

Multiple Sklerose bei Kindern

Wiebke Stark & Jutta Gärtner, Göttingen

Gelegentlich schon bei Kleinkindern | Die Erkrankung betrifft überwiegend Erwachsene, aber in drei bis fünf Prozent der Fälle auch Kinder und Jugendliche. Unter pädiatrischer Multipler Sklerose wird zumeist ein Erkrankungsbeginn vor dem 16. Geburtstag verstanden, gelegentlich auch vor dem 18. Lebensjahr.

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems ungeklärter Genese. Für die Altersgruppe Kinder und Jugendliche fehlen große, kontrollierte Verlaufsstudien und insbesondere fundierte Therapierichtlinien, sodass die Behandlung derzeit in Anlehnung an die Empfehlungen für Erwachsene erfolgt. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass es sich bei der MS des Kindes- und Jugendalters sowie des Erwachsenenalters um die gleiche Erkrankung handelt, allerdings ist noch unklar, inwieweit klinische Symptomatik, Krankheitsverlauf und therapeutische Beeinflussbarkeit altersabhängige Besonderheiten aufweisen. Erste Symptome können bereits im Kleinkindesalter auftreten. Je jünger das Kind ist, desto größer scheint die Variabilität der klinischen Präsentation, desto „untypischer“ damit die paraklinischen Befunde und desto größer das Spektrum der Differenzialdiagnosen.

Die „International Pediatric MS Study Group (IPMSSG)“ [7] fordert daher zur Diagnosestellung zwei klinische Episoden einer das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffenden Demyelinisierung im zeitlichen Abstand von mindestens 30 Tagen. Um das Kriterium der zeitlichen Dissemination nach nur einer klinischen Episode zu erfüllen, darf jedoch auch die Magnetresonanztomografie (MRT) hinzugezogen werden [7], wie es nach den allgemein anerkannten revidierten McDonald-Kriterien [8, 9] zur Diagnosestellung einer MS möglich ist. Hier sollten nach dem Konsens der IPMSSG drei Monate oder später nach der Erstsymptomatik in der MRT neue Läsionen in der T2-Wichtung oder Gadolinium anreichernde Foci sichtbar sein. Ob auch der Nachweis einer neuen T2-Läsion zu einem beliebigen Zeitpunkt in einer MRT-Aufnahme im Vergleich zu einer Referenzaufnahme, die mindestens 30 Tage nach dem initialen klinischen Ereignis an-

gefertigt wurde, bei pädiatrischen MS-Patienten zur Diagnosestellung hinreicht, wird in der aktuellen Literatur nicht diskutiert.

Epidemiologie

Die MS manifestiert sich meist im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt und ist bei jungen Erwachsenen eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Jedoch beginnt die MS in drei bis fünf Prozent aller Fälle bereits vor dem 16. Geburtstag [1, 4, 5, 10, 11], selten sogar schon im Kleinkindesalter. Das durchschnittliche in der Literatur angegebene Alter bei Erstmanifestation für die pädiatrische MS liegt derzeit bei 12–14 Jahren. Bei weltweit geschätzt 2,5 Millionen MS-Patienten und einer Prävalenz in Zentraleuropa von bis zu 100 pro 100 000 (0,1 %) Einwohner ist davon auszugehen, dass in Deutschland jährlich etwa 100 bis 200 Kinder und Jugendliche neu an MS erkranken. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass die Diagnose bei kleineren Kindern bislang häufig nicht in Betracht gezogen wird und ältere Jugendliche mit MS auch von Neurologen in der Erwachsenenmedizin betreut werden und damit in pädiatrischen Registern nicht erfasst werden. Um die Inzidenz der MS im Kindes- und Jugendalter bestmöglich zu bestimmen, erfolgt derzeit eine deutschlandweite monatliche Abfrage zu Neuerkrankungen über die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED), in die sowohl pädiatrische als auch neurologische Praxen und Kliniken einbezogen sind.

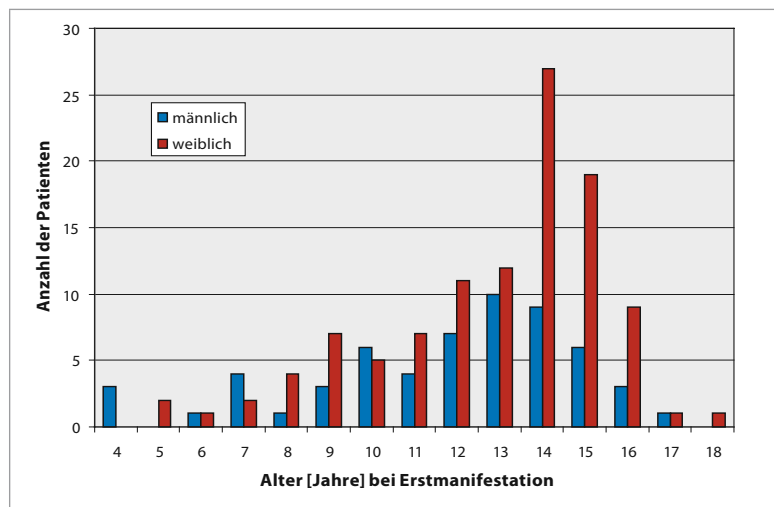
Das Geschlechterverhältnis der MS-Patienten ist altersabhängig (siehe Abb. 1). Ähnlich wie bei erwachsenen MS-Patienten besteht bei der pädiatrischen MS eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts [1, 4, 12–15]. Die Patienten dieser Untersuchungen waren überwiegend in der Altersgruppe ab zehn Jahren. Bei einem Krankheitsbeginn vor der Pu-

100 bis 200 Kinder in Deutschland erkranken jährlich neu.

Je jünger das Kind, desto variabler der klinische Verlauf.

Das Geschlechterverhältnis ist altersabhängig. Ab der Pubertät erkranken mehr Mädchen.

ABB. 1 Verteilung von Alter und Geschlecht bei Erstmanifestation. Patientenkollektiv (n = 166) der Göttinger Kinderklinik. Zu berücksichtigen ist, dass zahlreiche (ältere) Jugendliche durch Neurologen behandelt werden und deshalb im pädiatrischen Kollektiv nicht erfasst sind (aus Stark W et al. 2008, Pediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. J Neurol 255:119-122).



Häufiger als bei Erwachsenen treten im Verlauf eines Schubes mehrere Symptome auf.

bertät spielt das Geschlecht keine signifikante Rolle [13, 16]. Das erhöhte Risiko für weibliche Teenager bzw. Frauen, an MS zu erkranken, ist wahrscheinlich auf die hormonellen Veränderungen während bzw. nach der Pubertät und einen dadurch möglicherweise modulierten Immunstatus zurückzuführen [5].

