

Aus der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
(Prof. Dr. med. J. Gärtner)

im Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter –  
klinische und neuroradiologische Besonderheiten

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hannah-Maria Franziska Hummel

aus

Augsburg

Göttingen 2015

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. J. Gärtner

**II. Berichterstatter:** Prof. Dr. Martin Weber

**Tag der mündlichen Prüfung:** 30.09.2015

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Multiple Sklerose .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Besonderheiten der Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter ..</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Kernspintomographische Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen mit Multipler Sklerose.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Anwendbarkeit der McDonald-Kriterien 2010 bei Kindern und Jugendlichen und die Rolle der spinalen Bildgebung .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Theorie der chronisch zerebrospinalen venösen Insuffizienz (CCSVI).....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Geschlechts- und altersbezogene Besonderheiten der pädiatrischen Multiplen Sklerose .....</b>	<b>24</b>
<b>3. Zusammenfassung.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Publikationen.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1 Als Teil dieser Dissertation .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 Weitere Publikationen zum Themenbereich .....</b>	<b>37</b>

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Dissertation zum Thema klinische und neuroradiologische Besonderheiten der Multiplen Sklerose (MS) bei Kindern und Jugendlichen basiert auf insgesamt drei Forschungsprojekten. Zwei sind bereits als Publikationen veröffentlicht, die Ergebnisse des dritten Projektes sind noch unveröffentlicht.

Im ersten Projekt wurden die MS-Diagnosekriterien nach McDonald in der Version von 2010 auf ihre Anwendbarkeit bei Kindern und Jugendlichen überprüft. Zudem wurde die Rolle der spinalen Bildgebung untersucht (Kapitel 2.1).

Im zweiten Projekt (Kapitel 2.2) wurde die Hypothese der chronischen zerebrospinalen venösen Insuffizienz bei pädiatrischer MS untersucht. Nach dieser Hypothese besteht ein Zusammenhang zwischen der Entstehung der MS und einer Stenose venöser Gefäße des zerebrospinalen Überganges.

Im dritten Projekt (Kapitel 2.3) wurde untersucht, ob es Geschlechterunterschiede bei den kernspintomographischen Veränderungen der pädiatrischen MS gibt.

Die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrunde liegenden wissenschaftlichen Arbeiten tragen zu einer Erweiterung des Wissens über klinische und MR-morphologische Besonderheiten der MS im Kindes- und Jugendalter bei.

## 1.1 Multiple Sklerose

Bereits im Mittelalter ist die Multiple Sklerose als eigene Krankheitsentität in Einzelfallbeobachtungen beschrieben worden. Die heilige Lidwina von Schiedem lebte im 14. Jahrhundert in Holland und litt seit dem Jugendalter schubhaft unter sensorischen Symptomen und Sehverlust. Aus heutiger Sicht erscheint die Diagnose einer MS plausibel (Murray 2009).

Den Begriff der *sclerose en plaques* prägte 1868 der französische Neurologe Jean-Martin Charcot (1835-1893). Er bezieht sich in seinen Ausführungen auf Jean Cruveilhiers „Anatomie pathologique du corps humaine“, einen 1835 erstmals erschienenen Pathologieatlas, in welchem Cruveilhier zeitgleich mit seinem Kollegen Robert Carswell entzündliche Läsionen als krankheitstypisch beschreibt (Compston 1988). Klinisch charakterisierte Charcot die Erkrankung mit der Symptomtrias aus Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache, ohne dies als feste Diagnosekriterien zu formulieren.

Multiple Sklerose (MS) ist mit weltweit über 2,3 Millionen Patienten die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die weltweite Prävalenz beträgt 33/100.000 (Atlas\_multiple\_sclerosis 2013). Betrachtet man die globale Verteilung, zeigt sich ein geographisches Muster: in Richtung der beiden Pole zeigt sich eine Zunahme betroffener Patienten, am Äquator findet sich dagegen die geringste Anzahl (Pugliatti *et al.* 2006).

Die Ätiologie ist trotz umfangreicher Forschung nicht vollständig geklärt. Die bisherigen Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass es bei der Entstehung ein komplexes Zusammenspiel aus Umweltfaktoren und genetischer Suszeptibilität gibt (Sadovnick *et al.* 1997). Typischerweise befinden sich die Patienten bei Manifestation der Erkrankung in der 3.-5. Lebensdekade, epidemiologisch ist eine Verteilung zuungunsten des weiblichen Geschlechtes beschrieben (Whitacre 2001).

Bei über 80 % der erwachsenen Patienten verläuft die MS zunächst schubförmig remittierend und geht nach einer Erkrankungsdauer von ca. 20 Jahren in eine Phase sekundärer Pro-gredienz über, in der es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes mit zunehmenden Behinderungen der Patienten kommt (Confavreux und Vukusic 2006).

Durch Familienstudien konnte der genetische Einfluss belegt werden. Familienmitglieder von MS-Patienten haben je nach dem Grad der Verwandtschaft ein bis zu 250-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (eineiige Zwillinge) (Ebers *et al.* 2000).

Der Versuch der umfassenden ätiologischen Klärung genetischer Risikofaktoren durch *genome wide association studies* (GWAS) ist bisher nicht gelungen. Es wurde eine Vielzahl genetischer Risikofaktoren identifiziert, die im Einzelnen jedoch immer nur geringe Risikoerhöhungen verursachen. Daher ist von einer polygenetischen Vererbung auszugehen. Die beobachtete familiäre Wiederholungsrate von ca. 20% kommt durch das gemeinsame genetische Material zustande, welches Verwandte eines MS-Patienten teilen (Sadovnick *et al.* 1988, Robertson *et al.* 1996). Eine besondere Rolle spielt die humane Leukozytenantigen-Region (HLA), welche auf

dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert ist (6p21). Variationen in dieser Region können positiv wie negativ mit dem Erkrankungsrisiko und dem Verlauf assoziiert sein. Als stärkster Einzelrisikofaktor, wenn auch nicht deterministisch, gilt das HLA DRB1\*15 Allel, welches bei mehr als 50% der MS-Patienten vorhanden ist und mit einem dreifach erhöhten Risiko, eine MS zu entwickeln, einhergeht (Epplen *et al.* 1997, Compston 1999, Lin *et al.* 2012).

Charcot beschreibt, dass MS junge Erwachsene betrifft, hatte jedoch Zweifel an einem Auftreten im Kindesalter. Pierre Marie, einer der Schüler Charcots, beschrieb 1883 13 Fälle pädiatrischer MS (siehe dazu Pierre Marie, De la sclerose en plaques chez les enfants, Rev. Med 1883;536 bei Hanefeld 2007)<sup>1</sup>. In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden lediglich einige Einzelfallberichte und kleine Fallsammlungen über pädiatrische MS veröffentlicht. Die Diagnose MS wurde im Kindes- und Jugendalter bis in die 1980er-Jahre kaum in Erwägung gezogen. Selbst der Neurologe Kurtzke schreibt noch 1987, dass die Diagnose Multiple Sklerose bei unter 10-Jährigen nur als Ultima Ratio in Betracht kommt (Shaw *et al.* 1987). Dazu beigetragen haben könnte auch, dass es sich in einigen der beschriebenen Fälle um falsche Diagnosen handelte (siehe dazu Westphal A., Ein Irrtum in der Diagnose bei einem neunjährigen Knaben, der das Krankheitsbild einer Multiplen Sklerose bot. Charité-Annalen 1889;14:367–371 bei Hanefeld 2007)<sup>1</sup>.

Seitdem rückt diese Patientengruppe in den Fokus der Forschung, da man sich ein besseres Verständnis der frühen Erkrankungsmechanismen erhofft. Bei Kindern liegen biologischer und klinischer Erkrankungsbeginn näher beieinander, der Zeitraum zwischen Exposition gegenüber möglichen auslösenden Faktoren und klinischem Beginn der Erkrankung ist kürzer. Zudem akkumulieren bei Kindern weniger degenerative und residuelle Veränderungen der weißen und grauen Hirnsubstanz und somit sind z.B. MR-morphologische Veränderungen möglicherweise erkrankungsspezifischer.

Ob Erkenntnisse aus Studien mit pädiatrischen MS-Patienten ohne weiteres auf betroffene Erwachsene übertragbar sind und umgekehrt, ist unklar. Besonderheiten im kindlichen Immunsystem sowie im kindlichen Nervensystem beeinflussen möglicherweise sowohl den Krankheitsverlauf als auch das Ansprechen auf Therapien. Da bei Kindern Medikamente eingesetzt werden, in deren Zulassungsstudien nur Erwachsene eingeschlossen waren und die somit bis auf wenige Ausnahmen auch nur für Erwachsene zugelassen sind, sind Untersuchungen zu den pathobiologischen Besonderheiten der pädiatrischen MS von besonderem Interesse.

Die erst im frühen Erwachsenenalter abgeschlossene Myelinisierung beeinflusst möglicherweise Lokalisation und Morphologie der Demyelinisierungsherde. Die im frühen Lebensalter vorhandene hohe Fähigkeit zur Remyelinisierung beeinflusst zudem die Regenerationsfähigkeit

---

<sup>1</sup> Die Ausführungen von Pierre Marie bzw. Westphal sind nach Hanefeld zitiert, da auf die französische bzw. deutsche Erstveröffentlichung von 1883 bzw. 1889 nicht zugegriffen werden konnte.

und somit den klinischen Verlauf.

Die Schwierigkeit einer Diagnosestellung liegt bei Kindern und Jugendlichen neben dem seltenen Auftreten auch in der großen Fülle möglicher Differentialdiagnosen, die neben monogenetischen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz (Leukodystrophien) auch Tumoren und Vaskulitiden sowie post- und parainfektiose Enzephalitiden umfassen (Bigi und Banwell 2012).

## 1.2 Besonderheiten der Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Die größten Studien zur pädiatrischen MS stammen aus den Gruppen von Renoux (394 Patienten), Duquette (125 Patienten), Boiko (116 Patienten) und Ghezzi (149 Patienten) (Duquette *et al.* 1987, Ghezzi *et al.* 1997, Boiko *et al.* 2002, Renoux *et al.* 2007).

Verglichen mit Studien zur adulten MS mit häufig tausenden Patienten sind die untersuchten Kohorten bei betroffenen Kindern und Jugendlichen meist sehr klein, da die pädiatrische MS im Gegensatz zur adulten MS eine seltene Erkrankung ist. Das limitiert die Aussagekraft vieler Studien.

Es gilt zu beachten, dass Publikationen zum Thema meist aus spezialisierten Zentren stammen, in denen häufig stärker betroffene Patienten mit therapieresistenten Verläufen oder untypischen Präsentationen betreut werden. Daher sollte mitbedacht werden, dass das geschilderte klinische Spektrum möglicherweise nicht repräsentativ ist.

Innerhalb der pädiatrischen Patientengruppe ist eine weitere Unterteilung nach Alter aufgrund klinischer Besonderheiten sinnvoll. Als *true childhood-onset* MS werden Patienten mit einem Beginn vor dem 10. Lebensjahr bezeichnet. Bei 10-16-Jährigen wird der Begriff der *adolescent* MS verwendet. Der Einschluss von 17- und 18-jährigen Patienten in pädiatrische Kohorten, die streng genommen nicht mehr unter die Definition einer pädiatrischen MS fallen, geschieht meist aus praktischen Gründen, da die Zuständigkeit der Betreuung durch Neuropädiater bzw. Neurologen häufig mit der Volljährigkeit wechselt. Diese ist in vielen Ländern auf das 18. Lebensjahr festgelegt.

