristic locations: periventricular, juxtacortical, infratentorial, spinal cord	85% (66–96)	80% (44–97)	85% (68–94)
2010 McDonald ⁹ DIS: brain and spinal cord	85% (66–96)	80% (44–97)	85% (68–94)
2010 McDonald ⁹ DIT: brain and spinal cord ^a			
A new T2 or Gd-enhancing lesion on follow up MRI; or simultaneous presence of asymptomatic Gd-enhancing and non-enhancing lesions at any time	95% (74–100)	88% (47–100)	93% (76–99)
2010 McDonald DIS and DIT ⁹	84% (60–97)	100% (63–100)	89% (71–98)
2010 McDonald DIS and DIT: Initial scan only	63% (38–84)	100% (54–100)	72% (51–88)
2005 McDonald ² DIS: ≥3 of the following: 9 T2 lesions or 1 Gd-enhancing lesion; ≥3 periventricular lesions; ≥1 juxtacortical lesion; ≥1 infratentorial or spinal cord lesion	74% (64–94)	100% (69–100)	81% (65–92)
Callen MS criteria: ⁶ ≥2 of the following: ≥5 lesions on T2-weighted images; ≥2 periventricular lesions; ≥1 brainstem lesion	89% (71–98)	90% (55–100)	89% (75–97)
KIDMUS criteria: ³ All of: Lesions perpendicular to the long-axis of the corpus callosum and the sole presence of well-defined lesions	26% (11–40)	100% (69–100)	46% (29–63)
MRI criteria of the Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network ⁸ : All of: ≥ 1 T1-hypointense lesion and ≥ 1 periventricular lesion	70% (50–86)	90% (55–100%)	76% (59–88)

^aIncluding the following patients: no immunomodulatory treatment before second attack, follow-up ≥ 12 months or second attack (n = 37). For evaluation of the 2010 McDonald DIT criteria, only 27 patients were eligible. We found an 89% sensitivity; a 75% specificity and an 85% accuracy of the DIS criteria in the respective 27 patients. For evaluation of the DIT criteria at the initial scan, only 25 patients were eligible (two patients did not receive gadolinium at their initial scan).

Abbildung 5: Vergleich zw. den Kriterien in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bei pädiatrischen PatientInnen

Quelle: Kornek et al. 2012

Pädiatrische PatientInnen n=284

Kriterien (%)	Sensitivität	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
Verhey	84	93	76	96
KIDMUS	40	98	82	87

(Verhey et al. 2011)

Tabelle 3 MRT-Kriterien zur Prädiktion von MS (Verhey et al. 2011)

Wie in der Tabelle ersichtlich ist, kann mithilfe der Kriterien von Verhey et al. bei pädiatrischem PatientInnen sehr hohe Spezifität für die Prognose einer

Konversion zu MS erzielt werden - mehr als es mit anderen gängigen Kriterien bei erwachsenem PatientInnen möglich ist. Die KIDMUS-Kriterien erreichen eine noch höhere Spezifität, jedoch bei geringerer Sensitivität. (Verhey et al. 2011)

4.3 Unterschiede in der klinischen Symptomatik zwischen pädiatrischer Multipler Sklerose und Multipler Sklerose im Erwachsenenalter

4.3.1 Unterschiede in der Erkrankungsschwere bei Krankheitsausbruch

Verglichen mit AOMS-PatientInnen, gestaltet sich der inflammatorische Prozess bei Kindern fulminanter. (Vishwas et al. 2013)

Pädiatrische MS-PatientInnen sind charakteristischerweise zu Beginn nach einem Schub schwerer betroffen und haben dennoch auf lange Sicht ein relativ geringes Risiko für eine frühe körperliche Beeinträchtigung, da sie sich nach einem Schub besser erholen als erwachsene PatientInnen. (Ghassemi et al. 2014; Achiron et al. 2012)

Konkret lagen die Werte für den EDSS bei einer Studie von Achiron et al zu Beginn (mit dem Auftreten eines ersten MS-Schubes) bei 3,8 bei Kindern unter 12 Jahren (10 PatientInnen), bzw. bei 2,7 bei Jugendlichen unter 18 Jahren (74 PatientInnen), im Gegensatz zu 2,4 bei Erwachsenen (1045 PatientInnen). (Achiron et al. 2012)

Keine PatientInnen mit MS vor dem 12. Lebensjahr erreichten einen EDSS von 6 in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 8,4 Jahren. Dieser Wert würde ein signifikantes Ergebnis für eine irreversible Beeinträchtigung darstellen. Bei den jugendlichen MS-PatientInnen wurde ein EDSS von 6 bei 9,4%, bei den Erwachsenen sogar bei 14,4%, in einem Beobachtungszeitraum von 8,6 beziehungsweise 8,7 Jahren gemessen. (Achiron et al. 2012)

Eine Studie von Pichler et al., welche ebenfalls Kohorten von jeweils 21 POMS- und AOMS-PatientInnen untersuchte und miteinander verglich, erbrachte bei der Erhebung des EDSS zu Beginn der Erkrankung folgende Werte: $1,6 \pm 0,9$ bei den

pädiatrischen PatientInnen und $1,4 \pm 1,2$ bei den AOMS-PatientInnen. Im weiteren Verlauf nach etwa 3 Jahren änderten sich diese EDSS-Scores im Durchschnitt auf $0,9 \pm 0,9$ (Kinder), beziehungsweise zu $1,7 \pm 1,3$ (Erwachsene). (Pichler et al. 2012)

4.3.2 Unterschiede in der Schubrate zwischen Kindern und Erwachsenen

Im Vergleich zu erwachsenen PatientInnen wird bei den pädiatrischen PatientInnen eine häufigere Frequenz von Schüben beobachtet. (Vishwas et al. 2013) Gorman et al. untersuchte die Unterschiede in der Häufigkeit von Schüben zwischen pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen. In einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten betrug die Rate an Schüben bei der aus 21 Personen bestehenden pädiatrischen Gruppe 1,13 – im Vergleich zu 0,40 bei der 110-köpfigen Vergleichsgruppe mit Beginn im Erwachsenenalter. Die Studie untersuchte den Krankheitsverlauf vor, während und nach der Gabe krankheitsmodifizierender Therapeutika. Bei diesem Studienaufbau wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der PatientInnen und der jährlichen Anzahl an Schüben beobachtet. Dieser Zusammenhang konnte auch noch nachdem beide Gruppen mit krankheitsmodifizierenden Therapeutika behandelt wurden, beobachtet werden (siehe Tabelle). (Gorman et. al 2009)

	Charakteristika	Jährliche Schubrate		p-Wert
		POMS-PatientInnen	AOMS-PatientInnen	
insgesamt	Einschließlich des 1. Schubes	1,4	0,65	< 0,001
	Ohne Berücksichtigung des 1. Schubes	1,13	0,40	< 0,001
Vor der Behandlung	Einschließlich des 1. Schubes	2,76	1,78	0,01
	Ohne Berücksichtigung des 1. Schubes	1,20	0,57	0,01
Während der Behandlung		1,12	0,35	< 0,001

Tabelle 4 (Gorman et al. 2009)

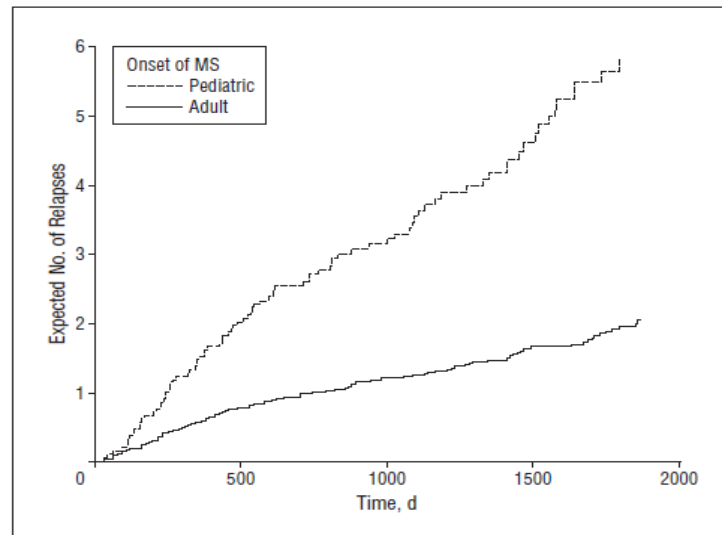


Figure. Cumulative number of multiple sclerosis (MS) relapses (excluding the first relapse).

Abbildung 6: Häufigkeitsunterschiede bezogen auf die Schubrate

Quelle: Gorman et al. 2009

In der Abbildung 6 wird die kumulative Anzahl an Schüben (ohne Berücksichtigung des ersten Schubes) über den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt. Hierbei ist in etwa eine um das 3-fache erhöhte Rate an Schüben bei den pädiatrischen PatientInnen in einem ähnlichen Zeitraum erkennbar. (Gorman et al. 2009)

4.3.3 Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit

Trotz der zuvor genannten Faktoren, gestaltet sich kurz- und mittelfristig ein günstigerer klinischer Verlauf bei der pädiatrischen Form der Erkrankung. (Rocca et al. 2009) Ein Grund dafür mag die bessere Regenerationsfähigkeit bei Kindern sein. So erholen sich pädiatrische PatientInnen nach einem Schub im Schnitt nach ca. 4,3 Wochen von den durch den Schub verursachten Symptomen, während dieser Vorgang bei erwachsenen MS-PatientInnen etwa 6-8 Wochen dauert. (Chitnis 2012)

4.3.4 Häufigkeitsverteilung der ersten Symptome im Vergleich

Die Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf die ersten Symptome, sehen laut einer Studie von Gusev et al. bei pädiatrischen PatientInnen wie folgt aus:

Optikusneuritis war mit 32,8% (22 Kinder) das am häufigsten vorkommende Symptom. An zweiter Stelle kam die Stammhirnbeteiligung mit 25,4% bei 17 der Kinder und an dritter Stelle kamen Sensibilitätsstörungen mit 20,9% bei 14 Kindern. (Gusev et al. 2002)

Zur besseren Übersicht folgt nun eine Tabelle, in der die Ergebnisse der genannten Studie mit einer weiteren Studie aus Vancouver miteinander zum Vergleich herangezogen wurden:

Characteristics	Number (%) or mean- ±S.E.	
	Moscow	Vancouver
Number of patients	67	67
Age of onset	11.72±0.34	12.96±0.28*
<i>First symptoms</i>		
Optic neuritis	22 (32.8%)	14 (20.9%)
Brainstem dysfunction	17 (25.4%)	11 (16.4%)
Sensory disturbances	14 (20.9%)	19 (28.4%)
Motor problems	4 (6%)	7 (10.4%)
Incoordination	3 (4.5%)	4 (6%)
Polysymptomatic onset	7 (10.4%)	6 (9%)
Years of follow-up	4.91±0.58	15.48±1.02*
Total number of relapses	3.54±0.27	3.15±0.32
Annual relapse rate for the R/R period	1.00±0.06	0.75±0.08*