Symptomatik, Verlauf und Prognose

Die meisten Symptome bei Kindern gleichen den MS-bedingten, neurologischen Ausfällen erwachsener Patienten. Einige Kinder, insbesondere im jungen Lebensalter, erfahren auch „untypische“ Symptome wie Krampfanfälle oder Bewusstseinsstörungen. Die klinische Präsentation ist im Kindes- und Jugendalter in nur etwa der Hälfte der Fälle monosymptomatisch [5, 15, 16]. Häufiger als bei erwachsenen Patienten treten im Verlauf eines Schubes mehrere Symptome auf [1, 6, 12, 13]. Über ein Drittel (35%) der retrospektiv analysierten kindlichen Patienten und über die Hälfte (53%) der prospektiv untersuchten Kinder zeigen multiple neurologische Defizite [6]. Die Kategorisierung von Symptomen ist in der Literatur nicht einheitlich, manche Zuordnungen (z.B. „Hirnstamm“, „Hirnnerven“, „Doppelbilder“, „visuelle Störungen“ und „Optikusneuritis“) überschneiden sich.

Bei prospektiv untersuchten Kindern machen zerebelläre, sensorische und motorische Ausfälle jeweils durchschnittlich 28% aus (Streuung 12–52%), Hirnstammsymptomatik und Optikusneuritis etwa je

20–22% [6]. Bei retrospektiv angelegten Studien waren zerebelläre Symptome und sensorische Defizite mit 11 bzw. 15% unterrepräsentiert [6]. Außerdem werden als Symptome oder Begleiterscheinungen häufig uncharakteristische Beschwerden wie Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit genannt. Neuropsychologische bzw. kognitive Beeinträchtigungen auf den Gebieten Gedächtnis, Arbeitstempo, Informationsverarbeitung, komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und visomotorische Integrität sollten bereits im Kindesalter Beachtung finden [1, 16]. Es wurde beschrieben, dass nach einer Krankheitsdauer von drei Jahren bei einem Drittel der pädiatrischen Patienten [23] bzw. von zehn Jahren bei mehr als der Hälfte [24] signifikante Defizite im kognitiven Bereich vorliegen. Im Erwachsenenalter stellt die Fatigue als anhaltendes physichmentales Erschöpfungssyndrom die häufigste Ursache für eine frühzeitige Berentung bedingt dar und ist mit einer Prävalenz von bis zu 75% das am häufigsten beklagte Symptom [25]. Aber auch im Kindesalter ließen sich nicht selten Fatigue und negative Effekte auf das alltägliche Leben und die Schule erfragen [23]. Anfallsphänomene und Blasen-/Mastdarmlstörungen sind bei kindlichen Patienten selten bzw. Spätsymptome [1] (siehe Abb. 2).

Die häufigste initiale Verlaufsform ist ein primär schubförmiger Krankheitsverlauf mit Remission, d.h. symptomfreien oder klinisch stabilen Intervallen. Hiervon sind etwa 95–98% der Kinder und Jugendlichen [1, 4, 12, 13, 16] und etwa 70–80% der Erwachsenen mit MS betroffen. Im Schub entwickeln sich innerhalb kurzer Zeit fokale neurologische Defizite, die über Tage bis Wochen persistieren und sich in der anschließenden Remissionsphase komplett oder partiell zurückbilden. Eine unvollständige Erholung von Schüben kann auch in dieser Krankheitsphase zu bleibenden Behinderungen führen. Als Schub werden nur die neurologischen Defizite bezeichnet, die länger als 24 Stunden anhalten. Treten innerhalb von 30 Tagen neue Symptome hinzu, zählen diese zu demselben, dann polysymptomatischen Schub. Von einem erneuten Schub kann man erst dann sprechen, wenn die Zeitspanne bis zum Beginn der vorherigen Symptomatik bzw. zur letzten Verschlechterung mindestens vier Wochen beträgt.

Für pädiatrische Patienten ist im Vergleich zu Erwachsenen ein aktiverer Krankheitsbeginn mit einer höheren Anzahl an Schüben [5, 26], jedoch einer besseren Reversibilität der Symptome mit weniger bleibenden Behinderungen in den ersten Er-

Initial typisch ist ein primär schubförmiger Verlauf mit symptomfreien oder klinisch stabilen Intervallen.

krankungsjahren beschrieben [1, 6]. Die jährliche Schubrate über die gesamte schubhafte Phase mit Remissionen wird für die pädiatrische MS mit 0,38 bis 0,87 angegeben [4, 5, 11]. Ob pädiatrische Patienten weniger irreversiblen neuronalen Schaden im Rahmen der Schübe erfahren und ob die Reparaturmöglichkeiten des kindlichen Gehirns günstig sind, ist bislang nicht geklärt.

Der Schweregrad im Langzeitverlauf bzw. bleibende Behinderungen im schubfreien Intervall werden häufig durch die EDSS („expanded disability status scale“) nach Kurtzke [27], einer neurologischen Beurteilungsskala von 0–10, abgebildet. Die pädiatrische MS zeichnet sich in den ersten Jahren der Erkrankung durch niedrige EDSS-Werte mit geringerer EDSS-Progression aus [14]. Ein zunächst schubförmiger Verlauf kann in eine sekundär chronisch progrediente Erkrankungsphase mit oder ohne weitere Schübe übergehen. Dies ist bislang bei Erwachsenen nach fünf Jahren bei ~20%, nach zehn Jahren bei ~50% und nach 25 Jahren bei ~80% der Fall [28]. Bei ~5% der kindlich-jugendlichen MS-Patienten wurde eine sekundäre Progredienz nach fünf Jahren beobachtet, einzelne Studien mit längerem Beobachtungszeitraum geben einen deutlich höheren Anteil an [4, 12, 16]. Deshalb ist die mittlere Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der sekundären Progression sehr wahrscheinlich aussagekräftiger. Diese wird für die pädiatrische MS mit 16–28 Jahren und für die Erwachsenenform mit 7–19 Jahren angegeben [6]. Man nimmt daher an, dass Kinder und Jugendliche zunächst eine langsamere Krankheitsprogression aufweisen, später in die Phase der sekundären Progredienz eintreten [14] und im Vergleich zu Erwachsenen durchschnittlich zehn Erkrankungsjahre später das Stadium der irreversiblen Behinderungen erreichen. Durch das um etwa 20 Jahre frühere Erkrankungsalter der pädiatrischen MS-Patienten passiert dies jedoch in einem um zehn Jahre jüngeren Lebensalter als bei der Erwachsenenmanifestation [6, 12, 14, 16, 29, 30]. Insofern ist die Prognose der pädiatrischen MS verglichen mit der erwachsenen MS nicht generell als besser einzustufen. Ebenso sind Patienten mit MS-Beginn im Kindes- bzw. Jugendalter durchschnittlich zehn Jahre jünger, wenn irreversible Gehbehinderungen bestehen, als Patienten, die erst im typischen Erwachsenenalter erkranken [6]. Eine einseitige Gehhilfe wird in der pädiatrischen Gruppe nach durchschnittlich 29 Krankheitsjahren benötigt [4, 29].