### Inzidenz

Zwischen 1,7% und 5,6% aller MS-Patienten sind bei der Manifestation der Erkrankung jünger als 18 Jahre (Duquette *et al.* 1987, Ghezzi *et al.* 1997, Ozakbas *et al.* 2003, Deryck *et al.* 2006, Renoux *et al.* 2007). Die Anzahl der vor dem 10. Lebensjahr Erkrankten beträgt 0,2 bis 1,6% (Ghezzi *et al.* 1997, Neuteboom *et al.* 2008).

Die weltweite Inzidenz bzw. Prävalenz variiert stark zwischen geographischen Regionen.

Bezogen auf die pädiatrische Population ist im „Atlas Multiple Sclerosis 2013“ der Multiple Sclerosis International Federation eine Prävalenz von 0,63/100.000 aus gepoolten Daten berechnet (Atlas\_multiple\_sclerosis 2013).

In der deutschen ESPED-Studie wird für die Jahre 2009 bis 2011 eine Inzidenz von 0,64/100.000 Personenjahre berichtet. In der Altersgruppe der unter Elfjährigen kommen 0,09 Patienten auf 100.000. In der Altersgruppe der 14- und 15-Jährigen zeigt sich eine deutliche Zunahme auf 2,64/100.000 (Reinhardt *et al.* 2014).



## Geschlechterpräferenz

Bei MS ist wie bei vielen Autoimmunerkrankungen eine Geschlechterpräferenz zuungunsten des weiblichen Geschlechts bekannt. Das Ausmaß dieser Verteilung ist altersabhängig und unterliegt einem kontinuierlichen Wandel. In den 1980er Jahren beschreibt Confavreux (Confavreux *et al.* 1980) bei Erwachsenen ein Verhältnis von 2:1 (Frauen:Männer), welches sich in den letzten Jahrzehnten weiter verstärkt. Aktuelle Studien beschreiben ein 3:1-Verhältnis bzw. sogar darüber hinausgehende Zahlenverhältnisse (Orton *et al.* 2006, Alonso und Hernan 2008, Sadovnick 2009). Bei gleichbleibender Anzahl erkrankter Männer kommt es zu einer Zunahme erkrankter Frauen. Diese Entwicklung spricht eher für einen Einfluss von Umweltfaktoren, da genetische Einflüsse sich nicht so schnell bemerkbar machen würden.

Bei Kindern und Jugendlichen sind Mädchen ebenfalls häufiger betroffen. Duquette *et al.* beschreiben ein Verhältnis von 3:1 (Duquette *et al.* 1987), Boiko *et al.* von 2,87:1 (Boiko *et al.* 2002). Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen, zeigt sich ein Zusammenhang zur Pubertät. Bei Kindern unter 10 Jahren ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, in einigen Publikationen ist eine leichte Jungenwendigkeit beschrieben (0.42:1 - 1.2:1) (Ghezzi *et al.* 1997, Haliloglu *et al.* 2002, Pohl *et al.* 2007). Während der Pubertät kommt es zu einem deutlichen Anstieg von betroffenen Mädchen. Boiko *et al.* beschreiben in ihrer Kohorte mit 116 Patienten den Gipfel der Mädchenwendigkeit bei 14 Jahren (7.67:1) (Boiko *et al.* 2002). Nicht ganz so ausgeprägt, aber die gleiche Tendenz zeigen die Daten Duquettes in der Altersgruppe der 15-Jährigen (4:1) (Duquette *et al.* 1987). Das Geschlechterverhältnis gleicht sich anschließend dann langsam dem bei Erwachsenen beschriebenen an.

Diese Beobachtungen legen den Verdacht nahe, dass es einen Einfluss der Geschlechtshormone auf die Pathogenese der MS gibt bzw. dass es während der Pubertät nicht nur zu neuroendokrinen, sondern auch zu immunologischen Veränderungen kommt, die bei Jungen und Mädchen unterschiedlich sind (Chitnis 2013). Eine kanadische Studie mit 5493 MS Patienten und 1759 Kontrollen ergab, dass MS-Patientinnen gegenüber den Kontrollen bei Menarche jünger waren (12,4 Jahre gegenüber 12,6 Jahre), mit einer Risikoreduzierung von 0.9 pro Jahr des späteren Pubertätsbeginns (Ramagopalan *et al.* 2009). Bei Jungen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

## Klinischer Verlauf

Die schubförmig-remittierende Verlaufsform ist bei Kindern und Jugendlichen mit 98% deutlich häufiger als bei Erwachsenen (84.3%), nur in Einzelfällen kommt es bei Kindern zu einem primär progredienten Verlauf (Duquette *et al.* 1987, Renoux *et al.* 2007).

Daten einer der größten Kohorten, die Daten des EDMUS-Netzwerk (European database for multiple sclerosis) mit 394 pädiatrischen (Erkrankungsbeginn 16 Jahre oder jünger) und 1775 erwachsenen Patienten ergeben, dass Kinder und Jugendliche zunächst einen milderen klinischen Verlauf haben. Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 17. Lebensjahr treten

durchschnittlich 10 Jahre später in das Stadium der sekundären Progredienz über bzw. leiden unter irreversiblen Behinderungen. Aufgrund des frühen Beginns sind die pädiatrischen Patienten jedoch zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 10 Jahre jünger als Patienten mit adulter MS. Die Konversion in den sekundär progredienten Verlauf erfolgte nach durchschnittlich 28,1 Jahren in einem Alter von 41,4 Jahren (Renoux *et al.* 2007). Die Daten Boikos bestätigen dies; in seiner pädiatrischen MS-Kohorte liegt die 50%-Wahrscheinlichkeit, in eine sekundäre Progredienz überzugehen, bei Kindern und Jugendlichen nach einer Erkrankungsdauer von 23 Jahren, bei Erwachsenen von 10 Jahren. Je niedriger die Schubrate, desto später tritt der Patient in die Phase der sekundären Progredienz über (Boiko *et al.* 2002). Vergleicht man betroffene Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit gleicher Erkrankungsdauer, so leiden pädiatrische Patienten unter einer deutlich geringeren körperlichen Behinderung (Renoux *et al.* 2007).

Die durchschnittlichen Zeitintervalle bis zum Erreichen der EDSS-Werte 4, 6 und 7 betragen bei pädiatrischen MS-Patienten 20, 28,9 und 37 Jahre, und werden somit durchschnittlich im Alter von 34,6, 42,2 und 50,5 Jahren erreicht (Renoux *et al.* 2007). Der klinisch zur Bestimmung der körperlichen Einschränkung verwendete EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale; bzw. Kurtzke-Skala) zeigt bei einem Wert von vier an, dass der Patient zwar bereits relativ schwer eingeschränkt ist, aber dennoch 21 Stunden am Tag aktiv und ohne Hilfe gehfähig ist. Er kann mindestens 500 Meter ohne Ruhepause gehen. Ein Score von 6 entspricht einem intermittierenden Bedarf der Unterstützung oder auf einer Seite einem konstanten Bedarf, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. Ein Wert von 7 bedeutet, dass der Patient nicht in der Lage ist, mehr als 5 Meter zu gehen, selbst wenn er unterstützt wird. Somit entspricht das einer weitgehenden Bindung an den Rollstuhl, den er jedoch selbst und ohne Hilfe bewegt.

Die jährliche Schubrate ist ein wichtiger Parameter zur Einschätzung des klinischen Verlaufs und wird in Studien zur Medikamenteneffizienz häufig als primärer Endpunkt verwendet. Bei Kindern und Jugendlichen mit MS wird in mehreren Studien eine höhere jährliche Schubrate berichtet als bei Erwachsenen, was für eine höhere entzündliche Aktivität spricht (Trojano *et al.* 2004, Gorman *et al.* 2009).

Trojano *et al.* werten Daten von 37 Patienten unter 15 Jahren aus und verglichen diese mit 674 Patienten zwischen 16 und 30 Jahren, 277 Patienten zwischen 31 und 40 Jahren und 261 Patienten über 40 Jahre. Das Intervall zwischen erstem und zweitem Schub nimmt mit steigendem Alter von 1,6, 1,7, 2,0 und 1,8 Jahren zu. Die Schubrate, welche über zehn Jahre erhoben wurde, nimmt dagegen mit steigendem Alter kontinuierlich von 1,4, 1,3, 1,17 auf 0,9 ab (Trojano *et al.* 2004).

Eine Studie Gormans verglich 21 pädiatrische Patienten mit 110 Erwachsenen mit MS und fand eine jährliche Schubrate von 1,13 bzw. 0,4. Es muss kritisch auf die sehr geringe Anzahl pädiatrischer Patienten hingewiesen werden.

Renoux beschreibt eine durchschnittliche Zeit von zwei Jahren zwischen den ersten beiden

neurologischen Episoden. In ihrer Kohorte von 394 Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ermittelt sie eine durchschnittliche Schubrate von 1,9 Schüben in den ersten beiden Jahren der Erkrankung, bei den unter 12-Jährigen sind dies mit 1,6 etwas weniger als in der Gruppe der 12- bis 16-Jährigen, die durchschnittlich 2 Schübe erlitten (Renoux *et al.* 2007).

Eine retrospektive Analyse von 88 pädiatrischen MS Patienten aus dem Göttinger Kinder MS Zentrum kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Die Schubrate war im ersten Jahr nach dem initialen Ereignis am höchsten. Zudem unterlag sie einem Einfluss durch das Alter. In der Altersgruppe < 11 Jahre lag sie bei durchschnittlich 2,2, in der Altersgruppe zwischen 14 und 16 Jahren lag sie bei durchschnittlich 1,8. Im fünften Jahr der Erkrankung reduzierte sich die Schubrate in beiden Altersgruppen auf 0,79 bzw. 0,42 (Huppke *et al.* 2014).

Eine hohe Anzahl klinischer Schübe in den ersten Erkrankungsjahren ist ein Risikofaktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf (Boiko *et al.* 2002, Simone *et al.* 2002, Renoux *et al.* 2007). Jeder zusätzliche Schub in dieser Zeitperiode erhöht laut einer Studie von Renoux den späteren Behinderungsgrad um 31-41%. Auch die Daten von Simone *et al.*, deren Kohorte 83 pädiatrische Patienten umfasst, bestätigen die Ergebnisse von Duquette und Renoux. Sie beschreiben, dass viele Schübe sowie ein kurzes Intervall zwischen erstem und zweitem Schub mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (Simone *et al.* 2002). Kinder erholen sich insgesamt schneller und vollständiger von erlittenen Schüben (Duquette *et al.* 1987, Ruggieri *et al.* 2004, Yeh *et al.* 2009a). Die Erfassung des Ausmaßes der kognitiven Einschränkung ist von zunehmendem Interesse. Ergebnisse von Banwell und Anderson zeigen deutliche Auffälligkeiten bei pädiatrischen MS-Patienten in neuropsychologischen Testungen bei geringen motorischen Auffälligkeiten. Möglicherweise wurden nicht-motorische Einschränkungen, die nicht durch den EDSS-Score erfasst werden, bisher unterschätzt (Banwell und Anderson 2005).

Auch in der klinischen Präsentation gibt es Unterschiede zwischen an MS erkrankten Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen. Je früher der Erkrankungsbeginn, desto untypischer sind in der Regel die klinischen Symptome. In einer Kohorte von 49 Kindern und Jugendlichen mit einem Erkrankungsbeginn vor dem sechsten Lebensjahr erlitten 22% fokale oder generalisierte zerebrale Anfälle (Ruggieri *et al.* 1999).