Abbildung 7: erste Symptome bei pädiatrischer MS

Quelle: Gusev et al. 2002

Auch in anderen Studien waren visuelle Einbußen bzw. Optikusneuritis bei pädiatrischen MS-PatientInnen unter den häufigsten Symptomen mit einem Wert von etwa 25% vertreten. (Waldman et al. 2013)

Aus einer Studie von Confavreux et al., in der u.a. 1066 erwachsene RRMS-PatientInnen untersucht wurden, kamen folgende Verteilungen für die ersten Symptome zustande: Bei 21% (222 PatientInnen) war eine isolierte Optikusneuritis das Initialsymptom, bei 9% (100 PatientInnen) war es die isolierte Stammhirndysfunktion. Mit 46% sehr häufig zu finden war die Dysfunktion der langen Bahnen und eine Kombination der Symptomatik war bei 24% (253

PatientInnen) der StudienteilnehmerInnen zu beobachten. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Erkrankung betrug $29,4 \pm 9,3$ Jahre. (Confavreux et al. 2006)

Generell lässt sich sagen, dass sich die klinische Manifestation von Multipler Sklerose bei erwachsenen PatientInnen nicht sehr stark von der kindlichen Form unterscheidet. In der unten angeführten Tabelle werden im Sinne einer besseren Übersicht die Häufigkeitsverteilungen der Initialsymptome beider Patientengruppen angeführt:

Initialsymptome (in %)	Pädiatrische PatientInnen n=125 (Fragoso et al. 2013)	Erwachsene PatientInnen n=220 (Myhr et al. 2001)
Multifokal	24	-
Stammhirn/Cerebellum	28	66
Sensibilitätsausfälle	17,6	44
Pyramidenbahn	-	38
Nervus Opticus	12,8	31
Blase/Darm	-	2
Rückenmark	2,4	-

Tabelle 5 (Myhr et al. 2001, Fragoso et al. 2013)

Häufigkeitsunterschiede im Bereich der Sensibilitätsausfälle und der zerebellären Symptomatik sind bei Erwachsenen häufiger als Initialsymptome zu beobachten als bei Kindern.

Interessant erscheint auch die Tatsache, dass das durch MRT-Scans identifizierte Ausmaß der Erkrankung nicht zwangsläufig mit klinischer Symptomatik und Beeinträchtigung korreliert. Nur ausreichend große Läsionen, welche sich in physiologisch relevanten Arealen befinden, führen zu neurologischen Symptomen. (Chabas et al. 2006) Im Gegensatz zu erwachsenen PatientInnen wird bei Kindern seltener eine isolierte Rückenmarksbeteiligung beobachtet. (Patel. et al. 2009)

4.3.5 Unterschiede in der kognitiven Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose

Während sich klinische Symptome bei pädiatrischen und erwachsenen MS-PatientInnen sehr ähnlich gestalten, können im Bereich der neurokognitiven Defizite sehr große Unterschiede zwischen den beiden PatientInnengruppen vorherrschen. Diese neurokognitiven Dysfunktionen können sehr unterschiedlich ausfallen, jedoch werden gewisse kognitive Einbußen in aktuellen Studien besonders mit MS in Verbindung gebracht. Als eine der häufigsten MS-bezogenen mentalen Beeinträchtigungen wird in der Literatur die Gedächtnisminderung mit 40-65% der PatientInnen genannt. An zweiter und dritter Stelle sind außerdem noch die verminderte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit des Gehirnes (bei 20-30%) und Aufmerksamkeitsdefizite (bei 25%) zu beobachten. (Guimarães et al. 2012)

Über 30% der Kinder mit MS entwickeln eine kognitive Dysfunktion bereits in der Frühphase der Erkrankung, was für die Betroffenen negative Auswirkungen auf soziale und schulische Aspekte nach sich zieht. (Ghezzi 2014; Bigi et al. 2012)

Ein Grund dafür mag sein, dass die Myelinisierung im ZNS bei POMS-PatientInnen noch nicht abgeschlossen ist. Im Zuge der inflammatorischen Demyelinisierung kann es zu einer atypischen oder inkompletten Formation der für die kognitive Entwicklung essentiellen Bahnen in der weißen Substanz kommen. (Ross et al. 2010) Weiters werden Schädigungen von posterioren Bereichen des Gehirns ebenfalls mit kognitiven Einbußen in Verbindung gebracht. (Rocca et al. 2014)

Häufig werden diese kognitiven Beeinträchtigungen jedoch erst sehr spät bemerkt. Die augenscheinlicheren motorischen oder sensiblen Defizite werden in der Regel wesentlich früher entdeckt. Die mentalen Defizite werden oftmals von anderen Symptomen wie Depression, emotionale Beschwerden, Abgeschlagenheit oder Schmerzen maskiert. (Guimarães et al. 2012) Dennoch können kognitive Beeinträchtigungen bei 43-65% der AOMS-PatientInnen nachgewiesen werden. (Dineen et al. 2009)

Vorläufige Daten weisen bei 70% der Kinder auf einen Rückgang der kognitiven Fähigkeiten in einem Zeitraum von zwei Jahren hin. Bei erwachsenen Betroffenen gestaltet sich dieser Rückgang typischerweise langsamer. (Patel et al. 2009)

Eine Analyse der Gehirnstrukturen mittels MRT zeigt außerdem, dass eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten mit anatomischen Veränderungen auf mikro- und makroskopischer Ebene zu korrelieren scheint. Aktuelle Studien legen nahe, dass die bei MS auftretenden GM- und WM-Läsionen mitunter verantwortlich für diesen Rückgang sind. Zum Beispiel können Schwächen in den spezifischen kognitiven Bereichen auf WM-Läsionen in den für diese Funktionen analogen Gehirnregionen zurückgeführt werden. Aus diesem Grund wird angenommen, dass durch die Läsionen die Konnektivität der betroffenen Gehirnregionen herabgesetzt wird. (Dineen et al. 2009)

Darüber hinaus haben Amato et al in Studien signifikante Zusammenhänge zwischen niedrigen IQ-Werten und einem frühen Beginn von MS in der Kindheit gefunden. Dieser Effekt schien jedoch nach einer weiteren Evaluierung der selben Gruppe nach zwei Jahren zu verschwinden. (Suppiej et al. 2014) Außerdem lässt sich aufgrund der relativ geringen Anzahl an Stichproben in dieser Altersgruppe schwer eine individuelle Vorhersage treffen, ob und wie schwer die kognitiven Einbußen von PatientInnen im weiteren Verlauf ausfallen werden. (Julian et al. 2013)

Eine von Amato et al durchgeführte Studie zeigte auf, dass 19 der insgesamt 63 pädiatrischen MS-PatientInnen größere kognitive Beeinträchtigungen zeigten (versagten bei ≥ 3 der nachfolgenden Tests), während 32 (53%) milde Beeinträchtigungen (versagten bei ≥ 2 Tests) vorwiesen. Bei der Studie wurde an den PatientInnen eine Batterie von neuropsychologischen Tests durchgeführt. Getestet wurde dabei: der allgemeine Intelligenzquotient, das verbale Gedächtnis, das visuelle Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, Ausführungsaufgaben, die sprachliche Ausdrucksfähigkeit und das Sprachverständnis. Die Beeinträchtigungen äußerten sich durch Defizite in der Merkfähigkeit, der komplexen Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und linguistischen Fähigkeiten. 17 PatientInnen (28%) hatten einen Intelligenzquotienten von unter 90, bei 5 PatientInnen (8%) lag der Intelligenzquotient sogar bei unter 70. (Amato et al. 2008)

Studien, wie beispielsweise von Borghi et al, legen nahe, dass bei erwachsenen PatientInnen ebenfalls kognitive Einbußen vorkommen.

Borghi et al. untersuchten eine Gruppe von 303 erwachsenen MS-PatientInnen und verglich diese mit einer 279 Personen umfassenden gesunden Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter betrug dabei 43 Jahre und die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 10,87 Jahre. Getestet wurde dabei das verbale Erinnerungsvermögen, das visuell räumliche Gedächtnis, das Aufmerksamkeitsvermögen. Der PASAT-Score (PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test) wurde ebenfalls getestet. Als kognitive Beeinträchtigung wurde ein Versagen (mit Punkten von mindestens 1,5 SD unterhalb der Punktezahl der Kontrollgruppe) bei mindestens zwei Tests gewertet. 108 PatientInnen (35,6%) wiesen in der Studie eine kognitive Beeinträchtigung vor. Von diesen PatientInnen wiesen wiederum 31,5% milde (versagten bei zwei Tests), 28,7% mäßiggradige (versagten bei drei Tests) und 39,8% schwere (versagten bei vier oder mehr Tests) kognitive Beeinträchtigungen auf. (Borghi et al. 2013)

Bigi und Banwell zufolge korrelieren kognitive Einbußen nicht mit körperlicher Behinderung, der Anzahl an Schüben oder der Krankheitsdauer. Demzufolge können Kinder mit niedrigem EDSS und kurzer Krankheitsdauer ebenfalls kognitive Einbußen haben. (Banwell et al. 2012)

4.3.6 Kognitive Einbußen im zeitlichen Verlauf

In einer Studie von Ozakbas et al. wurden 46 PatientInnen mit POMS (<16) mit 64 zufällig ausgewählten AOMS-PatientInnen verglichen. Die Gruppen waren auf Geschlechterverteilung und Krankheitsdauer angepasst. Die kognitive Leistungsfähigkeit der PatientInnen wurde mittels des PASAT-Scores ausgewertet. Beim PASAT-Test werden den ProbandInnen via Tonband insgesamt 60 einstellige Zahlen vorgelesen. Die Testperson muss die an zweiter Stelle genannte Zahl zur ersten Zahl addieren und das Ergebnis angeben. Dabei wird immer die nächste Zahl mit der vorherigen Zahl (jedoch nicht mit dem Ergebnis) addiert und die Summe genannt. (Barker-Collo et al. 2013) Waren die Werte zu Beginn noch sehr ähnlich (Score von ca. 44 Punkten), so verringerte sich der Score bei der pädiatrischen Gruppe in den darauffolgenden Jahren stärker als bei

der AOMS-Gruppe. (Ozakbas et al. 2012)

	bei Bestandsaufnahme	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren
AOMS-Gruppe	44	43,7	42,4
POMS-Gruppe	43,8	43	39,9

Tabelle 6 (modifiziert aus der Abbildung von Ozakbas et al. 2012)