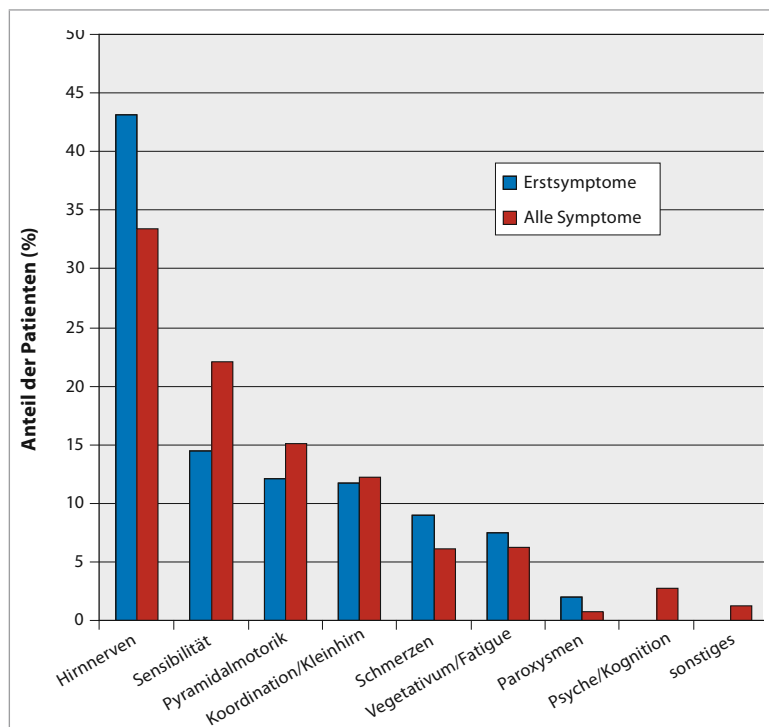
Die primär chronisch progrediente Verlaufsform ist von anderen Differenzialdiagnosen zur pädiatrischen

MS schwer abgrenzbar und prognostisch ungünstiger. Sie ist durch eine fortschreitende Symptomatik ohne Remissionen gekennzeichnet. Bei Erwachsenen ist diese Verlaufsform mit ca. 20% der Fälle viel häufiger als im Kindes- und Jugendalter mit weniger als 5% der Fälle [1, 4, 5, 13, 14, 16]. Bislang konnten noch keine klinischen oder paraklinischen Marker identifiziert werden, um den zukünftigen Krankheitsverlauf bei einzelnen Patienten vorhersagen zu können. Als prognostisch ungünstig werden aber eine hohe Rate vor allem polysymptomatischer Schübe mit inkompletten Remissionen in den ersten beiden Erkrankungsjahren sowie eine hohe Läsionslast im ZNS, d.h. eine hohe Anzahl demyelinisierender Herde in frühen MRT-Untersuchungen angesehen [1, 5, 14, 16, 30, 31]. Die Prognose der kognitiven und psychosozialen Befindlichkeit pädiatrischer Patienten kann unbeeinflusst von der Krankheitsdauer, der Schubzahl, den körperlichen Behinderungen und einer immunmodulatorischen Dauertherapie sein [23].

Auch die Abschätzung des Risiko nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis tatsächlich eine MS zu entwickeln, verbunden mit der Suche nach prädiktiven Markern hierfür, ist Gegenstand zahlreicher

Typisch bei Kindern:
in den ersten Jahren der Erkrankung niedrige EDSS-Werte mit geringer Progression

ABB. 2 Häufigkeit der von Ausfällen betroffenen Funktionsgebiete des ZNS als Schubsymptome bei Erstmanifestation (blau) und weiteren Schüben (rot). Göttinger Patientenkollektiv (n = 166). Mehrfachnennungen aufgrund polysymptomatischer Schübe (54%) möglich, durchschnittliches Follow-up 4,1 Jahre (aus Stark W et al. 2008, Pediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 255:119–122).



Die Abgrenzung zur akuten disseminierten Enzephalomyelitis kann bei Kindern schwierig sein.

Eine Vielzahl an Erkrankungen im Kindesalter geht mit einer Veränderung der weißen Substanz einher.

Grundlage für die Diagnose sind auch bei Kindern die McDonald-Kriterien.

Untersuchungen [30, 32–36]. Zusammenfassend wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit, im späteren Verlauf die Diagnose MS zu erhalten, für Patienten mit Optikusneuritis, einer Erstmanifestation in der Adoleszenz und Vorhandensein oligoklonaler Banden, eher hoch ist, während eine präpubertäre Manifestation, eine polyfokale Präsentation mit Enzephalopathie und eine transverse Myelitis eher mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind.

Differenzialdiagnosen und verwandte Erkrankungen

Ein klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) [7, 36] ist im engeren Sinn eine klinisch monotopie Läsion, beispielsweise eine unilaterale Optikusneuritis. Es kann aber auch auf eine multifokale ZNS-Entzündung zurückzuführen und mit in der MRT nachweisbaren klinisch stummen Läsionen in anderen Funktionsgebieten des ZNS vergesellschaftet sein. Unter dem Begriff CIS wird eine erste MS verdächtige neurologische Symptomatik verstanden. Die MS beginnt zu etwa 90% als CIS und etwa 60–80% der CIS-Patienten entwickeln eine MS [7, 30]. Der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor gelingt häufiger als bei ADEM-Patienten.