Eine Studie mit 88 pädiatrischen MS- Patienten beschreibt Unterschiede in der Erstmanifestation zwischen prä- und postpubertären Kindern und Jugendlichen. Die jüngeren Kinder präsentierten sich häufiger mit einem poly-symptomatischen Beginn und eher motorischen und Hirnstammsymptomen, wohingegen sich die Jugendlichen eher mit Optikusneuritiden und sensorischen Symptomen präsentierten. Eine Enzephalopathie kam eher bei den jüngeren Kindern vor, welche eine Abgrenzung von einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) deutlich erschwert. Nach den neuen Diagnosekriterien darf ein Schub, bei dem eine Enzephalopathie vorliegt, nicht als Erstschub einer MS gewertet werden. Auch Anfälle und Sphinkterdysfunktion zum Zeitpunkt des ersten Schubes wurden in der prä-pubertären Gruppe beobachtet (Huppke *et al.* 2014).

Isolierte Optikusneuritiden, Ataxien sowie eine Hirnstambeteiligung treten bei betroffenen Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen. Liegt bereits bei Manifestation der Erkrankung eine Hirnstambeteiligung vor, wirkt sich dies negativ auf die Prognose aus (Renoux *et al.* 2007).

### Ätiologie

Für Kinder und Jugendliche mit MS sind bislang keine spezifischen genetischen Risikofaktoren identifiziert worden, die mit einem frühen Erkrankungsbeginn assoziiert sind. Vielmehr scheinen bei Kindern und Jugendlichen die gleichen Suszeptibilitätsloci vorzuliegen wie bei Erwachsenen mit MS (van Pelt *et al.* 2013). Darüber hinaus sind eine Reihe von Umweltfaktoren beschrieben, die aber ebenfalls nicht für die pädiatrische MS spezifisch zu sein scheinen.

Ein Zusammenhang zwischen einer stattgehabten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und somit einer Seropositivität und der Erkrankung mit MS ist bei Erwachsenen gut belegt, wenn auch nicht pathobiologisch erklärt (Levin *et al.* 2010). Auch bei Kindern und Jugendlichen konnte dieser Zusammenhang unter anderen durch Studien von Banwell *et al.* und Pohl gezeigt werden (Pohl 2009), (Banwell *et al.* 2007) In der Studie von Pohl lag eine Seropositivität für EBV bei 99% der MS Patienten vor, wohingegen lediglich 72% der Kontrollen eine Seropositivität aufwiesen. Ein weiterer untersuchter Risikofaktor ist die Exposition gegenüber Zigarettenrauch (Mikaeloff *et al.* 2007). Auch Adipositas im Kindesalter ist, zumindest bei Mädchen, mit einem höheren Risiko assoziiert, früh an MS zu erkranken (Langer-Gould *et al.* 2013). Wie bei Erwachsenen ist eine Hypovitaminose D ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert, zudem sind niedrige Vitamin D-Spiegel mit einer höheren klinischen Krankheitsaktivität assoziiert (Munger *et al.* 2006, Mowry *et al.* 2010).

Die Auswertung der klinischen und laborchemischen Daten einer Kohorte mit 302 Kindern und Jugendlichen, die ein Erstereignis einer entzündlichen demyelinisierenden Episode erlitten, ergab, dass Patienten, bei denen alle drei Risikofaktoren, d.h. einer erfolgten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, einer niedrigen Serumkonzentration an 25 hydroxyvitamin D und das HLA DRB1\*15-Allel vorlagen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine MS entwickelten als Kinder und Jugendliche, bei denen kein oder lediglich ein Risikofaktor vorhanden war (Banwell *et al.* 2011).

### **1.3 Kernspintomographische Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen mit Multipler Sklerose**

Die Kernspintomographie ermöglicht mit einer hohen Sensitivität für makroskopische Veränderungen Einblicke in unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen der MS. Ihre Bedeutung innerhalb der Diagnosekriterien hat in den letzten Jahren zugenommen, auch aufgrund der Möglichkeit, den subklinischen Krankheitsprogress zu erfassen. Die pathologische Spezifität dagegen ist äußerst limitiert. Zudem ist die Vergleichbarkeit der Aufnahmen zwischen unterschiedlichen MRT-Geräten, unterschiedlichen Magnetfeldstärken (gemessen in Tesla), unterschiedlichen Schichtdicken der Aufnahmen sowie unterschiedlichen Sequenzen und Protokollen eingeschränkt. T2 gewichtete Aufnahmen ermöglichen die Erfassung der MS-typischen entzündlichen Läsionen und somit eine quantitative Erfassung des Inflammationsausmaßes. Allerdings sind die Aufnahmen nicht spezifisch, Ödem, Entzündung, Demyelinisierung, Remyelinisierung, Gliose und axonaler Verlust sind nicht differenzierbar. Auf T1 gewichteten Aufnahmen sind Substanzdefekte als sogenannte „black holes“ sichtbar und ermöglichen eine quantitative Analyse des Parenchymverlustes bzw. der Hirnvolumenminderung. Die Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium) ermöglicht die Differenzierung neu entstandener von bereits länger bestehenden Läsionen. Die Kontrastmittelaufnahme kann 3 Wochen persistieren (Cotton *et al.* 2003). Eine Kontrastmittelaufnahme in Läsionen zeigt eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke an, und indirekt somit eine aktive Immunzellmigration ins Zentralnervensystem. Allerdings gilt auch hier einschränkend, dass eine aktive Demyelinisierung sichtbar wird, dies jedoch keine verlässlichen Rückschlüsse zulässt auf einen definitiven Schaden oder das Ausmaß eines Krankheitsprogresses.

Eine Analyse der kernspintomographischen Unterschiede in der Präsentation von Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen mit MS ermöglicht einen Einblick in eine frühe Erkrankungsphase. Inwieweit sich MRT-Parameter jedoch mit einer klinischen Krankheitsaktivität und einem Progress korrelieren lassen, ist umstritten. Caramanos *et al.* finden bei 110 erwachsenen MS-Patienten Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der klinischen Einschränkung, erfasst durch die Kurtzke Skala (EDSS), und dem zerebralen Läsionsvolumen, insbesondere dem T1-Läsionsvolumen (Caramanos *et al.* 2012). Thompson *et al.* fanden in seiner Studie mit 41 Patienten dagegen keine Korrelation (Thompson *et al.* 1990).

Lange galt, dass bei Kindern und Jugendlichen mit MS zum Zeitpunkt des ersten klinischen Schubes eine geringere Anzahl entzündlicher Läsionen vorhanden sei als bei Erwachsenen. Dies begründete man mit dem engeren zeitlichen Zusammenhang zwischen biologischem und klinischem Krankheitsbeginn, durch den weniger Läsionen akkumulieren können. Hahn *et al.* analysierten 2004 retrospektiv die MRT-Aufnahmen von 20 Kindern und Jugendlichen mit MS. Dabei erfüllten nur 53% der Patienten im ersten MRT die damals geltenden Kriterien zur Dissemination im Ort nach McDonald, im Verlaufs-MRT erfüllten 67% diese Kriterien (Hahn *et al.*

2004). Auch Pichlers Studie mit 21 Kindern und Jugendlichen und 21 Erwachsenen berichtet eine initial höhere Läsionslast bei Erwachsenen (9.2 vs. 4.1). Zudem zeigten die pädiatrischen Patienten in der Studie von Pichler über den Beobachtungszeitraum eine größere Zunahme destruktiver Läsionen in der T1 Wichtung, bei jedoch geringerer klinischer Einschränkung, die durch den EDSS-Score objektiviert wurde. Dies spricht für eine höhere kompensatorische Kapazität der Kinder (Pichler *et al.* 2013).

Nachfolgende Studien mit größeren Kohorten kommen zu anderen Ergebnissen. Eine Studie von Yeh *et al.* aus dem Jahr 2009 verglich eine Gruppe von Patienten mit pädiatrischer MS und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 2,7 Jahren (n=17) sowie eine Patientengruppe pädiatrischer MS mit einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren (n=33) mit Erwachsenen gleicher Erkrankungsdauer (n=81, bzw. n=300). Hier zeigte sich zwar ein vergleichbares Läsionsvolumen T2 hyperintenser Läsionen zwischen Erwachsenen und Kindern mit kurzer Erkrankungsdauer, allerdings ergab sich auch eine Tendenz zu höheren T1-Läsionsvolumina bei den Kindern und Jugendlichen. Zudem war das Verhältnis von T1-Volumen zu T2-Volumen höher, ebenso das Verhältnis von T1-Volumen zum Gesamthirnparenchymvolumen. Dies weist auf einen insgesamt aggressiveren Verlauf bei Kindern und Jugendlichen hin. In den beiden Gruppen, welche nach einer langen Erkrankungsdauer untersucht wurden, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich T2-Volumen oder T1-Läsionsvolumen (Yeh *et al.* 2009b). Die Studie von Yeh *et al.* ist bemerkenswert, da sie aufgrund des sich während der Entwicklung noch verändernden Hirnvolumens das Verhältnis von T2-Läsionsvolumen zum absoluten intrakraniellen Hirnvolumen untersuchte. Zudem sind die Daten aufgrund identischer Protokolle in den gleichen MRT-Scannern gut vergleichbar. Eine Einschränkung ist dagegen sicherlich die Tatsache, dass keine Langzeitdaten erhoben wurden, um zu untersuchen, inwieweit die erfassten Läsionen über die Zeit verschwinden und es zu einer Remyelinisierung kommt bzw. inwieweit es sich bei den erfassten Läsionen auch um Ödembildung gehandelt hat.

Waubant kommt in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 zu ähnlichen Ergebnissen einer höheren kernspintomographisch erfassbaren Krankheitsaktivität bei pädiatrischen MS-Patienten. Sie untersuchte eine Gruppe von 41 Patienten mit pädiatrischer MS und verglich diese mit 35 erwachsenen MS-Patienten. Waubants Daten ergeben eine höhere Anzahl von T2-Läsionen bei Kindern und Jugendlichen (21; Range 0-74; Erwachsene 6; Range 0-76); die durchschnittliche Zeit zwischen erstem Schub und verfügbaren MRT-Untersuchungen betrug bei der pädiatrischen Gruppe 13 Tage, bei den Erwachsenen dagegen 113 Tage (Waubant *et al.* 2009). In der Differenzierung der Läsionen zeigt sich bei den Kindern und Jugendlichen ein größerer Anteil unscharf begrenzter, ausgedehnter Läsionen und Gd+-Läsionen sowie eine höhere Beteiligung von Hirnstamm, Zerebellum und Corpus Callosum.

Klinische Daten unterstützen die bildmorphologischen Ergebnisse häufiger Hirnstammläsionen (Huppke *et al.* 2014).

In der Follow-up-Bildgebung zeigten Kinder und Jugendliche mehr neue T2-Läsionen und mehr

Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, was auf eine höhere entzündliche Aktivität hindeutet (Waubant *et al.* 2009). Dies korreliert mit Studienergebnissen über eine höhere klinische Schubrate (Gorman *et al.* 2009). Eine Studie aus dem Jahr 2014 von Ghassemi *et al.* verglich 29 Kinder und Jugendliche mit RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis) mit 29 erwachsenen Patienten. Diese beschreibt eine ähnliche T2-Läsionsanzahl zwischen den beiden Gruppen bei jedoch signifikant höherem Läsionsvolumen bei den Kindern und Jugendlichen (12.76 cm<sup>3</sup> vs. 10.03 cm<sup>3</sup>; p<0.0013). In der genaueren Analyse nach Hirnregionen zeigt sich eine ähnliche Verteilung supratentoriell, jedoch eine höhere Inzidenz infratentorieller Läsionen bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere des Hirnstamms und vor allem der Pons. Auch die Analyse der T1-Läsionsanzahl und des -volumens bestätigte die Ergebnisse: auch hier zeigen Kinder und Jugendliche mehr Läsionen und ein insgesamt größeres Läsionsvolumen trotz einer zu erwartenden höheren Kapazität zur Remyelinisierung. Möglicherweise ist die unterschiedliche Läsionslokalisation durch eine bevorzugte immunologische Reaktion gegen reifes Myelin zu erklären (Ghassemi *et al.* 2014).