Des Weiteren scheinen die linguistischen Fähigkeiten bei Kindern mit MS eher betroffen zu sein. Bei erwachsenen PatientInnen hingegen bleiben die sprachlichen Fähigkeiten nach einem Schub von MS in den allermeisten Fällen unverändert - hier wird eine herabgesetzte Sprachfähigkeit eher mit einer generellen kognitiven Einschränkung assoziiert. Diese Unterschiede in der Beteiligung der sprachlichen Fähigkeiten scheinen der wesentlichste neuropsychologische Unterschied zu sein. (Suppiej et al. 2014) Ebenso wie bei erwachsenen PatientInnen, kann die Ausprägung der kognitiven Defizite variieren. Häufig sind auch die Aufmerksamkeit, visomotorische Funktionen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Sinneseindrücken und das Gedächtnis von PatientInnen betroffen. (Julian et al. 2013) Bei pädiatrischen PatientInnen mit neurodegenerativen Erkrankungen stehen die negativen Effekte des Fortschreitens der Erkrankung der natürlichen mentalen Reifung und dem Anstieg der kognitiven Fähigkeiten gegenüber. In einer neueren Studie wurde deshalb unter Anwendung von robusten statistischen Methoden, mithilfe von verschiedenen Tests versucht, die individuellen Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten zu messen. Bei der pädiatrischen MS-Gruppe wurden nur bei 18% eine Steigerung der kognitiven Leistungen gemessen, im Gegensatz zu 86% bei der Kontrollgruppe. (Suppiej et al. 2014)

Ross et al untersuchten neurokognitive Folgeerscheinungen bei pädiatrischen MS-PatientInnen (unter 18 Jahre) mit afrikanischer bzw. kaukasischer Herkunft. Die 20 (AA) bzw. 22 (CA) PatientInnen unterschieden sich nicht oder kaum in Alter, Geschlechterverteilung, im sozioökonomischen Status, Krankheitsdauer, EDSS,

IGG-Index und in der Anzahl der Schübe in den ersten 2 Jahren ihrer Krankengeschichte. Bei den Studien wurden Abweichungen der Kohorte mit afroamerikanischer Ethnie in Bezug auf die Sprache und der komplexen Aufmerksamkeit beobachtet. In diesen Bereichen schien die Gruppe stärkere Defizite vorzuweisen. (Ross et al. 2010)

4.4 Unterschiede in Verlauf und Prognose

4.4.1 Unterschiede in der Verlaufsform

Auch im Krankheitsverlauf gibt es bei Kindern verglichen mit den erwachsenen PatientInnen Unterschiede. So kommt laut einer Studie von Renoux et al (394 PatientInnen < 16 Jahre vs. 1775 PatientInnen \geq 16 Jahre) die RRMS-Form bei Kindern signifikant häufiger vor (Kinder: 98% vs. Erwachsene: 84%). (Renoux et al. 2007) Bei POMS-PatientInnen manifestiert sich somit fast ausschließlich die RRMS-Form. (Basiri et al. 2011)

4.4.2 Unterschiede in der Konversion zu Multipler Sklerose

Generell kann man sagen, dass – ähnlich wie bei Erwachsenen – bei Kindern eine Langzeitprognose nach einem ersten Schub akuter inflammatorischer Demyelinisierung sich aufgrund der Heterogenität der Erkrankung als sehr schwierig gestaltet. Beim Auftreten einer bilateralen Optikusneuritis als erstem Ereignis, manifestiert sich in 36% der pädiatrischen PatientInnen in den nächsten 2 Jahren MS. (Dieses Risiko steigert sich auf 86%, wenn im MRT eine weitere Läsion abseits des Nervus opticus vorgefunden wird.) (Thomas et al. 2008)

Bei den erwachsenen PatientInnen zeigte eine italienische Langzeitstudie folgende Ergebnisse für die Konversion zu klinisch-definitiver MS nach einer Optikusneuritis: 13% nach zwei Jahren, 30% nach vier Jahren, 38% nach sechs Jahren und 49% nach acht bzw. nach zehn Jahren. (Woung et al. 2013)

4.4.3 Dauer der Entwicklung einer sekundär progredienten Verlaufsform

Bei Kindern dauert es im Durchschnitt 10 Jahre länger (Kinder: 28,1 Jahre,

Erwachsene: 18,8 Jahre), bis die Erkrankung von der schubförmigen Verlaufsform in die sekundäre Verlaufsform übergeht, dafür sind diese bei Eintritt der sekundären Verlaufsform aufgrund des früheren Erkrankungsbeginn im Mittel um 10 Jahre jünger (Kinder: 41,4 Jahre alt, Erwachsene: 52,1 Jahre alt). (Stark et al. 2008; Renoux et al. 2007)

Der durchschnittliche Zeitraum, um einen EDSS von 4 zu erreichen, beträgt bei pädiatrischen MS-PatientInnen etwa 20 Jahre, bei Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter beträgt dieser Zeitraum nur etwa 10 Jahre. (Chitnis 2012)

DSS-Score	Durchschnittlicher Zeitraum (Jahre)	Alter (durchschnittlich)
4	20,0	34,6
6	29,9	42,2
7	37,0	50,5

(Tabelle 7: Quelle: Renoux et al. 2007)

Die durchschnittlichen Zeiten vom Beginn der Krankheit bis zum Beginn körperlicher Behinderung sind in Abbildung 8 (KIDMUS-Studie) dargestellt.

Die KIDMUS-Studie ist eine epidemiologische Studie über Multiple Sklerose mit Beginn im Kindesalter. Dazu wurden PatientInnen aus der EDMUS-Datenbank (European Database for Multiple Sclerosis), welche für die Studiengruppe in Frage kamen (16 Jahre oder jünger, MS-Diagnose nach den Poser-Kriterien), ausgewählt. Die 380 Kinder kamen aus insgesamt 13 neurologischen Abteilungen. (Renoux et al. 2007) Untersucht wurden u. a. der Verlauf der Erkrankung, die geschlechtsspezifische Verteilung, die Anzahl an Schüben innerhalb von 2 Jahren in Abhängigkeit mit dem Alter und die Dauer bis zum Erreichen eines EDSS-Scores von 6. 72,6% der PatientInnen waren weiblichen Geschlechts und die RRMS-Form war bei 371 PatientInnen mit 97,6% am stärksten vertreten. (Renoux et al. 2007)

Diese KIDMUS-Studie war u. a. aufgrund der verhältnismäßig großen Anzahl an PatientInnen eine der bedeutendsten Studien in der pädiatrischen MS-Forschung und ihre Resultate werden häufig mit den Ergebnissen anderer Studien zum Vergleich herangezogen. Im Rahmen der KIDMUS-Studie wurden auch die

KIDMUS-Kriterien entwickelt, welche eine akkuratere Diagnose von MS im Kindesalter ermöglichen sollten. (Mikaeloff et al. 2004)

Im folgenden Diagramm (Abbildung 8) werden nun die Meilensteine im Verlauf von Multipler Sklerose zwischen den pädiatrischen und den erwachsenen PatientInnen miteinander verglichen. Die PatientInnen wurden mithilfe der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) bewertet. In den Bildern A und B werden die Unterschiede im Alter, bzw. in der Dauer bis zur Konversion der schubförmigen Verlaufsform zur sekundär-progredienten Verlaufsform dargestellt.

In den Bildern C und D werden die Zeiträume, bzw. das Alter bis zum Erreichen eines DSS von 4 miteinander verglichen. Dieser Wert bedeutet eine eingeschränkte Gehfähigkeit: 500 m ohne Hilfe und ohne Pause sind jedoch noch möglich. Bei pädiatrischen PatientInnen dauert es 20 Jahre bis zum Erreichen eines DSS von 4, bei AOMS-PatientInnen dauert es nur ca. 8 Jahre. Ein DSS von 4 gilt als signifikanter Messpunkt, da die PatientInnen, bis zum Erreichen eines solchen Wertes noch weitestgehend selbst gehfähig sind.

Die Bilder E und F stellen den Zeitpunkt, bzw. das Alter bis zum Erreichen eines DSS von 6 dar. DSS 6: Gehfähigkeit bis zu 100 m ohne Pause mit einseitiger Unterstützung. Das dauert bei den pädiatrischen PatientInnen durchschnittlich 28,9 Jahre und bei den erwachsenen MS-PatientInnen 19,7 Jahre. Die letzten beiden Bilder vergleichen den Zeitraum bzw. das Alter bis zum Erreichen des DSS von 7. Ein DSS von 7 bedeutet, dass der Betroffene ohne Pause und mit Abstützen an einer Wand oder einem Möbelstück 10 m weit gehen kann. Hier liegen die Zeiträume bei den POMS-PatientInnen bei 37 Jahre langer Krankheitsdauer und bei den AOMS-PatientInnen bei 30 Jahre langer Krankheitsdauer. (Renoux et al. 2007) Das bedeutet, dass sich diese Zeitdifferenz bis zum Erreichen dieser Meilensteine auf lange Sicht verringert.