Für eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) [7, 35, 37] bestehen derzeit keine allgemein anerkannten etablierten Kriterien. Die Abgrenzung von einer MS kann schwierig sein, vor allem bei jüngeren Kindern, vermutlich aufgrund der Unreife ihres Gehirns bzw. Immunsystems. Häufig postinfektiös und bevorzugt im Kleinkindesalter tritt eine ADEM akut als schweres enzephalitisches und polysymptomatisches Krankheitsbild mit erhöhter Irritabilität bis zur Somnolenz, Krampfanfällen und Paresen auf [1]. Ein wichtiges Merkmal und neu vorgeschlagenes Diagnosekriterium einer ADEM ist die Enzephalopathie mit Bewusstseinsveränderung [7, 35]. Die MRT zeigt in der Regel großflächige, kontrastmittelpositive Läsionen mit hoher Tendenz zur Rückbildung nach Steroidgabe. Oligoklonale Banden im Liquor fehlen meist [1, 16], sie wurden bei bis zu 29% der ADEM-Fälle nachgewiesen. Der Verlauf ist monophasisch, selten polyphasisch und eine spätere MS scheint sich nur bei einem kleinen Teil (0–18%, je nach Definition) der Patienten zu entwickeln [16, 30, 32, 33, 38]. Das Ereignis einer ADEM darf nach aktuellem Verständnis nicht als erste Episode einer MS zur Diagnosesicherung herangezogen werden [6].

Die Neuromyelitis optica (auch Devic-Syndrom) ist eine autoimmun gesteuerte, demyelinisierende Erkrankung und beinhaltet eine (sub-)akute transversale Myelitis und eine mindestens einseitige Optikusneuritis, gleichzeitig oder im zeitlichen Abstand von wenigen Monaten [7]. Typischerweise finden sich Antikörper gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 und keine weiteren Hirnläsionen im MRT. Auch eine rezidivierende Optikusneuritis ohne Myelitis (CRION, chronic relapsing inflammatory optic neuropathy) kommt als eigenes Krankheitsbild vor.

Eine Vielzahl an Erkrankungen insbesondere im Kindesalter kann mit Veränderungen der weißen Substanz in der MRT einhergehen. Als Differenzialdiagnosen zur MS sind neben den beschriebenen MS-verwandten, primär demyelinisierenden ZNS-Krankheiten deshalb auch post- und parainfektiose Enzephalitiden einschließlich AIDS-Enzephalitis und Neuroborreliose, Vaskulitiden, Neurosarkoidose, Lupus erythematoses, Neoplasien, zahlreiche neurometabolisch bedingte Leukoenzephalopathien wie Mitochondriopathien und X-chromosomale Adrenoleukodystrophie und auch toxische Hirnschädigungen zu berücksichtigen. Auch Läsionen einer periventrikulären Leukomalazie oder angeborene Hirnfehlbildungen wie eine kortikale Dysplasie können mit MS-Herden verwechselt werden. Psychosomatisch-psychiatrische Erkrankungen sowie Läsionen im peripheren Nervensystem können eine MS-ähnliche Symptomatik verursachen. Mit der in Tabelle 1 aufgeführten möglichen Diagnostik kann bei einem ersten MS-verdächtigen Ereignis nach einer genauen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung ein Großteil dieser Differenzialdiagnosen erfasst werden.

Diagnosestellung

Grundlage für die Diagnosestellung einer MS bilden auch für die pädiatrische Manifestation die McDonald-Kriterien [8, 9]. Bei nicht eindeutiger klinischer Konstellation sind zusätzliche Befunde aus MRT, Liquor und VEP erforderlich. Ein einzelner klinischer oder technischer, die Diagnose MS beweisender Befund existiert nicht. Als MS-typische Befunde werden auch für die pädiatrische MS Entmarkungsherde in T2-gewichteten Sequenzen des ZNS angesehen, die scharf abgrenzbar im periventrikulären Marklager und peripendikulär zum Corpus callosum gelegen sind [31, 32]. Ihr Vorhandensein bei der klinischen Erstmanifestation

tion und auch das Zutreffen der Barkhof-Kriterien weisen auf eine wahrscheinliche Bestätigung der Diagnose im Verlauf hin [39, 40]. Die MRT-Kriterien nach Barkhof, die für das Erwachsenenalter validiert sind, können auch bei kindlichen MS-Patienten angewendet werden [7]. Eine „räumliche Dissemination“ in der MRT („positives MRT“) ist gegeben, wenn mindestens drei der folgenden vier Bedingungen erfüllt sind:

- 1 Gd anreichernde Läsion oder ≥ 9 T2-hyperintense Läsion (eine spinale Läsion kann zusammen mit Hirnläsionen zum Erreichen der erforderlichen Anzahl T2-Läsionen beitragen und eine Kontrastmittel anreichernde spinale Läsion als gleichwertig zu einer anreichernden Hirnläsion betrachtet werden),
- ≥ 1 infratentorielle Läsion,
- ≥ 1 juxtakortikale Läsion,
- ≥ 3 periventrikuläre Läsionen.

Nahezu alle pädiatrischen MS-Patienten haben bei Diagnosestellung ZNS-Läsionen [5, 15], jedoch sind bei einigen (16,6 %, [34]) zu Erkrankungsbeginn die gegenwärtigen MRT-Kriterien nicht erfüllt. Es gibt Hinweise, dass junge pädiatrische Patienten mit MS eher unscharf begrenzte, großflächige, teilweise kon-

fluierende Veränderungen aufweisen können, die sich in der Folgezeit zurückbilden können und dass die Anzahl gut definierter T2-Läsionen im Vergleich zu Erwachsenen mit MS geringer sein kann [41] (siehe Abb. 3). In Zukunft müssen MRT-Kriterien für die pädiatrische MS etabliert, die Standard-MRT-Techniken verfeinert und neue, sensitivere bildgebende Methoden untersucht werden.