Differenziert man innerhalb der Gruppe pädiatrischer MS-Patienten nach dem Alter ergeben sich für die Altersgruppe jünger als 11 Jahre weitere Besonderheiten. Chabas verglich MRT-Aufnahmen von Kindern, die vor dem 11. Lebensjahr erkrankten, mit einer Patientengruppe von 11 bis 18 Jahren. Die Gruppengröße betrug 13 bzw. 18 Kinder und Jugendliche. In der Gruppe der jüngeren Kinder waren T2-Läsionen weniger gut definiert. Zudem kam es im zeitlichen Verlauf auf Verlaufskontrollbildgebungen zu einer Rückbildung von Läsionen (Chabas *et al.* 2008). Ein weiterer Unterschied besteht in der Anzahl kortikaler Läsionen. In einer Studie von Absinta *et al.* hatten lediglich 10% der pädiatrischen Patienten kortikale Läsionen, während 66% der erwachsenen Patienten kortikale Läsionen zeigten. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass kortikale Läsionen in pathologischen Untersuchungen vor allem in der sekundär progredienten Krankheitsphase nachweisbar waren, die bei Kindern und Jugendlichen extrem selten ist (Absinta *et al.* 2011).

In der Zusammenfassung weisen aktuelle Daten darauf hin, dass sich pädiatrische MS Patienten im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten klinisch und auch bezüglich der Morphologie der kernspintomographischen Läsionen umso MS-untypischer präsentieren, je jünger sie bei Erkrankungsbeginn sind. Die Anzahl der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen ist insgesamt höher, was für eine höhere entzündliche Aktivität bei Kindern und Jugendlichen spricht. Auch das Gesamtvolumen der T2-Läsionen ist insgesamt größer. Die Läsionen sind bei pädiatrischen MS-Patienten sehr häufig infratentoriell lokalisiert.

## 2. Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Anwendbarkeit der McDonald-Kriterien 2010 bei Kindern und Jugendlichen und die Rolle der spinalen Bildgebung

#### Einleitung

Das Grundprinzip zur Diagnosestellung, auf dem alle bisherigen MS-Diagnosekriterien basieren, ist der Nachweis einer örtlichen und zeitlichen Dissemination, also der Nachweis einer Krankheits-aktivität in unterschiedlichen Regionen des ZNS und zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Es ist stets zu beachten, dass die Diagnose immer unter dem Vorbehalt gestellt wird, dass keine bessere Erklärung für die vorliegenden klinischen Symptome sowie die bildmorphologischen, neurophysiologischen und laborchemischen Untersuchungsergebnisse gegeben werden kann.

Die Diagnose einer MS kann rein klinisch gestellt werden. Um den subjektiven Einfluss des Untersuchers jedoch zu minimieren, wurden die klinischen Kriterien um Laborparameter und neurophysiologische Untersuchungen ergänzt. Spezifische oligoklonale Banden im Liquor und ein erhöhter IgG-Index im Liquor-Serum-Vergleich zeigen eine intrathekale Entzündung an und stützen zusätzlich die Diagnosestellung.

Eine besondere Rolle kommt der Bildgebung des ZNS zu. Seit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie in den 1980er-Jahren erhält diese einen immer größer werdenden Einfluss innerhalb der diagnostischen Kriterien. Die Verfügbarkeit und Qualität der Kernspintomographie haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Sie spielt auch im Monitoring von Therapien bzw. zur Entscheidungshilfe über einen Wechsel von Medikamenten zu einer intensivierten Therapie eine zunehmende Rolle. In klinischen Studien kommt der Bildgebung durch die Objektivierbarkeit eines Krankheits-progresses bzw. der Krankheitsaktivität ebenfalls eine wichtige Rolle zu. Inwieweit Aussagen zur Prognose möglich sind, ist umstritten. Eine Limitation der Möglichkeiten der Bildgebung ist die geringe Spezifität der in der T2-Wichtung sichtbaren Läsionen.

Die einfache Übertragung der Diagnosekriterien für erwachsene MS-Patienten auf betroffene Kinder und Jugendliche war lange Zeit umstritten. Zu gering war das Wissen über die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen. Zudem fehlten Studien, die die Sensitivität und Spezifität der Kriterien in dieser besonderen Patientengruppe untersuchten. Hinzu kommt als besonderes Problem die Trennschärfe der Kriterien zur bei Kindern und Jugendlichen häufig auftretenden ADEM.

Erstmals wurden 2007 von der *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG)* für die Pädiatrie spezifische Definitionen veröffentlicht, die eine Diagnose und Differenzierung der verschiedenen erworbenen demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems bei Kindern ermöglichen sollten (Krupp *et al.* 2007).

Neben einer Definition für pädiatrische MS sind dort Kriterien für die wichtigsten



Differentialdiagnosen formuliert, das klinisch isolierte Syndrom (CIS), Neuromyelitis optica (NMO) und ADEM (Krupp *et al.* 2007).

In den IPMSSG-Kriterien von 2007 ist jede Altersgrenze zur Anwendung aufgehoben. Die Kriterien orientieren sich eng an den McDonald-Kriterien, welche zur Diagnosestellung bei Erwachsenen Anwendung finden. Die McDonald-Kriterien wurden erstmals 2001 veröffentlicht, in den Jahren 2005 und 2010 erschienen Revisionen. In der Version von 2001 ist eine Anwendung altersbeschränkt für Patienten von 10-59 Jahren empfohlen (McDonald *et al.* 2001). In den revidierten McDonald-Kriterien von 2005 wird darauf hingewiesen, dass die Kriterien durch unterschiedliche Krankheitscharakteristika bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise weniger sensitiv sind. Zudem sind sie nicht an pädiatrischen Patientengruppen untersucht worden. Eine genaue Empfehlung resultiert daraus jedoch nicht (Polman *et al.* 2005).

In der aktuellsten Revision von 2010 gehen die Autoren explizit auf die Gruppe der pädiatrischen MS-Patienten ein. Die Autoren unterscheiden zwischen Kindern unter 11 Jahren und darüber. Da Kinder und Jugendliche über 11 Jahren mit ähnlichen Symptomen wie Erwachsene auffallen und zudem eine ähnlich bzw. sogar höhere mittlere initiale T2-Läsionslast zeigen sollte eine Anwendung der Kriterien eine Diagnose ermöglichen. Bei jüngeren Kindern dagegen kommt es eher zu großen Läsionen, auch die klinischen Symptome können untypisch sein, wie in Kapitel 1.2 und 1.3 näher erläutert wird. In dieser Altersgruppe raten die Autoren daher zu besonderer Vorsicht bei der Anwendung der Kriterien (Polman *et al.* 2011).

2013 wurde eine überarbeitete Version der IPMSSG-Kriterien publiziert. Diese empfiehlt die aktuellsten McDonald-Diagnosekriterien in der Version von 2010, mit einigen Einschränkungen und Ergänzungen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (Krupp *et al.* 2013).

Zusammengefasst ermöglichen folgende vier Konstellationen die Diagnosestellung einer MS im Kindes- und Jugendalter:

1. Mindestens zwei nicht enzephalopathische, d.h. nicht ADEM-typische klinische Episoden, für die eine Entzündung im ZNS verantwortlich ist. Diese müssen mindestens 30 Tage auseinanderliegen und mehr als eine ZNS-Region betreffen.
2. Eine nicht enzephalopathische Episode, die typisch für MS ist und im Rahmen derer MRT Befunde vorliegen, welche die McDonald Kriterien für die örtliche Dissemination in der Version von 2010 erfüllen. Zudem muss ein MRT im Verlauf mindestens eine neue Läsion zeigen, die entweder Kontrastmittel aufnimmt oder aber die Kriterien zur Dissemination in der Zeit erfüllt.
3. Eine klinische Episode, typisch für eine ADEM sowie eine klinische Episode ohne enzephalopathische Komponente mindestens drei Monaten nach dem Erstereignis, im Rahmen derer die MRT-Aufnahme die McDonald Kriterien zur örtlichen Dissemination in der Version von 2010 erfüllen.
4. Ein erstes, akutes klinisches Ereignis, welches explizit nicht die Kriterien zur Diagnose

einer ADEM erfüllt und bei dem die MRT-Aufnahmen die Kriterien der örtlichen und zeitlichen Dissemination nach McDonald in der Version von 2010 erfüllen.

Die letztgenannte Konstellation, bei der die MRT-Aufnahmen stärker ins Gewicht fallen als bei den anderen Konstellationen, ist beschränkt auf ein Alter über zwölf Jahren. Dies resultiert aus Studien, in denen die McDonald Kriterien in der Version von 2010 in pädiatrischen Kohorten angewendet wurden. Hier zeigte sich für über 12-Jährige ein positiv prädiktiver Wert von 76% und ein negativ prädiktiver Wert von 100%, wohingegen bei den jüngeren Kindern der positive prädiktive Wert lediglich 55% betrug (Sadaka *et al.* 2012).

#### Die zeitliche Dissemination gemäß den McDonald-Kriterien in der Version 2010 ist:

1. Nachweis einer neuen und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion in einem Verlaufs-MRT, unabhängig vom Zeitpunkt des Erst-MRT.
2. Der gleichzeitige Nachweis asymptomatischer Gadolinium-aufnehmender Läsionen und nicht Gadolinium-aufnehmender Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt.

#### Die örtliche Dissemination gemäß den McDonald-Kriterien in der Version 2010 ist:

1. Nachweis mindestens einer T2-Läsion in mindestens zwei von vier Regionen des ZNS:
  - periventrikulär
  - juxtacortikal
  - infratentoriell
  - spinal

Die aktuellste Revision der McDonald Kriterien ermöglicht erstmals eine Diagnosestellung zum Zeitpunkt des ersten Schubes sofern die MRT-Diagnosekriterien der zeitlichen Dissemination erfüllt sind, da Kontrastmittel aufnehmende und nicht aufnehmende Läsionen zum Nachweis einer Mehrzeitigkeit der Krankheitsaktivität in einem MRT ausreichen und kein Verlaufs-MRT mehr gefordert wird (Polman *et al.* 2011). Dies gilt mit der Einschränkung, dass nur asymptomatische Läsionen gewertet werden dürfen; zudem dürfen die Kriterien einer ADEM nicht erfüllt sein. Die IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) veröffentlichte 2013 Definitionen zur Diagnose der pädiatrischen MS und anderen immunvermittelten Demyelinisierungserkrankungen des ZNS. Darin empfiehlt sie die Anwendung der McDonald-Kriterien in der Version von 2010 bei Kindern und Jugendlichen (Krupp *et al.* 2013). Die Autoren der Diagnosekriterien weisen explizit darauf hin, dass es weiterer Untersuchungen bedarf, um die Anwendbarkeit bei Kindern zu überprüfen. Insbesondere zur Rolle der spinalen Läsionen sei noch wenig bekannt (Polman *et al.* 2011).

Daher haben wir die überarbeiteten McDonald 2010-Kriterien in unserer pädiatrischen Kohorte, die mit 125 Patienten die bisher größte ist, überprüft. Zudem haben wir die diagnostische Rolle der spinalen Bildgebung analysiert. Spinale Läsionen sind krankheitsspezifischer als kraniale Läsionen aufgrund einer geringeren differentialdiagnostischen Bandbreite. Die Bedeutung der spinalen Läsionen für die Erfüllung der Diagnosekriterien zu kennen, hat somit möglicherweise diagnostische Implikationen für den klinischen Alltag.