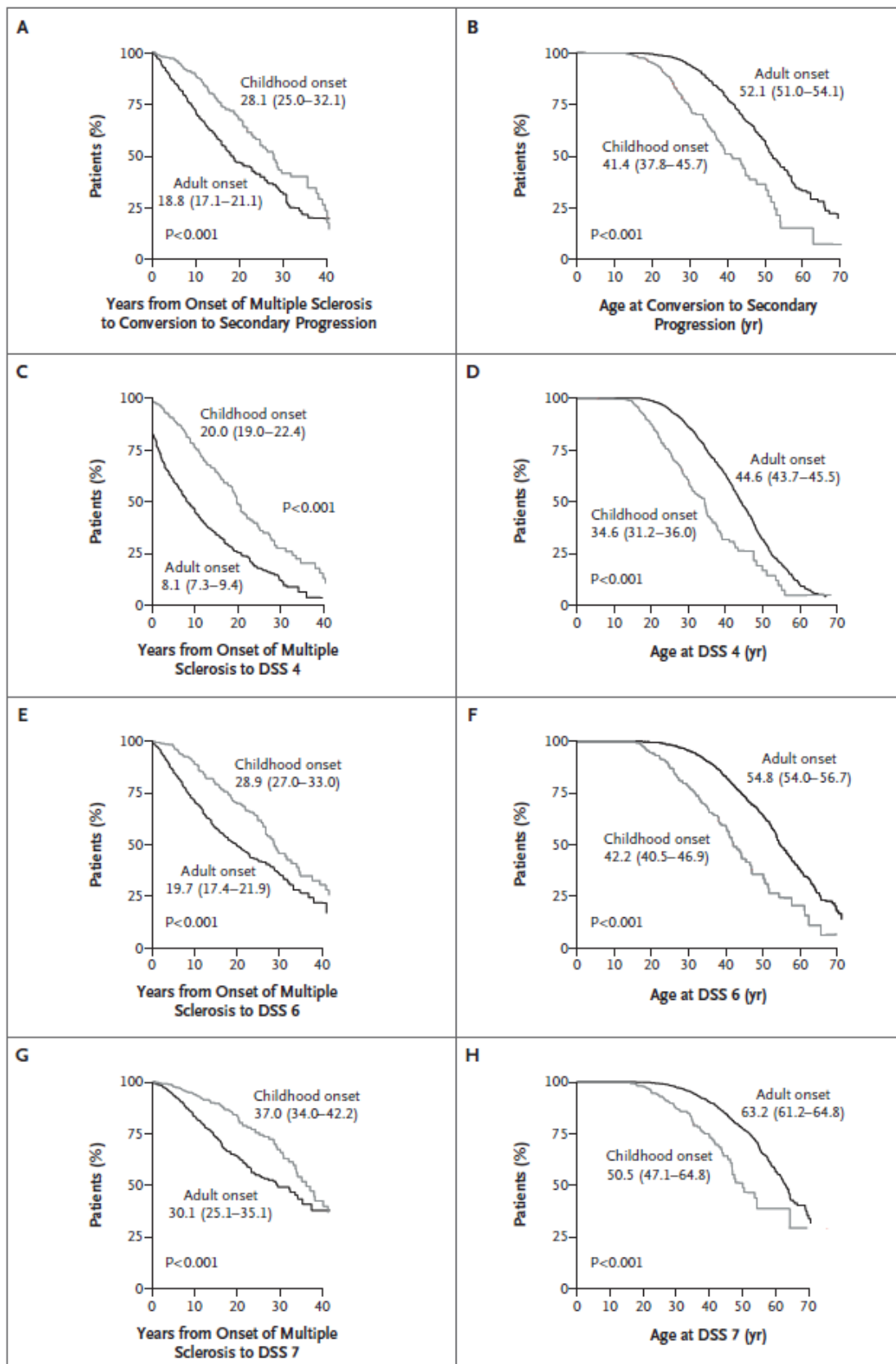


Abbildung 8: Diagramm über den zeitlichen Verlauf von MS

Quelle: Renoux et al. 2007

In einer retrospektiven Studie unter Yeh et al wurden jeweils die MRT-Daten von zwei Gruppen mit pädiatrischer MS (Gruppe A und C) mit zwei Gruppen von MS-PatientInnen mit Beginn im Erwachsenenalter (Gruppe 1 und 2) verglichen. Von den Gruppen mit pädiatrischer Form (Alterslimit bei Krankheitsbeginn: 18 Jahre) bestand Gruppe C aus 17 Kindern (Krankheitsdauer 2,7 Jahre) und Gruppe A aus 33 erwachsenen Personen (Krankheitsdauer 20 Jahre). Von den Gruppen, in denen sich MS erst nach dem 18. Lebensjahr manifestiert hat, betrug die Krankheitsdauer der ersten Gruppe (81 PatientInnen) 2,6 Jahre und die der zweiten Gruppe (300 PatientInnen) 20 Jahre. Das Ziel der Studie war es, das klinische Outcome und quantitative MRT-Studien der beiden MS-Formen im frühen Stadium und im Langzeitverlauf zu vergleichen. (Yeh et al. 2009)

Ihre Ergebnisse bezüglich der **Frühphase** waren folgende:

- EDSS-Score der pädiatrischen Gruppe (C) ist etwas niedriger

Ergebnisse im **Langzeitverlauf** (nach 20 Jahren) von MS:

- in der AOMS-Gruppe traten 126 Fälle (42%) SPMS und 13 PPMS-Fälle (4,3%) auf, in der POMS-Gruppe gab es 9 Individuen (27,3%), welche eine SPMS entwickelten und gar keinen Fall von PPMS
- der EDSS-Score betrug 2,25 in Gruppe A (POMS) und 3,5 in Gruppe 2 (AOMS) (Yeh et al. 2009)

4.4.4 Prognostische Faktoren

Einer Studie von Gorman et al zufolge ist die jährliche Anzahl an Schüben bei der pädiatrischen Form von MS signifikant erhöht. (Gorman et al. 2009) Dieses Ergebnis ist konform zu mehreren anderen Studien. So beobachteten Etemadifar et al, dass in 40-60% der pädiatrischen Fälle weitere Schübe noch im ersten Jahr nach dem ersten Schub auftreten. (Etemadifar et al. 2007) So dauert laut einer Studie von Gorman et al die erste Zeitdifferenz zwischen zwei Schüben bei Kindern im Mittel 5,6 Monate und bei den erwachsenen PatientInnen 13,8 Monate (Wobei nicht angegeben wurde, ob bei den beobachteten PatientInnen bereits

eine Therapie eingeleitet wurde). (Gorman et al. 2009)

Brown et al untersuchte den Grund, weshalb bei Kindern und Jugendlichen in der Adoleszenz nach einem Schub von MS nur sehr selten eine bleibende körperliche Behinderung auftritt. Mithilfe der MTR (Magnetization Transfer Ratio) können im MRT durch MS entstandene Veränderungen im Myelin quantifiziert werden. Bei der Studie wurden mithilfe spezieller Techniken die Veränderungen der MTR in normal erscheinendem Gewebe von 19 jugendlichen MS-PatientInnen im Alter zwischen 16 und 20 Jahren beobachtet. Zudem wurde mit derselben Technik die Erholung der MTR in akuten Läsionen untersucht. Ziel der Studie war es, herauszufinden ob jüngere PatientInnen eine stärkere Remyelinisierungskapazität besitzen und ob bei älteren Jugendlichen eine Abnahme stattfindet. Es wurde ein signifikanter, mit ansteigendem Alter korrelierender Abfall der MTR-Erholung ($P = 0.023$) beobachtet. So wiesen die pädiatrischen PatientInnen mit zunehmendem Alter ähnliche Raten wie die erwachsenen PatientInnen auf. Dies spricht für eine mit fortschreitendem Alter abnehmende Remyelinisierungskapazität. (Brown et al. 2014)

4.5 Therapie von Multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Studienergebnisse an erwachsenen PatientInnen weisen darauf hin, dass sich eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Präparaten (DMT) in einem frühen Krankheitsstadium als prognostisch sehr vorteilhaft für die Betroffenen erweist. So kann zum Beispiel laut einer Studie von Comi et al mit der Gabe von Interferon-Beta die Rate an Schüben und die Läsionsbelastung signifikant vermindert werden. (Comi et al. 2001)

Aus diesem Grund ist es essentiell, die Erkrankung früh zu diagnostizieren. Da sich der Verlauf von MS bei Kindern in der Anfangsphase sehr fulminant präsentiert, ist eine rechtzeitige Behandlung notwendig, um die Progression zu verlangsamen. (Yeh 2010)

Zurzeit werden Medikamente zur MS-Therapie bei pädiatrischen PatientInnen „off-label“ verwendet, da bisher keine Studien an Kindern mit MS durchgeführt wurden.

Tenembaum 2012)

Bei Erwachsenen sind derzeit folgende Immunmodulatoren in Anwendung: 3 Beta-Interferone (Avonex®, Rebif® und Betaferon®), sowie Glatiramerazetat (Copaxone®). (Al-Futaisi 2007; Kamm et al. 2014) Des Weiteren zählen auch Fingolimod (Gilenya®), Natalizumab (Tysabri) und Mitoxantron (Novantrone®) zu den in Europa für erwachsene PatientInnen zugelassenen Präparaten. (Kamm et al. 2014)

Die Behandlung von MS im Kindes- und Jugendalter und ähnlichen Krankheitsbildern dieses Formenkreises basiert im Wesentlichen auf der Extrapolation von Daten aus Erwachsenen-MS-Studien. In diesen Altersgruppen gibt es kaum systematische, randomisiert kontrollierte Studien in Bezug auf therapeutische Konzepte. Der „International Pediatric MS Study Group“ zufolge ist jedoch eine immunmodulatorische Behandlung von Kindern und Adoleszenten bei bestehender Diagnose einer aktiven schubförmigen remittierenden MS notwendig. (Al-Futaisi 2007) Es stellte sich heraus, dass Kinder und Jugendliche bei der Behandlung mit immunmodulatorischen Substanzen ähnliche Nebenwirkungsprofile wie erwachsene PatientInnen vorweisen. Das Ziel der Medikamente besteht darin, die Frequenz der Schübe, sowie die Progression des EDSS zu vermindern.

Bei der Schubtherapie orientiert man sich sehr stark an der Vorgehensweise bei erwachsenen MS-PatientInnen. Die Therapie eines Schubes basiert im Wesentlichen auf klinischer Erfahrung und es werden auch hier Daten aus der Behandlung des sogenannten „Relapse-Managements“ von erwachsenen MS-PatientInnen extrapoliert. Ein typisches Therapie-Regime, wie es in der pädiatrischen Neurologie angewandt wird, besteht aus einer intravenösen Methylprednisolon-Gabe von 20-30 mg/kg/Tag als 1-2-stündige morgendliche Infusion für etwa 3-5 Tage. (Al-Futaisi 2007)

Die bereits genannten Immunmodulatoren wie Beta-Interferone, sowie Glatiramerazetat stellen die Basistherapie bei den erwachsenen PatientInnen dar. Mit diesen Medikamenten kann bei AOMS-PatientInnen die jährliche Rate an Schüben um ca. 30% gesenkt werden, wodurch der klinische Langzeitverlauf

günstig beeinflusst werden kann. (Kamm et al. 2014)

Tenembaum et al erarbeiteten in einer retrospektiven Studie die Auswirkungen in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit von subkutaner Interferon-Beta-1a-Gabe bei pädiatrischen PatientInnen (unter 18 Jahre). Die insgesamt 307 StudienteilnehmerInnen mussten zumindest eine subkutane Gabe von Beta-Interferon-1a zur Behandlung eines demyelinisierenden Ereignisses erhalten haben. Des Weiteren musste ein Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten gegeben sein. 52 TeilnehmerInnen waren jünger als 12 Jahre, die restlichen TeilnehmerInnen waren zwischen 12 und 18 Jahre alt. Als häufigste Reaktion traten mit 27,7% Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Weitere häufige Reaktionen waren grippeähnliche Symptome bei 24,4% und hepatische Störungen bei 14,3%. Die Häufigkeitsverteilung der Symptome war in beiden Subgruppen (unter 12 Jahre/12-18 Jahre) ähnlich, lediglich bei der Inzidenz von Rötungserscheinungen an der Injektionsstelle (19,2 vs. 14,9%) und den Schmerzen an der Einstichstelle (3,8 vs. 12,5%) gab es Unterschiede. Bei der 6-monatigen Observation konnte eine Verringerung der Schubrate von 1,79 Schüben pro Jahr vor der Behandlung auf 0,45 Schübe pro Jahr während der Behandlung mit Interferon-Beta-1a beobachtet werden. (Tenembaum 2013)

5 Diskussion

Etwa 3-4% aller MS-PatientInnen erkranken vor dem 18. Lebensjahr. Bis dato gibt es in der Literatur keine einheitliche Aussagen, ob die POMS eine Sonderform der MS darstellt oder, ob es sich um die die ein und dieselbe Erkrankung handelt. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die aktuelle Literatur zu diesem Thema verglichen und Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zwischen den 2 Gruppen analysiert.