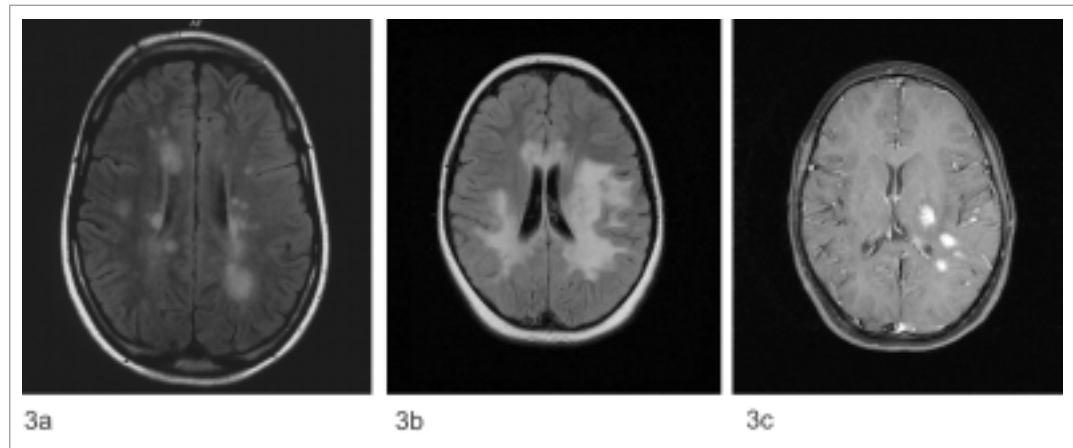
Unter dem Begriff „positiver Liquor“ wird der Nachweis von ≥ 2 oligoklonalen Banden und/oder eines erhöhten IgG-Index im Liquor/Serum-Quotientendiagramm nach Reiber verstanden. Bei 40 % [30] bis zu 90 % der pädiatrischen MS-Patienten sind oligoklonale Banden im Liquor positiv [1, 5, 10, 15, 16, 42], manchmal jedoch erst im weiteren Verlauf der Erkrankung [12, 16]. Eine erneute Liquorpunktion ist in Zweifelsfällen empfehlenswert, routinemäßige Mehrfachpunktionen sind dagegen nicht notwendig. Je jünger der Patient ist, desto weniger häufig findet sich diese typische, jedoch nicht MS-spezifische Konstellation [6]. Im Liquor können auch eine leichte lymphozytäre Pleozytose und Eiweißhöhung sowie Antikörper gegen verschiedene Virusantigene (z.B. Masern, Röteln und Varizella zoster, „MRZ-Reaktion“) gefunden werden.

Bei pädiatrischen MS-Patienten kann die Anzahl gut definierter T2-Läsionen im Vergleich zu erwachsenen Patienten geringer sein.

TAB. 1: Empfohlene Diagnostik bei Verdacht auf MS einschließlich Ausschluss von Differenzialdiagnosen nach den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Untersuchung	Ausschluss- bzw. Differentialdiagnosen	Nachweis MS-typischer Befunde
Blut: Immunglobuline, Auto-Antikörpertiter (insb. antinukleäre AK, Anti-dsDNA), Infektionsserologie (v.a.: Borrelien, neurotrope Viren), bei klinischen Verdachtsmomenten Stoffwechselscreening	Andere autoimmunologische Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung, infektiöses Krankheitsgeschehen, neurometabolischer Störungen (Mitochondriopathien, Organoacidopathien, Harnstoffzyklusdefekte), Leukodystrophien (X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie, andere).	
Liquor: Zellzahl, Eiweiß mit Albumin und IgG, oligoklonale Banden, Glucose, Laktat, spezifische Antikörper-Synthese	Infektionen und Stoffwechselerkrankungen	Intrathekale IgG-Synthese, oligoklonale Banden, evtl. Schrankenstörung
Urin: Stoffwechselscreening	Stoffwechselerkrankungen (s.o.)	
MRT kranial und spinal (mit und ohne Gadolinium DTPA)	Raumforderung, andere (demyelinisierende) Erkrankungen	Demyelinisierungsherde
Augenärztlicher Status: Visus- und Augenmotilitätsprüfung, Gesichtsfeld, Funduskopie, Farbsehtest		Neuritis nervi optici, Augenmuskellähmungen
Evozierte Potenziale VEP, SSEP (N. medianus und N. tibialis), AEP, ggf. MEP		Leitungsverzögerungen durch demyelinisierende Herde
EEG		Z.T. Allgemeinveränderungen und Verlangsamungsherde, evtl. epilepsietypische Potenziale
Sonografie		Restthorn
Neuropsychologische Tests	Demenzielle Erkrankungen	Kognitive und psychische Einschränkungen im Verlauf der MS

ABB. 3 a: Kraniales MRT einer 17-jährigen Patientin. Typische Läsionen (Flair-Wichtung). b und c: MRT einer fast 7-jährigen MS-Patientin. Flächig konfluierende Läsionen (Flair und T1 mit Gadolinium).



Zur Therapie von Kindern gibt es bislang keine kontrollierten klinischen Studien.

Visuell evozierte Potenziale mit verzögerten Latenzen durch Entmarkungsprozesse bei gut erhaltener Wellenform werden bei der MS als „positiv“ bezeichnet. Diese Untersuchung ist bei Kindern durchführbar, kann auch klinisch stumme Läsionen aufdecken und Angaben und Verläufe objektivieren. Andere Möglichkeiten, die Myelindicke des N. opticus zu beurteilen, wie spezielle Schichtbildaufnahmen, sind bislang nicht ausreichend standardisiert.

Therapie

Zur Behandlung der pädiatrischen MS gibt es bislang keine kontrollierten klinischen oder pharmakokinetischen Studien. Die Therapie orientiert sich daher an der für die MS des Erwachsenenalters etablierten Stufentherapie der Multiplen Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) [43]. Als Therapie des akuten Krankheitsschubes ist die Cortison-Hochdosis-Pulstherapie die Methode der Wahl. Empfohlen wird in den Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie als Standard eine intravenöse Verabreichung von Methylprednisolon 20 mg/kgKG/d mit einer Maximaldosis von 1 g/d über drei Tage. Bei mangelndem Therapieerfolg kann diese Therapie auf fünf Tage erweitert werden. Ein generelles „Ausschleichen“ der Kortisontherapie in reduzierter Dosis wird nicht empfohlen. Ein Wiederholen der Hochdosis-Pulstherapie ist bei erneuten klinischen Symptomen nach 14 Tagen möglich. Der Nachweis Gadolinium anreichernder neuer Läsionen im MRT ohne klinisches Korrelat ist keine Indikation zur Schubtherapie. Eine orale Schubtherapie mit Kortison scheint weniger wirkungsvoll zu sein, ausreichende Daten liegen hierzu jedoch nicht

vor [16]. Eine Dauerbehandlung mit Steroiden hat sich nicht bewährt und ist aufgrund der Nebenwirkungen abzulehnen. Auch beeinflusst die Steroidbehandlung nicht die Langzeitprognose. Bei fehlendem Ansprechen auf Kortison und schwerwiegender Symptomatik ist als Schubtherapie eine Plasmapherese frühzeitig zu erwägen [16, 44].