### Material und Methoden

Für die hier vorliegende wissenschaftliche Untersuchung wurden die klinische Daten und MRT-Aufnahmen von Patienten des deutschen Zentrums für MS im Kindes- und Jugendalter in Göttingen ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen vor Beginn des 19. Lebensjahres die Diagnose MS gestellt wurde.

Als Diagnosekriterien wurden die Kriterien nach McDonald in der Version von 2005 verwendet. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose durch einen zusätzlichen klinischen Schub im Verlauf bestätigt wurde.

Für diese retrospektive Multizentrumstudie erfüllten die Datensätze von 115 der initial 276 Patienten die Einschlusskriterien. Die ausgewerteten MRT-Datensätze sind innerhalb der ersten vier Monate nach Beginn der initialen Symptomatik angefertigt worden (zwischen November 2003 und Juli 2010). Bei 67 Patienten lagen kraniale und spinale MRT-Aufnahmen vor. Bei 85 Kindern und Jugendlichen wurde bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der initialen Symptomatik eine erste Bildgebung durchgeführt, die gesondert ausgewertet wurde. Bei 30 Patienten gab es einen weiteren Verlaufs-Datensatz 30 Tage nach der ersten Bildgebung.

Ausgewertet wurden Anzahl und Lokalisation der T2-Läsionen sowie die Anzahl der Gadolinium aufnehmenden T1-Läsionen. Sofern spinale Aufnahmen vorlagen, wurden ebenfalls Anzahl und Lokalisation der Läsionen bestimmt. In einem zweiten Schritt wurden verschiedene MRT-basierte Diagnosekriterien angewendet. Die Patienten wurden zwischen drei Monaten und elf Jahren verlaufskontrolliert. Keiner der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der ausgewerteten MRT-Aufnahmen eine immunmodulatorische Dauertherapie. Alle MRT-Datensätze enthalten neben einer axialen T2 gewichteten Sequenz (T2w; Echozeit (TE) 80–132 ms; Repetitionszeit (TR) 2111–6290 ms; Schichtdicke 3–5 mm; gap  $\leq$  1 mm) eine axiale T1-gewichtete Sequenz (T1w; TE 2.1–25 ms; TR 150–873 ms; Schichtdicke 2–6 mm; gap  $\leq$  1 mm) vor und nach Kontrastmittelgabe und wurden mit Hilfe der OsiriX Software (OsiriX Foundation, Geneva, Switzerland, version 3.8.1) analysiert.

### Ergebnisse

62% der Patienten erfüllten die McDonald 2010-Diagnosekriterien in einem kranialen MRT, welches innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der klinischen Symptome durchgeführt wurde. Die räumlichen Kriterien wurden von 88% erfüllt. Bei den meisten Patienten scheiterte die

Diagnosestellung am Kriterium der zeitlichen Dissemination, also an einer fehlenden Kontrastmittelaufnahme neben nicht Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen.

Bei 67 Patienten waren neben den kranialen MRT-Bildern auch spinale MRT-Aufnahmen vorhanden, die innerhalb der ersten vier Monate nach Beginn der klinischen Symptomatik durchgeführt wurden. Bei 32 Patienten (49%) gab es mindestens eine spinale T2-Läsion. 61% der Läsionen waren zervikal und 39% thorakal lokalisiert. 30% der spinalen Läsionen nahmen Kontrastmittel auf. Keine der Läsionen erstreckte sich über die Länge zweier Wirbelkörper.

Darüber hinaus wurden spinale Bilder von 46 Patienten gesondert ausgewertet, die innerhalb von vier Wochen nach Symptombeginn eine Bildgebung erhielten. Bei vier dieser 46 Patienten konnte nur durch Berücksichtigung der spinalen Bildgebung eine Diagnosestellung erfolgen. In allen diesen Fällen war die Kontrastmittelaufnahme spinaler Läsionen das fehlende Kriterium und nicht die Anzahl der vorhandenen Läsionen oder die Region.

### Diskussion

In unserer Studie (Publikation I) konnten wir zeigen, dass die Diagnosekriterien nach McDonald von 2010 eine hohe diagnostische Sensitivität haben. Mit diesen Kriterien wurde bei einem Großteil der pädiatrischen Patienten eine frühere Diagnosestellung und somit Therapie möglich als bei der Anwendung der McDonald-Kriterien von 2005.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Erhebungen von Sedani et al. in einer retrospektiven Analyse von 38 pädiatrischen MS-Patienten. 84% der Patienten erfüllten die räumlichen Kriterien und 61% die zeitlichen Kriterien. Jedoch wurde nur bei 18 Patienten Kontrastmittel appliziert, nur bei 12 Patienten wurde eine spinale Bildgebung durchgeführt (Sedani *et al.* 2012). Eine weitere Studie wandte die McDonald-Kriterien von 2010 auf Kinder und Jugendliche mit noch unklaren entzündlichen ZNS-Erkrankungen an.

Bei 34 der insgesamt 181 Patienten wurde im Verlauf eine MS diagnostiziert. Die Sensitivität der McDonald 2010-Kriterien betrug 100%, die Spezifität 86%, der positive prädikative Wert 76%, der negative prädikative Wert 100% (Sadaka *et al.* 2012). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, die Kriterien lediglich dann bei pädiatrischen Patienten anzuwenden, wenn diese älter als 11 Jahre alt sind und initial nicht die Diagnose einer ADEM erhalten haben bzw. enzephalitische Symptome zeigten. Kornek et al. untersuchten die McDonald 2010-Kriterien an einer Kohorte von 52 pädiatrischen Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom. Eingeschlossen in die Auswertung war auch die Rolle der spinalen Bildgebung. Die örtlichen Kriterien zeigten eine höhere Sensitivität (85% versus 74%) bei geringerer Spezifität (80% versus 100%) im Vergleich zu den McDonald-Kriterien von 2005. Bei 60 % der Patienten gab es eine Beteiligung des Rückenmarks, bei 41 % ohne klinische Evidenz. Das Einbeziehen der spinalen Läsionen erbrachte keine Verbesserung der Diagnosegenauigkeit (Kornek *et al.* 2012).

Zusammenfassend gilt, dass die Anwendung der Diagnosekriterien nach McDonald 2010 auch bei Kindern und Jugendlichen eine frühzeitige Diagnose ermöglicht. Hierbei spielt die spinale

Bildgebung keine wesentliche Rolle. Es muss allerdings diskutiert werden, ob aufgrund der Studienlage, welche bei unter Zwölfjährigen eine atypische klinische Präsentation sowie atypische MR-Morphologie der Läsionen zeigt, erweiterte Diagnosekriterien für diese Altersgruppe formuliert werden sollten.

**Beispiele unterschiedlicher radiologischer Präsentation pädiatrischer MS-Patienten bei Erkrankungsbeginn (Abbildung 1)**

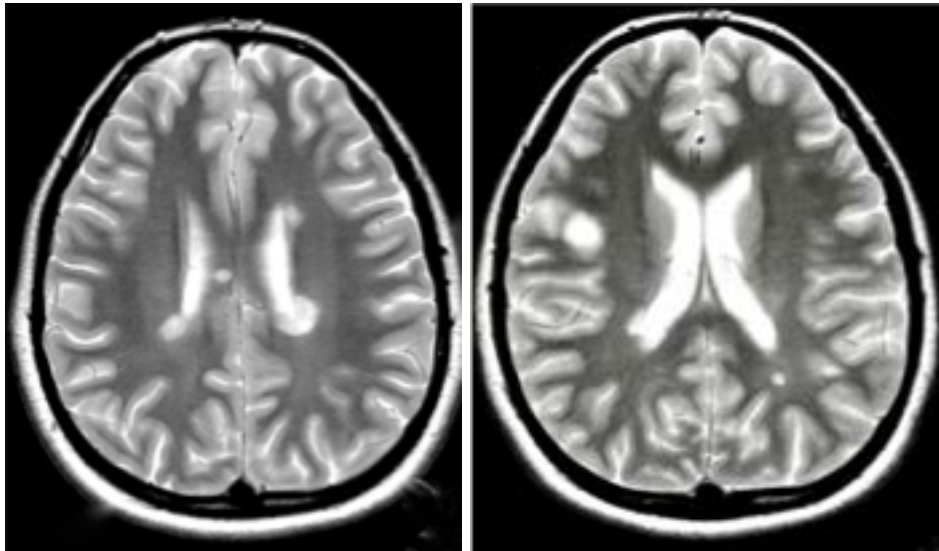


Abbildung 1A: Charakteristische Präsentation bei pädiatrischer MS. Scharf begrenzte periventriculäre und juxtacortikale Läsionen in der axialen T2-Aufnahme.

Klinische Information: 16 Jahre altes Mädchen mit rechtsseitiger Hemiparese und Parästhesien der oberen Extremität. Die MRT-Aufnahme erfolgte innerhalb der ersten vier Wochen nach Symptombeginn.

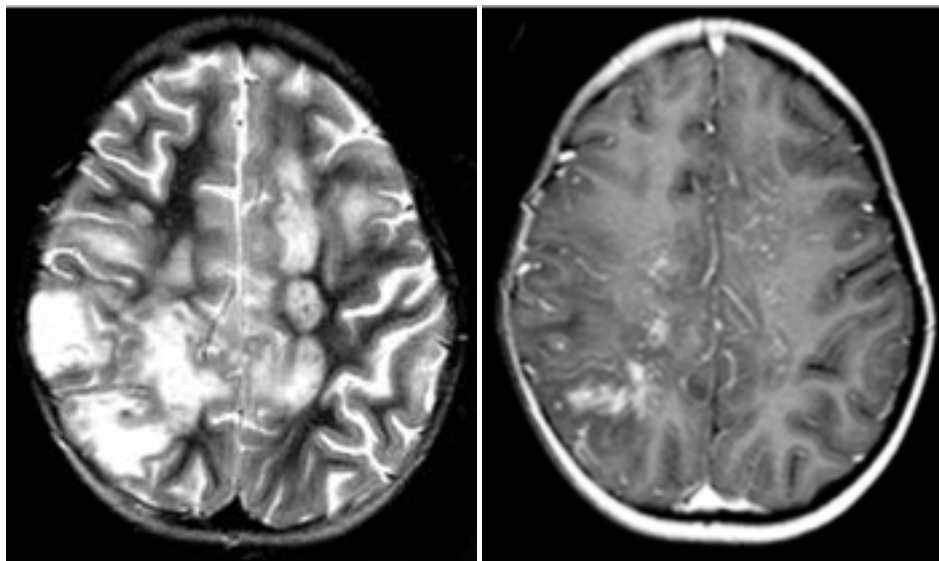


Abbildung 1B: Untypische Präsentation einer pädiatrischen MS. Diffuse und konfluierende Läsionen in der axialen T2-Wichtung und einer T1-Wichtung nach Gadoliniumgabe

Klinische Information: 3 1/2 Jahre alter Patient mit Agitiertheit, Schmerzen und Paralyse eines Armes sowie kinetischem Tremor. Die MRT-Aufnahme erfolgte einen Monat nach Beginn der klinischen Symptome.

## 2.2 Theorie der chronisch zerebrospinalen venösen Insuffizienz (CCSVI)

### Einleitung

Der italienische Gefäßchirurg Paolo Zamboni greift in einer 2006 erschienenen Publikation die in Ansätzen bereits zuvor diskutierte Hypothese erneut auf, ein chronisch beeinträchtigter venöser Abfluss aus dem ZNS sei assoziiert mit einer Multiplen Sklerose. Für sein Konzept prägt er den Begriff der *chronic cerebrospinal venous insufficiency* (CCSVI) (Zamboni 2006, Zamboni *et al.* 2007, Zamboni *et al.* 2009b).