Im folgenden Teil erfolgt die Bewertung der im Rahmen dieser Arbeit zusammengetragenen Informationen.

Ein häufiger Diskussionspunkt sind die Unterschiede in der Läsionsbelastung zwischen pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen (Kapitel 4.1). Waubant et al konnte in seiner Studie in Bezug auf Anzahl und Volumen eine stärkere Läsionsbelastung bei den pädiatrischen PatientInnen nachweisen. (21 vs. 6 T2-Läsionen) (Waubant et al. 2009)

Eine vermehrte Läsionsbelastung bei MS mit Ausbruch im Kindesalter konnte in der Studie von Ghassemi et al unter Berücksichtigung einer gleichen Krankheitsdauer zwischen beiden PatientInnengruppen nicht beobachtet werden. Dies bezieht sich jedoch lediglich auf die Anzahl der Läsionen, geht man von den Läsionsvolumina aus, so sind pädiatrische PatientInnen signifikant stärker belastet als erwachsene PatientInnen. (Ghassemi et al. 2014)

Dies deutet darauf hin, dass bei pädiatrischen PatientInnen eine stärkere, fulminantere Krankheitsaktivität stattfindet. Die Tatsache, dass sich Kinder aber trotz dieser schwerwiegenderen Läsionsbelastung besser erholen und generell einen milderen klinischen Verlauf haben als erwachsene PatientInnen, lässt einen Spielraum zur Hypothesenbildung zu. Da die Läsionen unschärfer umschrieben sind als bei Erwachsenen, könnte dies auf ein ödematöses Geschehen hindeuten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede auf der Ebene von unreifer Mikroglia und in der Blut-Hirn-Schranke zu diesem Phänomen beitragen. Dieser Umstand könnte auch die schnellere Erholung erklären, da eher ein reversibles ödematöses Phänomen vorliegt und weniger ein destruktives Geschehen durch einen Verlust von Axonen stattfindet. (Waubant et al. 2009)

Als weiterer Punkt ist zu diskutieren, dass Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen nachgewiesen werden konnten. Diese unterschiedliche Läsionsbelastung bezieht sich vorzugsweise auf die infratentorialen Gehirnregionen, welche bei den pädiatrischen PatientInnen stärker betroffen sind. (Waubant et al. 2009, Ghassemi et al. 2014, Kornek et al. 2012) Daraus ergibt sich die Frage, ob sich bei Kindern die zugrundeliegenden biologischen Prozesse in der Pathogenese, von denen von erwachsenen PatientInnen unterscheiden. Waubant et al. stellten sich die Frage, ob und inwieweit diese selektive infratentoriale Läsionsbelastung mit dem Zeitpunkt der Reifung der Myelinscheiden zusammenhängt. Ghassemi et al. haben eine ähnliche Hypothese aufgestellt, welche besagt, dass bevorzugt eine Immunantwort auf das reifere infratentoriale Myelin stattfindet. (Waubant et al. 2009, Ghassemi et al. 2014) Kinder haben weiters weniger aktive Plaques (Gadolinium-aufnehmende Läsionen) in supratentorialen Gehirnregionen, was eine effektivere Remyelinisierungskapazität widerspiegeln könnte, welche sich durch eine noch immer in Gange befindliche primäre Myelinisierung begründen ließe. (Ghassemi et al. 2014) Interessant wäre hierbei noch, wie stark diese Unterschiede vom Alter der betroffenen Personen abhängen, also ob dieser Effekt bei sehr jungen Kindern noch stärker zu beobachten ist. Diesbezüglich sind weitere Studien nötig.

Es bleibt jedoch weiterhin offen, ob sich das unreifere Myelin schneller erholt und/oder ob das reife Myelin stärker zum Ziel von Immunantworten wird. Weitere, gezieltere Forschungen auf diesem Gebiet könnten in Zukunft eventuell zu therapeutischen Konzepten führen. Die Unterschiede könnten dabei helfen, ein Verständnis über die Ätiologie zu entwickeln und die genauen Angriffsziele der Autoimmunreaktionen bei MS zu finden. (Waubant et al. 2009)

Im Rahmen der Arbeit wurde auch auf die verschiedenen Diagnosekriterien für MS eingegangen. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung in den Prädilektionsstellen und der unschärferen, größeren Läsionen ergeben sich natürlich auch diagnostische Herausforderungen für die pädiatrischen PatientInnen. Verglichen mit erwachsenen PatientInnen, wiesen die Vorgänger der heutigen McDonald-Kriterien bei pädiatrischen PatientInnen eine geringere Sensitivität auf. Die McDonald-Kriterien von 2010 haben sich aufgrund ihrer Unkompliziertheit besonders in Bezug auf die räumliche Disseminierung

entscheidend gegenüber den Kriterien von 2001 und 2005 verbessert. Die Callen-Kriterien erreichen in Bezug auf die räumliche Disseminierung eine noch höhere Spezifität und Sensitivität als die McDonald-Kriterien von 2010, bei Kindern mit einem CIS. (Kornek et al. 2012, Ketelslegers et al. 2010) Kornek et al kommen daher sogar zu dem Schluss, dass die Callen-Kriterien für die räumliche Disseminierung im klinischen Gebrauch bei pädiatrischen PatientInnen am geeignetsten sind, sie verweisen zugleich aber auch auf die relativ geringe PatientInnenzahl ihrer Studie. Durch eine Ausweitung des Studiumfanges könnten aber noch genauere Ergebnisse zu dieser Thematik erzielt werden, welche noch einmal zu einer weiteren Verbesserung der Diagnosekriterien führen könnten. Zusammenfassend sei zu diesem Punkt gesagt, dass sich die Diagnostik zugunsten der pädiatrischen PatientInnen spätestens seit 2010 bereits wesentlich verbessert hat. Eine frühe Diagnose von MS ist von großer Wichtigkeit, da Kinder eine höhere Schubrate als erwachsene MS-PatientInnen vorweisen und ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts mithilfe von Langzeittherapeutika länger eine gute Lebensqualität ermöglicht.

Als nächstes möchte ich in meiner Arbeit die klinischen Aspekte (Kapitel 4.3) diskutieren. Radiologische Befunde zeigen, wie schon erwähnt, meist eine aggressivere Krankheitsaktivität (größere Läsionsvolumina) bei den pädiatrischen PatientInnen an. Dennoch gestaltet sich die Symptomatik bei Kindern meist milder und die Krankheitsprogression ist langsamer, obwohl eine höhere Schubrate besteht.

Weiterhin besteht auch noch die Möglichkeit, dass MS bei Kindern später diagnostiziert wird als bei den erwachsenen PatientInnen, sodass die morphologischen Veränderungen aufgrund einer längeren Krankheitsdauer resultieren und nicht durch eine erhöhte Schubrate.

Zu Beginn haben Kinder teilweise einen höheren EDSS-Score, welcher aber häufig wieder sinkt und auf lange Sicht langsamer ansteigt als bei erwachsenen PatientInnen. (Pichler et al. 2012) Die höhere Schubrate bei den pädiatrischen PatientInnen, welche auch nach der Gabe von krankheitsmodifizierenden Therapeutika noch höher als bei behandelten Erwachsenen ist (Gorman et al. 2009), widerspiegelt meiner Meinung nach die im MRT beobachtete morphologisch aggressivere Erkrankung im Kindesalter. Die Frage nach der

Ursache dafür bleibt in der Literatur unbeantwortet, jedoch wird das langsamere Voranschreiten der Erkrankung der größeren Plastizität, der geringeren Neurodegeneration und der besseren Reparatur- und Remyelinisierungskapazität des kindlichen Gehirns zugeschrieben. (Gorman et al. 2009)

Aus der Alters- und Geschlechterverteilung (Kapitel 3.2.6), speziell bei den pädiatrischen PatientInnen, lässt sich eine naheliegende hormonelle Mitbeeinflussung ableiten. So gibt es in Altersgruppen vor der Pubertät keine ausgeprägte weibliche Prädominanz, aber ab einem Alter zwischen 14 und 15 Jahren ist diese äußerst signifikant beobachtbar. (Stark et al. 2008) Auch die Inzidenz wächst ab diesem Alter um das etwa 30-fache an. (Reinhardt et al. 2014)

Ein weiterer Diskussionspunkt sind Unterschiede in der kognitiven Beeinträchtigung (Kapitel 4.3.5). Kognitive Beeinträchtigungen waren in beiden Gruppen zu beobachten, insbesondere wenn es um Gedächtnisminderungen und Aufmerksamkeitsdefizite geht. (Guimaraes et al. 2012, Mah et al. 2010, Achiron et al. 2003) Bei pädiatrischen PatientInnen scheinen jedoch die linguistischen Fähigkeiten stärker betroffen zu sein. (Suppiej et al. 2014) Kognitive Einbußen scheinen sich schon sehr früh im Krankheitsgeschehen zu manifestieren und weisen aber in Folge keine Korrelation mit einer körperlichen Beeinträchtigung auf. (Banwell et al. 2012) Eine Studie zum kognitiven Verfall in einem Zeitraum von 5 Jahren (Absatz 4.3.6) lieferte Ozakbas et al, in welcher POMS-PatientInnen mit AOMS-PatientInnen u. a. mithilfe des PASAT-Scores verglichen wurden. Die Gruppe mit MS mit Beginn im Kindesalter schnitt im Langzeitverlauf schlechter ab als die AOMS-PatientInnen. Als mögliche Gründe werden in der Studie angegeben, dass die pathologischen Prozesse während der frühen ZNS-Myelinogenese einen negativen Effekt auf die angehende Reifung der WM-Bahnen haben. Dies führt in weiterer Folge zu einer Neurodegeneration der für die kognitiven Fähigkeiten verantwortlichen neuronalen Netze. (Ozakbas et al. 2012) Demgegenüber stehen natürlich wieder die Reparaturmechanismen und die höhere Plastizität des jungen Gehirnes. Die Kernaussage der Studie von Ozakbas et al lautet dennoch, dass pädiatrische PatientInnen in Bezug auf die kognitiven Defizite eine schlechtere Prognose im Langzeitverlauf haben.

Als markantester Unterschied in Bezug auf den Erkrankungsverlauf kann bei den pädiatrischen MS-PatientInnen fast ausschließlich (mit 98%) die schubförmige

Verlaufsform festgestellt werden. Bei den MS-PatientInnen mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter ist diese Form mit 85% zwar ebenfalls am häufigsten, jedoch kommt auch die primär-progrediente Form zu einem Ausmaß von ca. 15% vor. (Renoux et al. 2007) Dieser Umstand könnte ebenfalls auf den besseren Reparaturmechanismen des kindlichen Gehirns beruhen.