Eine immunmodulatorische Basistherapie mit Interferon-beta oder Glatirameracetat sollte Patienten mit gesicherter MS angeboten werden. Ziel der Basistherapie ist es, die Schubanzahl und -schwere zu vermindern, das Auftreten neuer Läsionen in der MRT zu reduzieren und einen Übergang in progrediente Verlaufsformen zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Während für Erwachsene ein zumindest partieller Therapieerfolg [45], z.B. eine Schubreduktion um ca. 30% innerhalb von zwei bis drei Jahren, gefunden wurde, ist der Benefit in der Gruppe kindlicher MS-Patienten noch nicht klar bewiesen [6, 46–48]. Die in begrenztem Umfang in der Literatur vorhandenen retrospektiven Daten weisen darauf hin, dass das Sicherheitsprofil der „Firstline“-Basismedikamente für Jugendliche ab zwölf Jahren mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist und die Therapie ausreichend gut vertragen wird [48–51], sodass ab diesem Alter eine Zulassung aller Basismedikamente vorliegt. Zur Anwendung bei Kindern unter zwölf Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung abgeben zu können. Insbesondere bei jüngeren Kindern und „benigne“ erscheinenden Verlaufsformen ist deshalb laut den Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie noch Zurückhaltung geboten. Dagegen sollte bei einer Schubhäufung und/oder paraklinischen Hinweisen auf eine verstärkte entzündliche Aktivität angesichts eines schon im frühen Krank-

Für die Pharmakotherapie von Kindern unter zwölf liegen nicht genügend Daten für Empfehlungen vor.

heitsverlauf möglichen Auftretens irreversibler axonaler Läsionen eine immunmodulatorische Dauertherapie möglichst früh, d.h. in der Regel nach dem zweiten Schub, eingeleitet werden. Anders als bei erwachsenen MS-Patienten, bei denen häufig bereits nach einem einzigen klinischen Ereignis (CIS) mit einer Dauertherapie begonnen wird, sollte im Kindes- und Jugendalter aufgrund möglicher anderer Differenzialdiagnosen zumindest die Diagnosesicherung nach McDonald abgewartet werden.

Eine Anpassung der Dosis der Basismedikamente an das Körpergewicht bei Kindern findet aufgrund fehlender Studien in der Regel nicht oder nur ansatzweise statt [6]. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 30 kg sollte in der Regel mit der Hälfte der für erwachsene MS-Patienten empfohlenen Dosis begonnen werden. Als häufigste Nebenwirkungen werden Lokalreaktionen am Injektionsort (>66 %, Abszesse und Nekrosen 6 % [50]), eine „systemische Postinjektionsreaktion“ auf Glatirameracetat und grippeartige Symptome (35–65 %) nach Interferon-beta sowie in einigen Fällen Transaminasenerhöhungen und Blutbildveränderungen (8–27 %) beschrieben [6, 50]. Ein Wechsel zwischen den Präparaten der Basisgruppe ist in diesen Fällen möglich. Immunglobuline und Azathioprin zählen nicht zu den Therapeutika der ersten Wahl einer Basistherapie für die pädiatrische MS, werden aber in Einzelfällen angewendet.

Bei unzureichenden Therapieerfolgen und/oder bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die Basistherapie beendet und stattdessen eine Eskalationstherapie begonnen werden. Klassische Medikamente dieser Gruppe sind Mitoxantron und Cyclophosphamid. Bevorzugt angewendet wird derzeit jedoch das seit Mitte 2006 für Erwachsene als Monotherapie bei hochaktiver und rasch fortschreitender, schubförmig remittierender MS zugelassene Natalizumab, ein rekombinanter, humanisierter Anti-alpha-4-Integrin-Antikörper, der gezielt die Migration mononukleärer Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindern soll. Aufgrund von Sicherheitsrisiken, fehlender Langzeitbeobachtungen und Dosierrichtlinien ist bei der Anwendung von „second-line“ Medikamenten, einschließlich Natalizumab, im Kindes- und Jugendalter besondere Vorsicht geboten [6, 16, 52].

Pädiatrische Patienten werden in einer sensiblen Lebensphase mit der Diagnose und den Auswirkungen einer chronisch neurologischen Erkrankung konfrontiert und fühlen sich nicht selten in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt. Die individuelle

Betreuung, sekundäre Prophylaxe, Rehabilitation und Behandlung von Folgeerscheinungen in einem multidisziplinären Team ist deshalb von besonderer Bedeutung. Psychosoziale Beratung bezüglich Schule, Berufswahl, Freizeitaktivitäten, Partnerschaft, Führerschein und drohenden bzw. realen Behinderungen und ggf. auch eine Psychotherapie zur Krankheitsbewältigung haben einen hohen Stellenwert. Zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und zum frühzeitigen Erkennen von Sekundärfolgen sind regelmäßige Verlaufsuntersuchungen in sechs- bis maximal zwölfmonatigen Abständen erforderlich. Allgemein sollte der reguläre Alltag einschließlich sportlicher und schulischer Aktivitäten der betroffenen Kinder- und Jugendlichen nicht eingeschränkt werden, psychische und körperliche Extrembelastungen jedoch vermieden werden. Zur symptomatischen Therapie von Residualsymptomen sollten regelmäßige krankengymnastische und evtl. auch ergotherapeutische Übungsbehandlungen durchgeführt werden. Insbesondere nach schweren Schüben empfiehlt sich eine stationäre Frührehabilitation in einem Rehasentrum für neurologisch kranke Kinder und Jugendliche. —

Literatur unter www.derneurologe-psiater.de

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Pädiatrie II, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Eine Anpassung der Dosis der Basismedikamente an das Körpergewicht findet aufgrund fehlender Studien nicht oder nur ansatzweise statt.

Fazit für die Praxis

- Multiple Sklerose (MS) kann bereits Kinder- und Jugendliche betreffen. Derzeit wird von 100 bis 200 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ausgegangen.
- Die Diagnosestellung bei Kindern ist aufgrund einer Vielzahl von Differenzialdiagnosen mit ähnlichen Symptomen und Befunden häufig schwieriger als bei Erwachsenen.
- Häufigste Symptome sind ähnlich wie bei der erwachsenen MS zerebelläre, sensible und motorische Ausfälle. Aber auch untypische Symptome wie Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen treten insbesondere bei präpubertären Kindern auf.
- Der Krankheitsverlauf scheint in den ersten Jahren der Erkrankung milder verglichen mit der Erwachsenenmanifestation. Jedoch kommt es aufgrund des frühen Krankheitsbeginns zu bleibenden Behinderungen in einem früheren Lebensalter.
- Die immunmodulatorische Basistherapie hat sich auch bei Kindern und Jugendlichen als sicher und gut verträglich erwiesen. Kontrollierte klinische Studien über Langzeiterfolg und -folgen fehlen bislang für diese Altersgruppe.
- Eine speziell auf die pädiatrische MS ausgerichtete klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung ist dringend erforderlich, um Erkenntnisse zur Ursache zu gewinnen und diese für die individuelle Betreuung und Behandlung von betroffenen Kindern und Jugendlichen möglichst zeitnah einsetzen zu können.