Erste Zusammenhänge zwischen Veränderungen des venösen Abflusses und der Pathophysiologie der MS reichen bis in die Zeit Charcots zurück. Dieser beschrieb 1868 ausgehend von histopathologischen Befunden die perivenöse Lokalisation der entzündlichen MS Läsionen (Compston 1988). Zamboni argumentiert, eine chronisch venöse Abflussstörung der zervikalen und thorakalen Venen führe zu venösem Reflux bzw. zu einer Stase des Blutes in den entsprechenden Gefäßen. In der Folge komme es zu einer Erythrozytendiapedese aus dem Gefäß in die weiße Substanz und durch die so entstandene Eisenablagerung zu Neuroinflammation und Degeneration. Zamboni sieht sich durch histopathologische Befunde perivenös lokalisierter entzündlicher Läsionen bestätigt. In einer 2009 publizierten Studie veröffentlicht er Daten von transcraniellen und extracraniellen farbdopplersonographischen Untersuchungen (*transcranial and extracranial Color-Doppler sonographic examination* = TCSS-ECD) von 109 MS-Patienten und 177 gesunden Kontrollen. Zuvor definierte er die folgenden fünf Auswertungsparameter:

1. konstant vorhandener Reflux der V. jugularis interna bzw. V. vertebralis unabhängig von der Kopfposition
2. bis in die tiefen Hirnvenen reichender Reflux (Basalvene, V. Galeni, *internal cerebral vein*),
3. Stenose der V. jugularis interna basierend auf einer sonographischen Reduktion des *cross sectional surface area* um  $\geq 50\%$ ,
4. fehlender Dopplerfluss der V. jugularis interna bzw. V. vertebralis und
5. fehlendes Kollabieren der V. jugularis interna in sitzender Position

Bei Vorhandensein von mindestens zwei der fünf Parameter besteht laut Zamboni der Verdacht auf einen abnormen Abfluss aus den extracraniellen zerebralen Venen.

Eine CCSVI diagnostizierte Zamboni bei keiner der gesunden Kontrollen, jedoch bei allen MS-Patienten. Somit betragen die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert wie auch der negativ prädiktive Wert jeweils 100%. Die MS-Patienten, die die Kriterien einer CCSVI erfüllten, unterzog Zamboni zudem einer Venographie, in der er jeweils signifikante Stenosen fand. In den gesunden Kontrollen, die keine morphologischen Auffälligkeiten zeigten, wurden auch in der Venographie keine Stenosen befundet (Zamboni *et al.* 2009b).

Zamboni leitet aus seinen Daten zudem eine Korrelation zwischen Stenosenlokalisierung und der klinischen Verlaufsform ab. Zamboni behandelte in einer Pilotstudie MS Patienten mit einer

perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und berichtet von einem positiven Einfluss auf klinische sowie Lebensqualitätsparameter der PTA-behandelten Patienten (Zamboni *et al.* 2009a). Einer der Hauptkritikpunkte an Zambonis Theorie ist die starke Untersucher-abhängigkeit der Ultraschalluntersuchung. Einige Studien konnten die Ergebnisse der italienischen Arbeitsgruppe nicht reproduzieren, eine Metaanalyse konnte zwar einen positiven Zusammenhang zwischen CCSVI und MS feststellen, bemängelt jedoch die große Heterogenität zwischen den Studien sowie eine mangelhafte Verblindung der Untersucher (Laupacis *et al.* 2011, Wattjes *et al.* 2011).

Studien, die zur objektiven Auswertung des intra-und extrakraniellen Venensystems MR-Angiographieaufnahmen zugrunde legten, konnten die Ergebnisse Zambonis ebenfalls nicht reproduzieren (Sundstrom *et al.* 2010, Zivadinov *et al.* 2011). In einigen Studien wurden häufig venöse Anomalien gefunden, was den Schluss nahe legt, dass es sich eher um anatomische Varianten handelt als um pathologische Befunde. Ein weiterer Kritikpunkt am Konzept der CCSVI besteht darin, dass die bekannten epidemiologischen Zusammenhänge und auch Umweltfaktoren ebenso wenig berücksichtigt werden wie die unklare Verbindung des Konzeptes zu B- und T-Zell vermittelten Autoimmunantworten. Darüber hinaus gibt es bisher keine Evidenz, dass Patienten mit chronisch venösen Veränderungen anderer Genese (z.B. Z.n. neck dissection) häufiger an MS erkranken. Auch gibt es zwischen bisher bekannten MS-spezifischen genetischen Suszeptibilitätsfaktoren keine Verbindung zu venösen Pathologien. Auch der gut untersuchte Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS, sowie zwischen EBV und MS lässt keine Verbindung zum CCSVI-Konzept erkennen. Pathophysiologisch kann mit der perivenösen Eisenablagerung die Inflammation erklärt werden, die Demyelinisierung kann dadurch jedoch nicht erklärt werden. Da bei Kindern und Jugendlichen mit MS zu einem deutlich geringeren Anteil degenerative Prozesse eine Rolle spielen, überprüften wir in unserer Kohorte von Patienten mit pädiatrischer MS die CCSVI-Theorie.

### Material und Methoden

In einer retrospektiv angelegten Studie (Publikation B) schlossen wir 64 Patienten mit RRMS ein, die vor dem 18.Lebensjahr erkrankten und ein MRT mit MR-Angiographie innerhalb der ersten vier Monate nach Diagnosestellung erhalten hatten. Als Kontrollgruppe wurden 54 altersgematchte MRV-Datensets ausgewertet, die aus anderen Indikationen neuroradiologisch erhoben worden waren (Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Schwindel) und als unauffällig befundet worden waren. Ausgewertet wurde der Durchmesser der V. jugularis interna an der Schädelbasis und der engsten Stelle im Verlauf. Die Lumenreduktion wurde im Verhältnis angegeben und gemäß dem Stenosegrad in eine der drei folgenden Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 - *stenose value* (SV) 0: 0-50% Lumenverengung,

Gruppe 2 - *stenose value* (SV) 1: 51-80% Lumenverengung und

Gruppe 3 - *stenose value* (SV) 2: > 80% Lumenverengung.



## Ergebnisse und Diskussion

Sowohl in der Patientengruppe als auch der Kontrollgruppe zeigte sich eine hohe Prävalenz venöser Stenosen. In der MS-Patientengruppe ergab sich ein SV-Score von 2.6 (Mean; SD 1.3), in der Kontrollgruppe von 2.9 (Mean; SD 1.2). Lediglich sechs MS-Patienten und drei Probanden der Kontrollgruppe zeigten keinerlei venöse Verengung. Einen Stenosewert  $> 80\%$  zeigten dagegen 20 Patienten und 20 Kontrollen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Die Ergebnisse korrelierten nicht mit klinisch-neurologischen Parametern. Es muss kritisch angemerkt werden, dass es bisher keinen Konsens über die genaue Messmethode zur Bestimmung venöser Insuffizienz gibt. Die hohe Prävalenz in unseren Daten lässt sich möglicherweise durch die hohe Sensitivität der Magnet-resonanz-Venographie gegenüber der Farbdopplersonographie erklären (Doepf *et al.* 2011, Wattjes *et al.* 2011). Zusammenfassend ergab sich in unserer Kohorte, dass Venenverengungen ein häufiges Phänomen sind, ohne dass sich daraus eine pathologische Bedeutung ableiten lässt. Somit unterstützen auch unsere Daten das Konzept der CCSVI nicht.

## **2.3 Geschlechts- und altersbezogene Besonderheiten der pädiatrischen Multiplen Sklerose**

Wie in Kapitel 1.2 bereits detailliert erläutert, ist das Geschlechterverhältnis von MS-Patienten vor der Pubertät ausgeglichen und gleicht sich nach der Pubertät dem bei erwachsenen MS-Patienten bekannten Verhältnis von 2:1 bis 3:1 zuungunsten des weiblichen Geschlechts an. Inwiefern es neben dieser epidemiologischen Besonderheit unterschiedliche Phänotypen bzgl. der kernspintomographischen Präsentation in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Kindern und Jugendlichen mit MS gibt, ist bisher nicht untersucht worden.

### Material und Methoden

Für diese retrospektive Arbeit über geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei Patienten mit MS wurden 178 Datensätze der Datenbank des Deutschen Zentrums für MS im Kindes- und Jugendalter in Göttingen ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Multiple Sklerose vor Beginn des 19. Lebensjahres gemäß den Diagnosekriterien nach McDonald in der Version von 2010. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde jeweils innerhalb der ersten sechs Monate nach dem ersten klinischen Schub im Zeitraum zwischen 2002 und 2013 ein kraniales MRT angefertigt. Dieses wurde hinsichtlich der Anzahl der Läsion in der axialen T2-Wichtung, Anzahl der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen und Läsions-lokalisierung ausgewertet und die Ergebnisse dann mit Alter und Geschlecht der Patienten korreliert. Alle MRT-Datensätze enthalten neben einer axialen T2-gewichteten Sequenz (T2w; Echozeit (TE) 80–132 ms; Repetitionszeit (TR) 2111–6290 ms; Schichtdicke 3–5 mm; gap  $\leq$  1mm), eine axiale T1 gewichtete Sequenz (T1w; TE 2.1–25 ms; TR 150–873 ms; Schichtdicke 2–6 mm; gap  $\leq$  1 mm) vor und nach Kontrastmittelgabe und wurden mit Hilfe der OsiriX Software (OsiriX Foundation, Geneva, Switzerland, version 3.8.1) analysiert. Keiner der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der ausgewerteten MRT-Aufnahmen eine immun-modulatorische Therapie.

### Ergebnisse

Die Geschlechterverteilung in unserer Kohorte mit 178 Patienten beträgt 2,2:1 (124 Mädchen und 54 Jungen). Betrachtet man die Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Alter, zeigt sich bei den unter Zwölfjährigen mit 24 Mädchen und 22 Jungen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. In der Gruppe der 12- bis 18-Jährigen steigt der Anteil der Mädchen deutlich an. Das Verhältnis beträgt hier 3,1:1 (100 Mädchen und 32 Jungen; Abbildung 2).