Dieser Effekt wirkt sich vermutlich auch auf den Langzeitverlauf der Erkrankung aus, da auch der durchschnittliche Zeitraum, um einen EDSS von 4 zu erreichen, bei PatientInnen mit pädiatrischer MS doppelt so lange dauert als bei den AOMS-PatientInnen. Ab dem Erreichen dieses Wertes, beginnt sich die Gehfähigkeit bei den betroffenen PatientInnen einzuschränken, was einen sehr großen Verlust an Lebensqualität bedeutet. Es dauert etwa 10 Jahre länger, bis sich eine sekundär-progrediente Form manifestiert, die PatientInnen sind jedoch um 10 Jahre jünger bei der Manifestation. In diesem Zusammenhang sind die Studien von Tutuncu et al und Brown et al zu nennen: Diese beschreiben eine mit dem Alter abnehmende Remyelinisierungskapazität. (Brown et al. 2014) Tutuncu et al beobachteten darüber hinaus, dass das Alter einen stärkeren Faktor für den Übergang in die sekundär-progrediente Verlaufsform darstellt, als die Krankheitsdauer. (Tutuncu et al. 2013) Dies würde auch den längeren Zeitraum für die Konversion zur sekundär-progredienten Verlaufsform bei den PatientInnen mit Krankheitseintritt im Kindesalter erklären. Zusammenfassend sei gesagt, dass eine exakte Prognose über den Langzeitverlauf bei pädiatrischen, wie bei erwachsenen MS-PatientInnen nach wie vor äußerst schwierig zu stellen ist, da hier sehr viele beeinflussende Faktoren mitwirken.

Als letzten Diskussionspunkt möchte ich das Thema Therapie (Kapitel 4.5) anführen. Gerade bei pädiatrischen PatientInnen ist eine frühe Einleitung der Therapie von Bedeutung, da sie eine besonders fulminante Manifestation in der Anfangsphase erleiden und eine höhere Schubrate als die Erwachsenen PatientInnen haben. (Yeh. 2010) Aus ethischen Gründen gibt es in dieser Altersgruppe aber nur sehr wenige Studien über Therapiekonzepte. Aus diesem Grund werden Medikamente an Kindern derzeit off-label gegeben. Man weiß jedoch, dass mit immunmodulatorischen Substanzen behandelte Kinder und Jugendliche ähnliche Nebenwirkungsprofile vorweisen wie erwachsene PatientInnen. (Al-Futaisi 2007)

6 Schlussfolgerung

Während sich wissenschaftliche Publikationen meist nur auf Teilaspekte in Bezug auf die Unterschiede zwischen pädiatrischer MS und der Erkrankung im Erwachsenenalter beziehen, ist es ein Ziel dieser Reviewarbeit, Unterschiede und Gemeinsamkeiten auf mehreren Ebenen zu finden und zu beleuchten. Im Zuge der Literaturrecherche wurden folgende Unterschiede gefunden:

Pädiatrische PatientInnen haben eine höhere Frequenz von Schüben, sowie eine erhöhte Läsionsbelastung und verhältnismäßig mehr infratentoriale Läsionen.

Bei Kindern gestalten sich die inflammatorischen Prozesse zu Beginn der Erkrankung fulminanter als bei den erwachsenen PatientInnen, trotzdem haben sie auf längere Sicht gesehen einen milderen Verlauf.

Sie treten nach einer um 10 Jahre längeren Krankheitsdauer in die sekundär-progrediente Verlaufsform ein, sie haben jedoch ein um 10 Jahre jüngeres Eintrittsalter als PatientInnen mit Eintritt im Erwachsenenalter.

Als eine plausible Erklärung für die gefundenen Unterschiede, dienen Unterschiede in der Physiologie und im Hormonhaushalt, sowie eine angenommene bessere Plastizität und Reparaturfähigkeit des Gehirns im Kindesalter.

7 Literaturverzeichnis

ABSINTA, M., ROCCA, M. A., MOIOLA, L., COPETTI, M., MILANI, N., FALINI, A., COMI, G., FILIPPI, M., 2011. Cortical lesions in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 76 (10), 910–913

ACHIRON, A., BARAK, Y., 2003. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 (4), 443–446

ACHIRON, A., GARTY, B. Z., MENASCU, S., MAGALASHVILI, D., DOLEV, M., BEN-ZEEV, B., PINHAS-HAMIEL, O., 2012. Multiple Sclerosis in Israeli Children: Incidence, and Clinical, Cerebrospinal Fluid and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Israel Medical Association Journal*, 14 (4), 234-239

ADZEMOVIC, M. Z., ZEITELHOFER, M., HOCHMEISTER, S., GUSTAFSSON, S. A., JAGODIC, M., 2013. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Experimental Neurology* 249 (2013), 39-48

AL-FUTAISI, A., 2007. Childhood Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Oman Medical Journal*, (3), 11-15

ALOTAIBI, S., KENNEDY, J., TELLIER, R., STEPHENS, D., BANWELL, B., 2004. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA.*, 291 (15), 1875-1879

ALROUGHANI, R., AL HASHEL, J., LAMDHAD, S., AHMED, S. F., 2012. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurology*, 2012:792192 , 1-6

AMATO, M.P., GORETTI, B., GHEZZI, A., LORI, S., ZIPOLI, V., PORTACCIO, E., MOIOLA, L., FALAUTANO, M., DE CARO, M. F., LOPEZ, M., PATTI, F., VECCHIO, R., POZZILLI, C., BIANCHI, V., ROSCIO, M., COMI, G., TROJANO, M., 2008. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 70 (20), 1891-1897.

BANWELL, B., GHEZZI, A., BAR-OR, A., MIKAELOFF, Y., TARDIEU, M., 2007. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.*, 6 (10), 887-902

BANWELL, B., KRUPP, L., KENNEDY, J., TELLIER, R., TENEMBAUM, S., NESS, J., BELMAN, A., BOIKO, A., BYKOVA, O., WAUBANT, E., MAH, J. K., STOIAN, C., KREMENCHUTZKY, M., BARDINI M. R., RUGGIERI, M., RENSEL, M., HAHN, J., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., YEH E. A., FARRELL, K., FREEDMAN, M., IIVANAINEN, M., SEVON, M., BHAN, V., DILENGE, M.E., STEPHENS, D., BAR-OR, A., 2007. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurology*, 6(9), 773-781

BANWELL, B., SHROFF, M., NESS, J. M., JEFFERY, D., SCHWID, S., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., 2007. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 68(16 Suppl 2), 46-53

BARKER-COLLO, S. L., PURDY, S.C., 2013. Determining the Presence of Reliable Change over Time in Multiple Sclerosis Evidence from the PASAT, Adjusting-PSAT, and Stroop Test. *Int J MS Care*, 15 (4), 170–178.

BARKHOF, F., FILIPPI, M., MILLER, D. H., SCHELTENS, P., CAMPI, A., POLMAN, C. H., COMI, G., ADÈR, H. J., LOSSEFF, N., VALK, J., 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120 (Pt 11), 2059–2069

BASIRI, K., ETEMADIFAR, M., DERAKHSHAN, F., ASHTARI, F., SHAYGANNEJAD, V., FATEHI, Z., MAGHZI A. H., FATEHI, F., 2012. Interferon-beta in Pediatric Multiple Sclerosis Patients: Safety in Short-Term Prescription. *Acta Medica Iranica*, 50 (2), 97-100.

BAUMHACKL, U., EIBL, G., GANZINGER, U., HARTUNG, H. P., MAMOLI, B., PFEIFFER, K. P., FAZEKAS, F., VASS, K., 2002. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology*, 21 (5), 226-234

BIENIEK, M., ALTMANN, D. R., DAVIES, G. R. , INGLE, G. T., RASHID, W.,

SASTRE-GARRIGA, J., THOMPSON, A. J., MILLER, D. H., 2006. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(9),1036–1039.

BIGI, S., BANWELL, B., 2012. Pediatric Multiple Sclerosis. *Journal of Child Neurology* 27 (11), 1378-1383

BLASCHEK A., KEESER, D., MÜLLER, S., KOERTE, I. K., SCHRÖDER S. A., MÜLLER-FELBER W., HEINEN F., ERTL-WAGNER, B., 2013. Early White Matter Changes in Childhood Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 34 (10), 2015-2020

BORGHI M., CAVALLO, M., CARLETTO, S., OSTACOLI, L., ZUFFRANIERI, M., PICCI, R. L., SCAVELLI, F., JOHNSTON, H., FURLAN, P. M., BERTOLOTTO, A., MALUCCHI, S., 2013. Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 8(7), e69820.

BROWN, R. A., NARAYANAN, S., BANWELL, B., ARNOLD, D. L., 2014. Magnetization transfer ratio recovery in new lesions decreases during adolescence in pediatric-onset multiple sclerosis patients. *Neuroimage Clin.* 10;6:237-242

CALLEN, D. J., SHROFF, M. M., BRANSON, H. M., LI, D.K., LOTZE, T., STEPHENS, D., BANWELL, B. L., 2009. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 72 (11), 968-973

CALLEN, D.J., SHROFF, M. M., BRANSON, H. M., LOTZE, T., LI, D. K., STEPHENS, D., BANWELL, B. L., 2009. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 72 (11), 961-967

CARVALHO, L.S., MATTA, A. P., NASCIMENTO, O.J., GUIMARÃES, A. S., RODRIGUES, L. R., 2014. Prevalence of temporomandibular disorders symptoms in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.*, 72 (6), 422-425

CASIRAGHI, C., SHANINA, I., CHO, S., FREEMAN, M. L., BLACKMAN M. A.,

MARC S. HORWITZ M. S., 2012. Gammaherpesvirus Latency Accentuates EAE Pathogenesis: Relevance to Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *PLoS Pathog* 8 (5), 1-16

CHABAS D., GREEN, A. J., WAUBANT, E., 2006. Pediatric Multiple Sclerosis. *NeuroRx* 3 (2), 264–275

CHITNIS, T., 2013. Disease-Modifying Therapy of Pediatric Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 10 (1), 89–96

CHITNIS, T., TARDIEU, M., AMATO, M. P., BANWELL, B., BAR-OR, A., GHEZZI, A., KORNBERG, A., KRUPP, L. B., POHL, D., ROSTASY, K., TENEMBAUM, S., WAUBANT, E., WASSMER, E., 2013. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit. *Neurology*, 80 (12), 1161–1168

CHOU, I. J., WHITEHOUSE, W. P., WANG, H. S., TANASESCU, R., CONSTANTINESCU, C. S. 2014. Diagnostic Modalities in Multiple Sclerosis: Perspectives in Children. *Biomed J*, 37 (2), 50-59