Zehn Fragen zur pädiatrischen Multiplen Sklerose

1. **Wodurch zeichnet sich der Verlauf im Vergleich zur Erwachsenenmanifestation aus?**
 - A Der primär progrediente Verlauf ist häufiger.
 - B Weniger als die Hälfte hat initial einen schubförmigen Verlauf mit Remissionen.
 - C In den ersten Krankheitsjahren bilden sich Schubsymptome schlechter zurück und der EDSS schreitet schneller voran.
 - D Im Kindesalter Erkrankte sind durchschnittlich jünger, wenn sie ein Stadium bleibender Behinderungen erreichen.
 - E Eine sekundäre Progredienz tritt nach nur kurzer Krankheitsdauer auf.
2. **Was wird in einem „positiven Liquor“ bei pädiatrischen MS-Patienten nachgewiesen?**
 - A Lymphozytäre Pleozytose
 - B Spezifische Antikörper gegen Virusantigene
 - C Oligoklonale Banden.
 - D Eiweißerhöhung.
 - E Antikörper gegen Myelin
3. **Zu den häufigsten Symptomen zählen:**
 - A Blasenentleerungsstörungen
 - B Sensibilitätsstörungen
 - C Spastische Bewegungsstörungen
 - D Vigilanzstörungen
 - E Krampfanfälle
4. **Welche Aussage zur Epidemiologie trifft zu?**
 - A Es erkranken mehr männliche als weibliche Teenager.
 - B Die Inzidenz in Deutschland wird derzeit auf ca. 10–20 neu erkrankte Kinder und Jugendliche pro Jahr geschätzt.
 - C 25 % aller Patienten haben eine Erstmanifestation vor der Pubertät.
 - D Es wird von 100 bis 200 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ausgegangen.
 - E Studien zeigen eine rasch zunehmende Inzidenz in den letzten Jahrzehnten.
5. **Bitte vervollständigen Sie den Satz zu einer korrekten Aussage: Eine ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis)...**
 - A gilt bei Kindern als Erstmanifestation.
 - B zeichnet sich vor allem durch punktförmige Läsionen in der MRT des Gehirns und Rückenmarks aus.
 - C wiederholt sich bei der Mehrzahl der Patienten im Kleinkindes- bzw. Vorschulalter.
 - D geht nahezu immer mit oligoklonalen Banden im Liquor einher.
 - E kann sich klinisch ähnlich wie eine toxische Hirnschädigung oder akute Stoffwechsellage manifestieren.
6. **Wie beraten Sie nach derzeitigen Empfehlungen eine 13-jährige Patientin ohne Vorbehandlung mit einem EDSS von 2,5, die innerhalb von zwei Jahren drei schwere Schübe hatte? Die Jugendliche gibt Volleyball als Hobby an.**
 - A Die Patientin sollte als Dauertherapie eine niedrig dosierte, gewichtsadaptierte Kortisontherapie erhalten.
 - B Da Stress Schübe auslösen kann, raten Sie vom Volleyball ab und verordnen lediglich Krankengymnastik. Ein gutartiger Krankheitsverlauf ist bei Kindern anzunehmen.
 - C Aufgrund der Häufigkeit der Schübe ist Natalizumab Mittel der ersten Wahl.
 - D Da eine immunmodulatorische Basistherapie für Patienten unter 16 Jahren nicht zugelassen ist, beginnen Sie mit monatlichen Immunglobulingaben.
 - E Sie raten zu einer Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat. Die sportlichen Aktivitäten schränken Sie nicht ein.
7. **Was beinhaltet die Schubtherapie? Wann und wie sollte sie durchgeführt werden?**
 - A An den i.v.-Kortisonstoß schließt sich bei Kindern ein orales Ausschleichen des Steroids an.
 - B Beim Nachweis einer Gadolinium anreichernden Läsion in der MRT des Neurokraniums wird eine Kortisontherapie empfohlen, um eine weitere Akkumulation von Läsionen zu verhindern.
 - C Ein akuter Schub sollte mit Methylprednisolon in einer Dosierung von 20 mg/kgKG/d über drei bzw. fünf Tage intravenös behandelt werden.
 - D Die Basistherapie ist aufgrund synergistischer unerwünschter Effekte für die Zeit der Schubtherapie zu unterbrechen.
 - E Eine Plasmapherese ist als gleichwertige Alternative zur Kortisontherapie anzusehen.
8. **Welche Rolle spielt die MRT?**
 - A Da Kinder eine eher geringere Anzahl gut definierter Läsionen haben, ist eine räumliche Dissemination („positives MRT“) bereits durch eine okzipitale Läsion im Bereich der Sehbahn und eine Läsion im Bereich der motorischen Bahnen gegeben.
 - B Nur die Hälfte der Patienten hat bei der Diagnosestellung in der MRT sichtbare Läsionen im Gehirn und Rückenmark.
 - C Großflächige Veränderungen der weißen Substanz in der kraniellen MRT weisen zuverlässig auf MS hin.
 - D Das MRT darf nach nur einer MS-verdächtigen klinischen Symptomatik zur Diagnosesicherung herangezogen werden.
 - E Die für das Erwachsenenalter geltenden Barkhof-Kriterien sind auch für das Kindesalter validiert.
9. **Die Diagnosestellung ist manchmal schwierig. Welche Aussage trifft zu?**
 - A In der Pädiatrie sind spezielle MRT-Kriterien etabliert, anhand derer die Diagnose sofort gestellt werden kann.
 - B Die McDonald-Kriterien dürfen auf Kinder nicht angewendet werden.
 - C Je jünger der Patient ist, desto eindeutiger präsentiert sich die klinische Symptomatik.
 - D Aufgrund der zahlreichen Differenzialdiagnosen muss der Liquor zur Diagnosestellung „positiv“ sein.
 - E Es gibt keinen einzelnen beweisenden klinischen oder laborchemischen Befund.
10. **Bei einem 10-jährigen Knaben mit erstmaliger einseitiger Optikusneuritis ist als primäre Diagnostik bzw. Therapie am wenigsten sinnvoll:**
 - A MRT des Neurokraniums
 - B Beginn einer Basistherapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat
 - C Lumbalpunktion zur Bestimmung von Zellzahl, Glukose, Protein und Neurochemie incl. oligoklonaler Banden
 - D Augenärztliche Untersuchung incl. Visusbestimmung und Funduskopie
 - E Visuell evozierte Potenziale

Bitte deutlich ankreuzen:

	A	B	C	D	E
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diese Punkte können Sie erwerben:
 7 – 9 richtig = 2 CME-Punkte
 alle 10 richtig = 3 CME-Punkte

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben
IHRE DATEN FÜR DIE ZERTIFIZIERUNG



Name, Vorname _____ Fachrichtung _____

Geburtsdatum _____ Zuständige Landesärztekammer _____

Straße, Nr. _____

PLZ, Ort _____ EFN-Nummer _____

Ort, Datum _____ Unterschrift _____

Mit dem Einreichen dieses Fragebogens erkläre ich mein Einverständnis, dass Name, Anschrift und akademischer Grad zu Zwecken der Rücksendung der Fragebögen und der anonymisierten Verarbeitung (z.B. wie viele Ärzte haben sich an der Zertifizierung beteiligt) gespeichert werden.