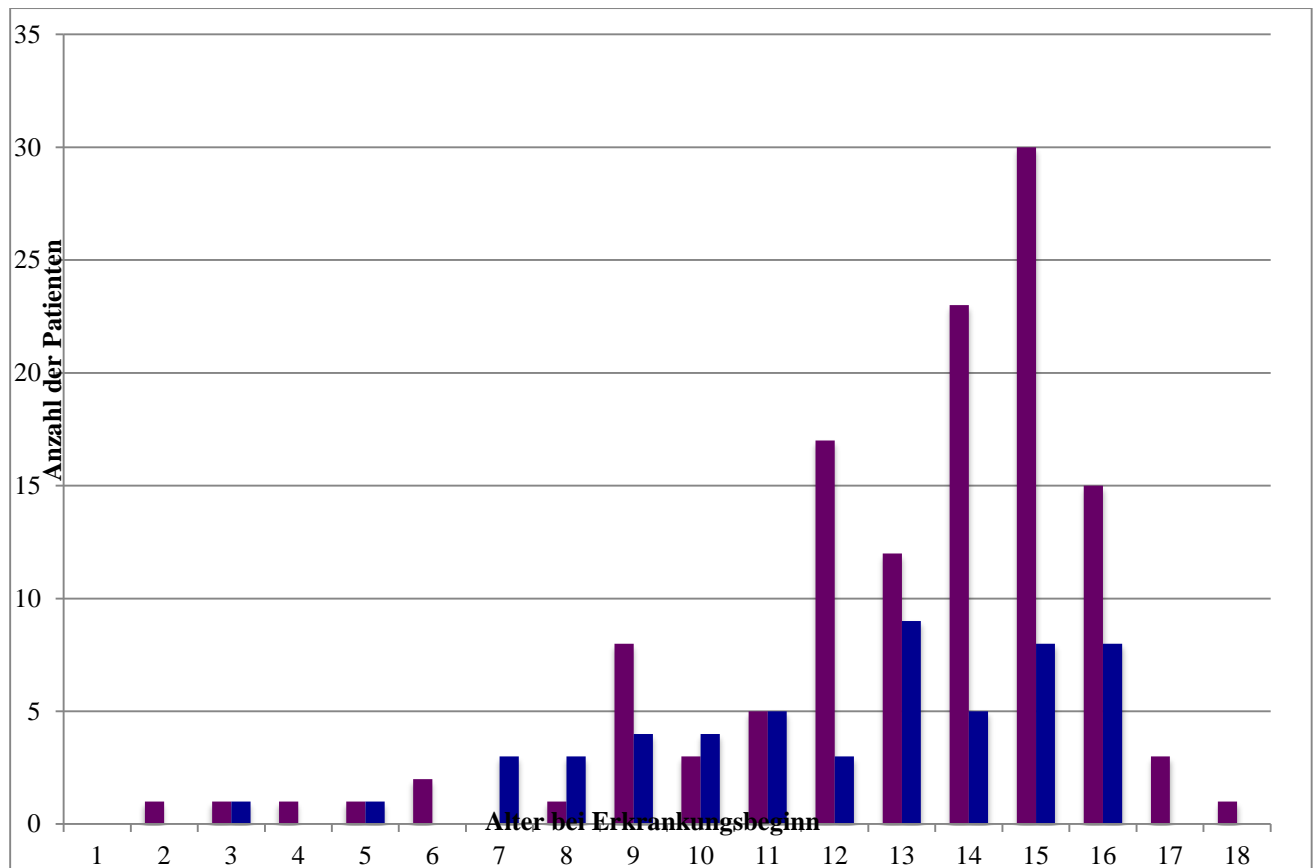


Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

(Jungen  Mädchen )

Die durchschnittliche Anzahl der Läsionen beträgt in der Gesamtgruppe 17.7 pro Patient (Mean; Range 0-145). In der Analyse nach Geschlecht zeigte sich bei Jungen eine durchschnittliche Läsionsanzahl von 12 Läsionen, bei Mädchen von 9 Läsionen. Wir werteten die Anzahl der Läsionen nicht nur in Abhängigkeit vom Geschlecht, sondern auch vom Alter aus (Abbildung 3). Patienten, die jünger als 11 Jahre waren, wurden als präpubertär eingestuft. Bei präpubertären Jungen zeigte sich eine Läsionslast von 25.5 (Mean) bzw. 11.5 (Median; Range 0-68). Bei präpubertären Mädchen zeigte sich eine Läsionslast von 12.5 (Mean; 0-85), bzw. 7 (Median; 0-68). Die Läsionslast in der Gruppe der pubertären Jungen beträgt 18.8 (Mean; 0-64), bei den pubertären Mädchen 16.8 (Mean; Range 0-145). In allen Altersgruppen haben Jungen signifikant mehr Läsionen ( $p=0.018$ ) als Mädchen (Tabelle 1). In den weiteren Auswertungen wurden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Läsionsverteilung zwischen den beiden Geschlechtern bzw. unterschiedlichen Altersgruppen gefunden.

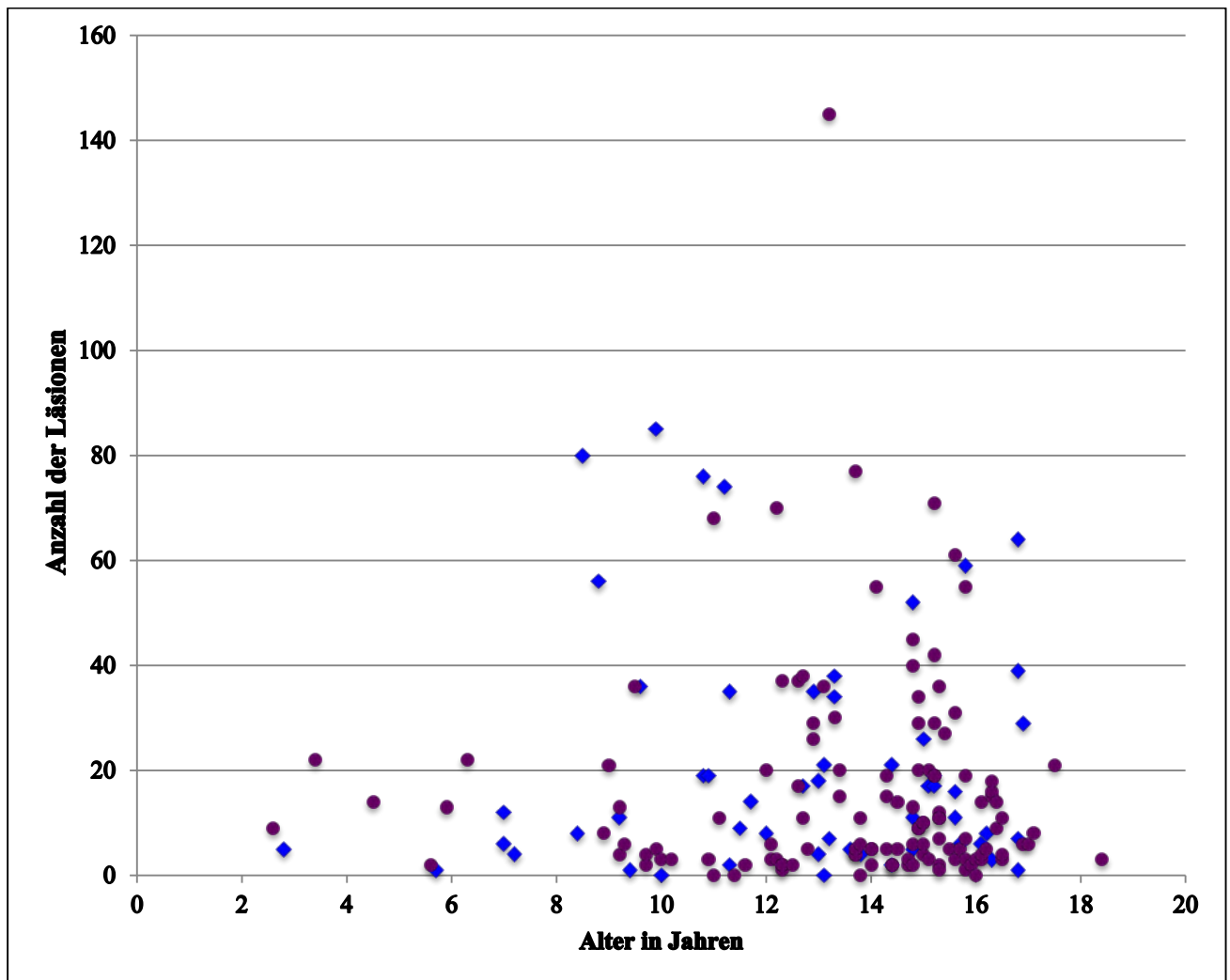


Abbildung 3: Anzahl der Läsionen nach Alter und Geschlecht (Jungen ■ Mädchen ■)

Tabelle 1: Anzahl der Läsionen aufgeteilt nach Geschlecht und Altersgruppen.

Anzahl der Läsionen	Median	Mean	Range
Gesamtkohorte	9	17.7	0-145
Jungen	12	21.5	0-85
Mädchen	9	15.8	0-145
Jungen prä-pubertär	11.5	25.5	0-85
Mädchen prä-pubertär	7	12.2	0-68
Jungen post-pubertär	16.5	18.8	0-64

## Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei präpubertären MS-Patienten sowie einen deutlichen Anstieg betroffener Mädchen während der Pubertät. Unsere Daten bestätigen bisherige Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit und der Pubertät herstellen. Unsere Auswertung der Anzahl T2-hyperintenser Läsionen ergibt bei Jungen, unabhängig vom Alter, eine signifikant höhere Anzahl. Aufgrund unterschiedlicher Läsionsgrößen lässt eine hohe Läsionsanzahl noch keine sichere Aussage über den Anteil des tatsächlich betroffenen Hirngewebes zu. Eine Analyse des T2-Läsionsvolumens im Verhältnis zum Gesamt-Hirnvolumen würde hier möglicherweise eine genauere Aussage zulassen. Auch sind Folgeauswertungen notwendig, um klinische Daten mit den kernspintomographischen Ergebnissen zu korrelieren.

Eine umfangreiche Untersuchung zur klinischen Präsentation in Abhängigkeit von der Pubertät von Huppke et al. zeigt Unterschiede zwischen prä- und postpubertären Kindern. Huppke wertete Daten von 47 prä- und 41 postpubertären Kindern und Jugendlichen mit MS aus. Die Gruppe der unter Elfjährigen präsentierte sich sehr häufig mit einem schweren ersten polysymptomatischen Schub mit motorischen Auffälligkeiten und Hirnstamm-Beteiligung. Zudem kam es in dieser Gruppe häufiger zu Sphinkterdysfunktion und kognitiven Störungen. Die 14- bis 16-Jährigen wiesen als Erstsymptom dagegen eher eine Optikusneuritis und sensorische Symptome auf. Ein Unterschied in der klinischen Präsentation zwischen Jungen und Mädchen konnte nicht gefunden werden (Huppke *et al.* 2014). Rückschlüsse auf unterschiedliche klinische Präsentationen lassen unsere Daten nicht zu, da die Auswertung nach Läsionslokalisierung keine signifikanten Unterschiede ergab.

In der wissenschaftlichen Literatur ist gut beschrieben, dass es bei Männern zu einem schlechteren Krankheitsverlauf kommt und der Anteil der Männer mit einem chronisch progredienten Krankheitsverlauf höher ist (Kantarci *et al.* 1998). MRT Daten zeigen bei Männern zwar eine geringere akkumulierte Läsionslast und weniger Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, dafür aber mehr *black holes* als Marker für einen Axonverlust und daher destruktiveren Verlauf (Weatherby *et al.* 2000, Pozzilli *et al.* 2003). Eine Studie von Antulov et al. mit 763 adulten MS-Patienten ergab keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bzgl. T2-Läsionsanzahl oder Läsionsvolumen bzw. Gadolinium aufnehmender Läsionsanzahl. Allerdings zeigen diese Daten, dass an MS erkrankte Männer im Gegensatz zu gesunden Kontrollen und Frauen ein geringeres Volumen der grauen Substanz sowie ein höheres Ausmaß einer zentralen Atrophie aufwiesen. Bei MS-Patientinnen dagegen kam es zu einer ausgeprägteren Atrophie der weißen Substanz (Antulov *et al.* 2009).

Die beschriebenen geschlechtsbezogenen MRT-Unterschiede können möglicherweise durch den Effekt von Geschlechtshormonen auf Schädigungen des Hirngewebes sowie unterschiedliche Reparaturmechanismen erklärt werden. Daher sind weitere Analysen insbesondere des Zeitabschnitts der Pubertät von Interesse. Bei Kindern und Jugendlichen sind bisher kaum Daten zu diesem Thema vorhanden. In einer Studie von Ghassemi et al., in der 58 Kinder und Jugendliche mit CIS und 58 Erwachsene mit MS hinsichtlich bildmorphologischer Charakteristika verglichen wurden, zeigten sich bei den Jungen in der CIS-Gruppe übermäßig häufig pontine Läsionen (Ghassemi *et al.* 2008). Dieses Ergebnis konnten wir in unserer Kohorte nicht bestätigen. Eine unterschiedliche Suszeptibilität für MS bzw. unterschiedliche klinische Verläufe beruhen möglicherweise auf geschlechtsspezifischen strukturellen Unterschieden des zentralen Nervensystems oder auch des Immunsystems. Ebenso ist ein Einfluss peripubertärer Geschlechtshormonunterschiede denkbar. Weitere Untersuchungen und die Korrelation zu klinischen Daten sind nötig, um das Wissen über das phänotypische Spektrum bei Jungen und Mädchen mit MS zu erweitern. Geschlechtsspezifische Unterschiede haben möglicherweise einen Einfluss darauf, dass Patienten unterschiedlich auf Therapien ansprechen. Daher sind diese Ergebnisse für die Behandlung pädiatrischer Patienten, d.h. für die Auswahl des wirksamsten Medikamentes von besonderer Bedeutung.