COMI, G., FILIPPI, M., BARKHOF, F., DURELLI, L., EDAN, G., FERNÁNDEZ, O., HARTUNG, H., SEELDRAYERS, P., SØRENSEN, P. S., ROVARIS, M., MARTINELLI, V., HOMMES, O. R., 2001. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 357 (9268), 1576–1582

CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., 2006. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129 (Pt 3), 606–616

COSTELLO, F., MODI, J., LAUTNER, D., BHAYANA, D., SCOTT, J. N., DAVENPORT, W. J., TRUFYUN, J., FRAYNE, R., CIURA, V. A., GOYAL, M., MAH, J., HILL, M. D., 2014. Validity of the diagnostic criteria for chronic cerebrospinal venous insufficiency and association with multiple sclerosis. *CMAJ*, 186 (11), E418-426

COYLE, P. K., 2011. Pediatric Multiple Sclerosis - Just Like Their Elders? *Arch Neurol.*, 68 (4), 419-421

DALE, R. C., DE SOUSA, C., CHONG, W. K., COX, T. C., HARDING, B., NEVILLE, B. G., 2000. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*, 123 (Pt 12), 2407-2422

DINEEN, R. A., VILISAAR, J., HLINKA, J., BRADSHAW, C. M., MORGAN, P. S., CONSTANTINESCU, C. S., AUER, D. P., 2009. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, 132 (Pt 1), 239–249

DONOHUE, K., COX, J. L., DWYER, M. G., ALIOTTA, R., CORWIN, M., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., ANN YEY, E., ZIVADINOV, R., 2011. No Regional Gray Matter Atrophy Differences between Pediatric and Adult-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*, 24 (1), 63-67

DUDDY, M., LEE, M., PEARSON, O., NIKFEKR, E., CHAUDHURI, A., PERCIVAL, F., ROBERTS, M., WHITLOCK, C., 2014. The UK patient experience of relapse in Multiple Sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3 (4), 450–456

ENZINGER, C., FAZEKAS, F., 2015. Measuring gray matter and white matter damage in MS: why this is not enough. *Front. Neurol.* 6:56. 1–4

ESKANDARI, G., GHAJARZADEH, M., YEKANINEJAD, M. S., SAHRAIAN, M. A., GORJI, R., RAJAEI, F., NOROUZI-JAVIDAN, A., FARIDAR, A., AZIMI, A., 2015. Comparison of serum vitamin D level in multiple sclerosis patients, their siblings, and healthy controls. *Iran J Neurol*, 14(2): 81-85

ETEMADIFAR, M., NASR-ESFAHANI, A. H., KHODABANDEHLOU, R., MAGHZI, A. H., 2007. Childhood-Onset Multiple Sclerosis: Report of 82 Patients from Isfahan, Iran. *Arch Iranian Med*, 10 (2): 152 – 156

FERREIRA, M. L., MACHADO, M. I., DANTAS, M. J., MOREIRA, A. J., SOUZA, A. M., 2008. Analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq Neuropsiquiatr.*, 66(3-B):665-670

FRAGOSO, Y. D., FERREIRA, M. L., MORALES, N. M., ARRUDA, W. O., BROOKS, J. B., CARNEIRO, D. S., CARVALHO, M. J., COMINI-FROTA, E. R., CORREA, E. C., DAMASCENO, C. A., DOMINGUES, R. B., FINKELSZTEJN, A., GAMA, P. D., GOMES, S., GONÇALVES, M. V., GRZESIUŁ, A. K., KHOURI J. M., KAIMEN-MACIEL, D. R., MENDES, M. F., MORALES, R. R., RIBEIRO, S. B., RIBEIRO, T. A., ALBUQUERQUE, L. B., ANACLETO, A., FINKELSZTEJN, J., GAMA, R. A., LOPES, J., OLIVEIRA, C. L., OLIVEIRA, F. T., PIRES, L. A. , SALDANHA, P. C., SOUZA, A. H., SILVA, A. E., 2013. Multiple sclerosis starting before the age of 18 years: the Brazilian experience. *Arq Neuropsiquiatr.*, 71(10):783-787

GHASSEMI, R., NARAYANAN, S., BANWELL, B., SLED J. G., SHROFF, M., ARNOLD, D. L., 2014. Quantitative Determination of Regional Lesion Volume and Distribution in Children and Adults with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 9(2), 1-6.

GHEZZI, A., 2014. Pediatric Multiple Sclerosis: Update in Diagnosis and Management. *Eur Neurol*, 72(suppl 1): 26–28

GOODIN, D. S., CORWIN, M., KAUFMAN, D., GOLUB, H., RESHEF, S., RAMETTA, M. J., KNAPPERTZ, V., CUTTER, G., PLEIMES, D., 2014 Causes of Death among Commercially Insured Multiple Sclerosis Patients in the United States. *PLoS ONE* 9 (8), 1-9

GORMAN, M. P., HEALY, B. C., POLGAR-TURCSANYI, M., CHITNIS, T., et al., 2009. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.*, 66 (1), 54-59

GUIMARÃES, J., SÁ, M. J., 2012. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 3:74, 1-8

GUSEV, E., BOIKO, A., BIKOVA, O., MASLOVA, O., GUSEVA, M., BOIKO, S., VOROBICHNIK, G., PATY, D., 2002. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104 (3), 203-207

- HEJAZI, E., AMANI, R., SHARAFODINZADEH, N., CHERAGHIAN, B., 2014. Comparison of Antioxidant Status and Vitamin D Levels between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Matched Subjects. *Multiple Sclerosis International*, 1-5
- HOJJATI, S. M., HOJJATI, S.A., BAES, M., BIJANI, A., 2014. Relation between EDSS and monosymptomatic or polysymptomatic onset in clinical manifestations of multiple sclerosis in Babol, northern Iran. *Caspian J Intern Med*, 5 (1), 5-8.
- HOLLAND, N. J., SCHNEIDER, D. M., RAPP, R., KALB, R. C., 2011. Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community. *Int J MS Care.*,13 (2), 65–74.
- HSUEH, C. J., KAO, H. W., CHEN, S. Y., LO, C. P., HSU, C. C., LIU, D. W., HSU, W. L., 2013. Comparison of the 2010 and 2005 versions of the McDonald MRI criteria for dissemination-in-time in Taiwanese patients with classic multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 329 (1-2), 51–54
- HUPPKE, B., ELLENBERGER, D., ROSEWICH, H., FRIEDE, T., GÄRTNER, J., HUPPKE, P., 2014. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *European Journal of Neurology*, 21(3) 441–446.
- INALOO, S. HAGHBIN, S., 2013. Multiple Sclerosis in Children. *Iran J Child Neurol.*, 7 (2), 1-10
- JULIAN, L., SERAFIN, D., CHARVET, L., ACKERSON, J., BENEDICT, R., BRAATEN, E., BROWN, T., O'DONNELL, E., PARRISH, J., PRESTON, T., ZACCARIELLO, M., BELMAN, A., CHITNIS, T., GORMAN, M., NESS, J., PATTERSON, M., RODRIGUEZ, M., WAUBANT, E., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., YEY, A. , KRUPP, L. B., 2013. Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis: Results From a United States Network. *J Child Neurol.* 28 (1), 102–107
- KAMM, C. P., UITDEHAAG, B. M., POLMAN, C. H., 2014. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol.*, 72(3-4), 132–141

KAPPOS, L., POLMAN, C. H., FREEDMAN, M. S., EDAN, G., HARTUNG, H. P., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., BARKHOF, F., BAUER, L., JAKOBS, P., POHL, C., SANDBRINK, R., 2006. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *NEUROLOGY*, 67 (7), 1242–1249

KAYA, D., IDIMAN, E., OZAKBAS, S., 2012. Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Diseases in Childhood: Clinical and Paraclinical Profiles in 133 Patients. *Autoimmune Dis.*, 1-6

KETELSLEGGERS, I. A., NEUTEBOOM, R. F., BOON, M., CATSMAN-BERREVOETS, C. E., HINTZEN, R. Q., 2010. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology*, 74 (18), 1412–1415

KINGWELL, E., MARRIOTT, J. J., JETTÉ, N., PRINGSHEIM, T., MAKHANI, N., MORROW, S. A., FISK J. D., EVANS, C., BÉLAND, S. G., KULAGA, S., DYKEMAN, J., WOLFSON, C., KOCH, M. W., MARRIE, R. A., 2013. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 13:128, 1-13

KORNEK, B., SCHMITL, B., VASS, K., ZEHETMAYER, S., PRITSCH, M., PENZIEN, J., KARENFORT, M., BLASCHEK, A., SEIDL, R., PRAYER, D., ROSTASY, K., 2012. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal* 18 (12), 1768–1774

KURTZKE, J. F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (11), 1444–1452.

LANGER-GOULD, A., ZHANG, J. L., CHUNG, J., YEUNG, Y., WAUBANT, E., YAO, J., 2011. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*, 77 (12), 1143–1148

LI, L., CHOPP, M., NEJAD-DAVARANI, S. P., JAFARI-KHOUSANI, K., PATEL, S. C., BUDAJ, J., LU, M., ELIAS, S. B., CERGHET, M., JIANG, Q., 2014. Perfusion and Diffusion Abnormalities of Multiple Sclerosis Lesions and Relevance of

Classified Lesions to Disease Status. *J Neurol Neurophysiol.*, 2014(Suppl 12): 12:1-20

MACKENZIE, I. S., MORANT, S. V., BLOOMFIELD, G. A., MACDONALD, T. M., O'RIORDAN, J., 2013. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85 (1), 76–84.

MAH, J. K., THANNHAUSER, J.E., 2010. Management of multiple sclerosis in adolescents – current treatment options and related adherence issues. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 1:31–43

MARCUS, J. F., WAUBANT, E. L., 2012. Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *The Neurohospitalist* 3(2), 65-80

MATTLE H., MUMENTHALER M., 2011. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 3. Aufl. Stuttgart (DE): Georg Thieme Verlag.