So sichern Sie sich Ihre CME-Punkte:

Es ist jeweils nur eine der angegebenen Antworten richtig. Wenn Sie mindestens sieben der Fragen richtig beantwortet haben, schicken wir Ihnen den Fragebogen mit der Bestätigung der Fortbildungspunkte zu. Die Bayerische Landesärztekammer vergibt für diese Fortbildungsfolge bis zu 3 Punkte. **Teilnahme im Internet (www.cme-punkt.de):** Teilnahmeschluss ist der 10.12.2010. **Teilnahme per Brief:** Einsendeschluss ist der 10.8.2010. Füllen Sie den Fragebogen aus und schicken Sie ihn **zusammen mit einem frankierten Rückumschlag an:** Springer Medizin, Redaktion DNP, Zertifizierte Fortbildung, Aschauer Str. 30, 81549 München. **Bitte vergessen Sie nicht, Ihre Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) und die zuständige LÄK anzugeben, da sonst eine Bearbeitung nicht möglich ist!**

Literatur:

1. Ness, J.M., et al., Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, 2007. 68(16 Suppl 2): p. S37-45.
2. Ghezzi, A., et al., Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*, 1997. 3(1): p. 43-6.
3. Chitnis, T., et al., Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*, 2009. 15(5): p. 627-31.
4. Boiko, A., et al., Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2002. 59(7): p. 1006-10.
5. Ghezzi, A., et al., Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*, 2002. 8(2): p. 115-8.
6. Yeh, E.A., et al., Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2009. 5(11): p. 621-31.
7. Krupp, L.B., B. Banwell, and S. Tenenbaum, Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 2007. 68(16 Suppl 2): p. S7-12.
8. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005. 58(6): p. 840-6.
9. McDonald, W.I., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001. 50(1): p. 121-7.
10. Duquette, P., et al., Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr*, 1987. 111(3): p. 359-63.
11. Sindern, E., et al., Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand*, 1992. 86(3): p. 280-4.
12. Deryck, O., P. Ketelaer, and B. Dubois, Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol*, 2006. 253(6): p. 720-3.
13. Pohl, D., et al., Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr*, 2007. 166(5): p. 405-12.
14. Simone, I.L., et al., Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 2002. 59(12): p. 1922-8.
15. Ozakbas, S., et al., Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev*, 2003. 25(4): p. 233-6.
16. Banwell, B., et al., Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*, 2007. 6(10): p. 887-902.
17. Kennedy, J., et al., Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology*, 2006. 26(3): p. 162-7.
18. Krone, B., et al., Common infectious agents in multiple sclerosis: a case-control study in children. *Mult Scler*, 2008. 14(1): p. 136-9.
19. Pohl, D., et al., High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 2006. 67(11): p. 2063-5.
20. Banwell, B., et al., Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*, 2007. 6(9): p. 773-81.
21. Mikaeloff, Y., et al., Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2008.
22. Mikaeloff, Y., et al., Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 2007. 130(Pt 10): p. 2589-95.
23. Amato, M.P., et al., Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 2008. 70(20): p. 1891-7.
24. Amato, M.P., et al., Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 2001. 58(10): p. 1602-6.
25. Greim, B., et al., Fatigue in neuroimmunological diseases. *J Neurol*, 2007. 254 Suppl 2: p. II102-6.
26. Gorman, M.P., et al., Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66(1): p. 54-9.
27. Kurtzke, J.F., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33(11): p. 1444-52.
28. Weinshenker, B.G., et al., The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. 112 (Pt 1): p. 133-46.
29. Renoux, C., et al., Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 2007. 356(25): p. 2603-13.
30. Mikaeloff, Y., et al., First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*, 2004. 144(2): p. 246-52.
31. Neuteboom, R.F., et al., Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology*, 2008. 71(13): p. 967-73.
32. Mikaeloff, Y., et al., MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*, 2004. 127(Pt 9): p. 1942-7.
33. Mikaeloff, Y., et al., Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007. 11(2): p. 90-5.
34. Kurne, A., et al., Magnetic resonance imaging at first episode in pediatric multiple sclerosis retrospective evaluation according to KIDMUS and lesion dissemination in space criteria. *Brain Dev*, 2009.
35. Dale, R.C., F. Brilot, and B. Banwell, Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2009. 22(3): p. 233-40.
36. Dale, R.C. and S.C. Pillai, Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol*, 2007. 49(12): p. 887-93.
37. Tenenbaum, S., et al., Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 2007. 68(16 Suppl 2): p. S23-36.
38. Tenenbaum, S., N. Chamoles, and N. Fejerman, Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002. 59(8): p. 1224-31.
39. Callen, D.J., et al., Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 2009. 72(11): p. 968-73.
40. Neuteboom, R.F., et al., Barkhof magnetic resonance imaging criteria predict early relapse in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol*. 42(1): p. 53-5.
41. Chabas, D., et al., Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*, 2008. 71(14): p. 1090-3.
42. Pohl, D., et al., CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 63(10): p. 1966-7.
43. Rieckmann, P., [Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006)]. *Nervenarzt*, 2006. 77(12): p. 1506-18.
44. Schilling, S., et al., [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*, 2006. 77(4): p. 430-8.
45. Coyle, P.K., Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another. *J Neurol*, 2008. 255 Suppl 1: p. 44-50.
46. Ghezzi, A., et al., Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol Sci*, 2007. 28(3): p. 127-32.
47. Mikaeloff, Y., et al., Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2008. 12(3): p. 205-9.
48. Ghezzi, A., et al., Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*, 2009. 30(3): p. 193-9.
49. Banwell, B., et al., Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 2006. 66(4): p. 472-6.
50. Pohl, D., et al., Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*, 2005. 64(5): p. 888-90.
51. Ghezzi, A., et al., Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*, 2005. 11(4): p. 420-4.
52. Huppke, P., et al., Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2008. 65(12): p. 1655-8.