### **3. Zusammenfassung**

Die wissenschaftlichen Ergebnisse, auf denen diese Arbeit basiert, tragen zu einem besseren Verständnis des breiten und besonderen Phänotyps der Multiplen Sklerose bei Kindern und Jugendlichen bei. In der Kernspintomographie wiesen jüngere Kinder mit MS in der Regel untypische Veränderungen auf, während Jugendliche mit MS krankheitscharakteristische Veränderungen zeigten. Jungen wiesen in der Kernspintomographie eine signifikant höhere Läsionslast als Mädchen gleichen Alters und gleicher Erkrankungsdauer auf. Zudem konnte bestätigt werden, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit vor der Pubertät sehr gering ist. Für Jungen ab der Pubertät nahm die Inzidenz deutlich ab während diese für Mädchen anstieg.

Die Überprüfung der Diagnosekriterien nach McDonald in der Version von 2010 an der größten derzeit vorhandenen Kohorte pädiatrischer MS-Patienten hat ergeben, dass diese Kriterien eine hohe diagnostische Sensitivität haben und auf pädiatrische MS-Patienten gut anwendbar sind. Die Anwendung der aktuellen Diagnosekriterien ermöglichte bei 62% unserer Patienten eine frühere Diagnose als die zuvor verwendeten Kriterien und somit auch einen früheren Therapiebeginn. Die spinale Bildgebung konnte nur in Einzelfällen zur Erfüllung der Diagnosekriterien beitragen.

In der pädiatrischen Kohorte konnte auch die Hypothese zur chronischen zerebrospinalen venösen Insuffizienz widerlegt werden. Das Vorhandensein einer venösen Insuffizienz zeigte sich als ein häufiges, jedoch unspezifisches Phänomen.

#### 4. Literaturverzeichnis

Absinta M, Rocca MA, 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

Alonso A, Hernan MA (2008): Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71(2), 129-135

Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, Hussein S, Durfee J, Caiola C, Dwyer MG, Bergsland N, Abdelrahman N, Stosic M, et al. (2009): Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler* 15(3), 345-354

Atlas\_multiple\_sclerosis (2013), Multiple Sclerosis International Federation.

Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, O'Mahony J, Magalhaes S, Hanwell H, Vieth R, et al. (2011): Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 10(5), 436-445

Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenembaum S, Ness J, Belman A, Boiko A, Bykova O, Waubant E, et al. (2007): Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 6(9), 773-781

Banwell BL, Anderson PE (2005): The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 64(5), 891-894

Bigi S, Banwell B (2012): Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 27(11), 1378-1383

Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MSCN (2002): Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 59(7), 1006-1010

Caramanos Z, Francis SJ, Narayanan S, Lapierre Y, Arnold DL (2012): Large, nonplateauing relationship between clinical disability and cerebral white matter lesion load in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 69(1), 89-95

Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E (2008): Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 71(14), 1090-1093

Chitnis T (2013): Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clin Immunol* 149(2), 192-200

Compston A (1988): The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(10), 1249-1252

Compston A (1999): The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1390), 1623-1634



Confavreux C, Aimard G, Devic M (1980): Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 103(2), 281-300

Confavreux C, Vukusic S (2006): Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 129(Pt 3), 595-605

Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR (2003): MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 60(4), 640-646

Deryck O, Ketelaer P, Dubois B (2006): Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 253(6), 720-723

Doepp F, Wurfel JT, Pfueller CF, Valdueza JM, Petersen D, Paul F, Schreiber SJ (2011): Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology* 77(19), 1745-1751

Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, Warren S, Paty DW, Upton A, Hader W, et al. (1987): Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 111(3), 359-363

Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, Wingerchuk DM, Baskerville J, Rice GP (2000): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 123 Pt 3, 641-649

Eppelen C, Jackel S, Santos EJ, D'Souza M, Poehlau D, Dotzauer B, Sindern E, Haupts M, Rude KP, Weber F, et al. (1997): Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Ann Neurol* 41(3), 341-352

Ghassemi R, Antel SB, Narayanan S, Francis SJ, Bar-Or A, Sadovnick AD, Banwell B, Arnold DL, Canadian Pediatric Demyelinating Disease Study G (2008): Lesion distribution in children with clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 63(3), 401-405

Ghassemi R, Narayanan S, Banwell B, Sled JG, Shroff M, Arnold DL, Canadian Pediatric Demyelinating Disease N (2014): Quantitative determination of regional lesion volume and distribution in children and adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 9(2), e85741

Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, Pozzilli C, Simone IL, Zaffaroni M (1997): Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 3(1), 43-46

Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T (2009): Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66(1), 54-59

Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL (2004): MRI criteria for multiple sclerosis: Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 62(5), 806-808

Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, Topcu M, Topaloglu H, Turanli G, Yalnizoglu D (2002): Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 17(5), 390-392

Hanefeld F (2007): Pediatric multiple sclerosis: a short history of a long story. *Neurology* 68(16 Suppl 2), S3-6

Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gartner J, Huppke P (2014): Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol* 21(3), 441-446

Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, Turan F, Ozmenoglu M, Togrul E, Demirkiran M (1998): Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 51(3), 765-772

Kornek B, Schmitl B, Vass K, Zehetmayer S, Pritsch M, Penzien J, Karenfort M, Blaschek A, Seidl R, Prayer D, et al. (2012): Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 18(12), 1768-1774

Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MSSG (2007): Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68(16 Suppl 2), S7-12

Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, et al. (2013): International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 19(10), 1261-1267

Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C (2013): Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 80(6), 548-552

Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM, Aviv R, Thorpe K, Feasby T, Spears J (2011): Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 183(16), E1203-1212

Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A (2010): Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 67(6), 824-830

Lin R, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV (2012): The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurol* 12(5), 279-288

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50(1), 121-127

Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, group Ks (2007): Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 130(Pt 10), 2589-2595

Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, McDonald JC, Oksenberg JR, Bacchetti P, Waubant E (2010): Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 67(59) 618-624

Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A (2006): Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296(23), 2832-2838

Murray TJ (2009): The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci* 277 Suppl 1, S3-8

Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, Vermeulen RJ, Rotteveel JJ, Ketelslegers IA, Peeters E, et al. (2008): Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 71(13), 967-973

Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G (2006): Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 5(11), 932-936

Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B (2003): Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 25(4), 233-236

Pichler A, Enzinger C, Fuchs S, Plecko-Startinig B, Gruber-Sedlmayr U, Linortner P, Langkammer C, Khalil M, Ebner F, Ropele S, et al. (2013): Differences and similarities in the evolution of morphologic brain abnormalities between paediatric and adult-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 19(2), 167-172

Pohl D (2009): Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 286(1-2), 62-64

Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F (2007): Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 166(5), 405-412

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2), 292-302

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, et al. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58(6), 840-846

Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S (2003): 'Gender gap' in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol* 10(1), 95-97

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13(7), 700-722

Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymont DA, Orton SM, Yee IM, Ebers GC, Sadovnick AD, Canadian Collaborative Study G (2009): Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol* 16(3), 342-347

Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R (2014): Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol* 21(4), 654-659

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, et al. (2007): Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 356(25), 2603-2613

Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA (1996): Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 119 ( Pt 2), 449-455

Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM, Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple S (2004): Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 25 Suppl 4, S326-335

Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM (1999): Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 53(3), 478-484

Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, Sled JG, Bar-Or A, Sadovnick AD, McGowan M, et al. (2012): 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 72(2), 211-223

Sadovnick AD (2009): European Charcot Foundation Lecture: the natural history of multiple sclerosis and gender. *J Neurol Sci* 286(1-2), 1-5

Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH (1988): Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29(3), 533-541

Sadovnick AD, Dymont D, Ebers GC (1997): Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Epidemiol Rev* 19(1), 99-106

Sedani S, Lim MJ, Hemingway C, Wassmer E, Absoud M (2012): Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria. *Mult Scler* 18(5), 679-682

Shaw CM, Alvord EC, Jr. (1987): Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 2(4), 252-256

Simone IL, 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

Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J (2010): Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 68(2), 255-259

Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, McDonald WI (1990): Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 300(6725), 631-634

Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Fuiani A, Cataldi S, Di Monte E (2004): Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? *Neurol Sci* 25 Suppl 4, S323-325

van Pelt ED, Mescheriakova JY, Makhani N, Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Kundu S, Broer L, Janssens C, Catsman-Berrevoets CE, van Duijn CM, et al. (2013): Risk genes associated with pediatric-onset MS but not with monophasic acquired CNS demyelination. *Neurology* 81(23), 1996-2001

Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F (2011): No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(4), 429-435

Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, Strober JB, 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

Weatherby SJ, Mann CL, Davies MB, Fryer AA, Haq N, Strange RC, Hawkins CP (2000): A pilot study of the relationship between gadolinium-enhancing lesions, gender effect and polymorphisms of antioxidant enzymes in multiple sclerosis. *J Neurol* 247(6), 467-470

Whitacre CC (2001): Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2(9): 777-780

Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, Waubant E, Excellence USNoPMSCo (2009a): Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 5(11), 621-631

Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, Zivadinov R (2009b): Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 132(Pt 12), 3392-3400

Zamboni P (2006): The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 99(11), 589-593

Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, Mascoli F, Salvi F (2009a): A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 50(6), 1348-1358 e1341-1343

Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F (2009b): Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(4), 392-399

Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Salvi F (2007): Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 4(4), 252-258

Zivadinov R, Lopez-Soriano A, Weinstock-Guttman B, Schirda CV, Magnano CR, Dolic K, Kennedy CL, Brooks CL, Reuther JA, Hunt K, et al. (2011): Use of MR venography for characterization of the extracranial venous system in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects. *Radiology* 258(2), 562-570

## 5. Publikationen

### 5.1 Als Teil dieser Dissertation

- A. Hummel HM, Bruck W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J (2013): Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler* 19(10), 1330-1335  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828866>
  
- B. Wuerfel nee Tysiak E, Hummel HM, Wuerfel J, Gärtner J (2012): Frequent but nonspecific venous narrowing in paediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 18(12), 1805  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22495949>

### 5.2 Weitere Publikationen zum Themenbereich

- C. Huppke P, Hummel H, Ellenberger D, Pfeifenbring S, Stark W, Huppke B, Brück W, Gärtner J (2014b): JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence, conversion rate and influence on disease severity. *Mult Scler* 2014 Jul 28. pii: 1352458514543340. [Epub ahead of print]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070674>
  
- D. Weygandt M, Hummel HM, Schregel K, Ritter K, Allefeld C, Dommes E, Huppke P, Haynes J-D, Würfel J, Gärtner J (2014). MRI-based diagnostic biomarkers for early onset pediatric multiple sclerosis. *NeuroImage Clinical*, In Press, Uncorrected Proof  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.015>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25685704>

## **Dank**

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Jutta Gärtner für die Möglichkeit diese Dissertation in ihrem Institut anfertigen zu dürfen. Ihre Anregungen für die Themenfindung sowie die wissenschaftliche Begleitung und engagierte Betreuung über den gesamten Zeitraum waren mir von großem Wert.

Herzlich danken möchte ich Dr. med. Jens Würfel für seine fachlichen Hinweise insbesondere in neuroradiologischen Fragestellungen und die begleitenden Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Peter Huppke für den wissenschaftlichen Diskurs und wertvolle Denkanstöße.