MIKAELOFF, Y., ADAMSBAUM, C., HUSSON, B., VALLÉE, L., PONSOT, G., CONFAVREUX, C., TARDIEU, M., SUISSA, S., 2004. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*, 127 (Pt9), 1942–1947

MILLER, J. R., 2004. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*, 10 (3 Suppl B), 4-11

MYHR, K. M., RIISE, T., VEDELER, C., NORTVEDT, M. W., GRØNNING, R., MIDGARD, R., NYLAND, H. I., 2001. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Multiple sclerosis*, 7 (1), 59–65

OZAKBAS, S., KAYA, D., IDIMAN, E., 2012. Early Onset Multiple Sclerosis Has Worse Prognosis Than Adult Onset Multiple Sclerosis Based on Cognition and Magnetic Resonance Imaging. *Autoimmune Diseases*, 2012:563989, 1-5

PATEL, Y., BHISE, V., KRUPP, L., 2009. Pediatric multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.*, 12 (4), 238–245

PENA, J. A., LOTZE, T. E., 2013. Pediatric Multiple Sclerosis: Current Concepts and Consensus Definitions. 2013:673947,1-11

PEÑA, J. A., RAVELO, M. E., RUBIO, E., PIRELA, D., SOTO, A., NAVA, C. M., 2012. Pediatric multiple sclerosis in Venezuela. *Arq Neuropsiquiatr.* 70 (4), 267-70

PETERSEN, G., WITTMANN, R., ARNDT, V., GÖPFFARTH, D., 2014. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt*, 85 (8), 990–998

PICHLER, A., ENZINGER, C., FUCHS, S., PLECKO-STARTINIG, B., GRUBER-SEDLMAYR, U., LINORTNER, P., LANGKAMMER, C., KHALIL, M., EBNER, F., ROPELE, S., FAZEKAS, F., 2013. Differences and similarities in the evolution of morphologic brain abnormalities between paediatric and adult-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 19(2) 167–172

POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., BANWELL, B., CLANET, M., COHEN, J. A., FILIPPI, M., FUJIHARA, K., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P., SANDBERG-WOLLHEIM, M., THOMPSON, A. J., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B., WOLINSKY, J. S., 2011. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL* 2011;69 (2), 292–302

POSER, C. M., PATY, D. W., SCHEINBERG, L., MCDONALD, W. I., DAVIS, F. A., EBERS, G. C., JOHNSON, K. P., SIBLEY, W. A., SILBERBERG, D. H., TOURTELLOTTE, W. W., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13 (3), 227–231.

REINHARDT, K., WEISS, S., ROSENBAUER, J., GÄRTNER, J., VON KRIES, R., 2014. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *European Journal of Neurology*, 21 (4), 654–659

REITZ, L. Y., INGLESE, M., FIEHLER, J., FINSTERBUSCH, J., HOLST, B.,

HEESEN, C., MARTIN, R., SCHIPPLING, S., 2012. Quantitative T2' imaging in patients with clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Scand.*, 126 (5), 357–363

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., ROULLET, E., MAGY, L., TARDIEU, M., SUISSA, S., CONFAVREUX, C., 2007. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.*, 356 (25), 2603-2613

ROCCA, M. A., ABSINTA, M., AMATO, M. P., MOIOLA, L., GHEZZI, A., VEGGIOTTI, P., CAPRA, R., PORTACCIO, E., FIORINO, A., PIPPOLO, L., PERA, M. C., HORSFIELD, M. A., FALINI, A., COMI, G., FILIPPI, M., 2014. Posterior brain damage and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 82 (15), 1314–1321

ROCCA, M. A., ABSINTA, M., GHEZZI, A., MOIOLA, L., COMI, G., FILIPPI, M., 2009. Is a Preserved Functional Reserve a Mechanism Limiting Clinical Impairment in Pediatric MS Patients? *Hum Brain Mapp* 30 (9), 2844–2851

ROCCA, M. A., ABSINTA, M., MOIOLA, L., GHEZZI, A., COLOMBO, B., MARTINELLI, V., COMI, G., FILIPPI, M., 2010. Functional and Structural Connectivity of the Motor Network in Pediatric and Adult-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Radiology*, 254 (2), 541–550

ROSS, K. A., SCHWEBEL, D. C., RINKER, J. N. D., NESS, J., ACKERSON, J., 2010. Neurocognitive sequelae in African American and Caucasian children with multiple sclerosis. *Neurology* 75 (23), 2097-2102

RUNIA, T. F., JAFARI, N., HINTZEN, R. Q., 2013. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *European Journal of Neurology*, 20 (12), 1510–1516

SADAKA, Y., VERHEY, L. H., SHROFF, M. M., BRANSON, H. M., ARNOLD, D. L., NARAYANAN, S., SLED, J. G., BAR-OR, A., SADOVNICK, A. D., MCGOWAN, M., MARRIE, R. A., BANWELL, B., 2012. 2010 McDonald Criteria for Diagnosing Pediatric Multiple Sclerosis. *ANN NEUROL*, 72 (2), 211–223

SIMONE, I. L., CARRARA, D., TORTORELLA, C., LIGUORI, M., LEPORE, V., PELLEGRINI, F., BELLACOSA, A., CECCARELLI, A., PAVONE, I., LIVREA, P., 2002. Course and prognosis in early-onset MS Comparison with adult-onset forms. *NEUROLOGY*, 59 (12), 1922–1928

SIROOS, B., HARIRCHIAN, M. H., 2014. Multiple sclerosis and pregnancy; What a neurologist may be asked for? *Iran J Neurol.*, 13(2): 57-63

STARK, W., HUPPKE, P., GÄRTNER, J., 2008. Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 255 (Suppl 6), 119–122

SUPPIEJ, A., CAINELLI, E., 2014. Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10: 1385–1392

TENEMBAUM S. N., 2012. Ethical challenges in paediatric clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 5 (3) 139–146

TENEMBAUM, S.N., BANWELL, B., POHL, D., KRUPP, L. B., BOYKO, A., MEINEL, M., LEHR, L., ROCAK, S., CANTOGNO, E. V., MORAGA, M. S., GHEZZI, A., 2013. Subcutaneous Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *J Child Neurol*, 28 (7), 849-856

THOMAS, T., BANWELL, B., 2008. Multiple Sclerosis in Children. *Semin Neurol*, 28 (1), 69–83.

TULLY, M1., SHI, R., 2013. New Insights in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis —Role of Acrolein in Neuronal and Myelin Damage. *Int. J. Mol. Sci.*, 14 (10), 20037-20047

TUTUNCU, M., TANG, J., ZEID, N. A., KALE, N., CRUSAN, D. J., ATKINSON, E. J., SIVA, A., PITTOCK, S. J., PIRKO, I., KEEGAN, B. M., LUCCHINETTI, C. F., NOSEWORTHY, J. H., RODRIGUEZ, M., WEINSHENKER, B. G., KANTARCI, O. H., 2013. Onset of Progressive Phase is an Age Dependent Clinical Milestone in Multiple Sclerosis. *Mult Scler.*, 19 (2), 188–198

VARGAS-LOWY, D., CHITNIS, T., 2012. Pathogenesis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Journal of Child Neurology* 27 (11), 1394-1407

VERHEY, L. H., BRANSON, H. M., SHROFF, M. M., CALLEN, D. J., SLED, J. G., NARAYANAN, S., SADOVNICK, A. D., BAR-OR, A., ARNOLD, D. L., MARRIE, R. A., BANWELL, B., 2011. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.*, 10 (12), 1065–1073

VISHWAS, M. S., CHITNIS, T., PIENAAR, R., HEALY, B. C., GRANT, P. E., 2010. Tract-Based Analysis of Callosal, Projection, and Association Pathways in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis: A Preliminary Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 31 (1), 121–128

VISHWAS, M. S., HEALY, B. C., PIENAAR, R., GORMAN, M. P., GRANT, P. E., CHITNIS, T., 2013. Diffusion Tensor Analysis of Pediatric Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol* 34 (2), 417–23

WALDMAN ,A., GHEZZI, A., BAR-OR, A., MIKAELOFF, Y., TARDIEU, M., BANWELL, B., 2014. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.*, 13(9): 936–948.

WALDMAN, A. T., GORMAN, M. P., RENSEL, M. R., AUSTIN, T. E., HERTZ, D. P., KUNTZ, N.L., 2011. Management of Pediatric Central Nervous System Demyelinating Disorders: Consensus of United States Neurologists. *J Child Neurol* 26 (6), 675-682

WALDMAN, A. T., HIREMATH, G., AVERY, R. A., CONGER, A., PINELES, S. L., LOGUIDICE, M. J., TALMAN, L.S., GALETTA, K. M., SHUMSKI, M.J., WILSON, J., FORD, E., LAVERY, A. M., CONGER, D., GREENBERG, B. M., ELLENBERG, J. H., FROHMAN, E. M., BALCER, L. J., CALABRESI, P. A., 2013. Monocular and binocular low-contrast visual acuity and optical coherence tomography in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*, 3(3): 326–334.

WAUBANT, E., CHABAS, D., OKUDA, D. T., GLENN, O., MOWRY, E., HENRY, R.

G., STROBER, J. B., SOARES, B., WINTERMARK, M., PELLETIER, D., 2009. Difference in Disease Burden and Activity in Pediatric Patients on Brain Magnetic Resonance Imaging at Time of Multiple Sclerosis Onset vs Adults. *Arch Neurol*, 66 (8), 967-971

WAUBANT, E., MOWRY, E. M., KRUPP, L., CHITNIS, T., YEH, E. A., KUNTZ, N., NESS, J., CHABAS, D., STROBER, J., MCDONALD, J., BELMAN, A., MILAZZO, M., GORMAN, M., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RODRIGUEZ, M., OKSENBERG, J. R., JAMES, J. A., 2011. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*, 76 (23), 1989–1995

WOUNG, L.C., PENG, P. H., LIU, C. C., TSAI, C. Y., WANG, K. C., LEE, W. J., CHEN, T. S., LI, C. Y., 2013. A nine-year population-based cohort study on the risk of multiple sclerosis in patients with optic neuritis. *Tohoku J Exp Med*. 231 (3), 171-117

YEA, C., TELLIER, R., CHONG, P., WESTMACOTT, G., MARRIE, R. A., BAR-OR, A., BANWELL, B., 2013. Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis. *Neurology*, 81 (16), 1392–1399

YEH, E. A., 2010. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis in pediatric and adolescent patients: current status and future therapies. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 1, 61–71

YEH, E. A., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RAMANATHAN, M., RAMASAMY, D. P., WILLIS, L., COX, J. L., ZIVADINOV, R., 2009. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009: 132 (Pt 12), 3392–3400

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: David Köpf
Adresse: Vischerstraße 14,
4723 Natternbach
Nationalität: Österreich
Geburtsdatum: 10.03.1988
Familienstand: Ledig, eine Tochter

Ausbildung

Seit Oktober 2009: **Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz**

2008 – 2009: **Studium der Biologie, Universität Wien**

2008: **Ergänzungsprüfung aus Biologie für Mediziner
Medizinische Universität Wien**

2008 – 2009: **Studium der Chemie, Universität Wien**

2007 – 2008: **Grundwehrdienst**

2007: **Reife- und Diplomprüfung, HTL Grieskirchen**

2002 – 2007: **Höhere Technische Lehranstalt für EDV und
Organisation**

1998 – 2002: **Hauptschule Natternbach**

1994 – 1998: **Volksschule Natternbach**

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen

Muttersprache: Deutsch
Fremdsprachenkenntnisse: Englisch