

1 Klinisches Bild und Verlauf

1.1 Klinisches Bild

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich meist im frühen Erwachsenenalter manifestiert (Dendrou et al. 2015; Gilhus et al. 2016). Nach wie vor stellt sie die häufigste neurologische Ursache frühzeitiger Behinderung im jungen Erwachsenenalter dar. Die Erkrankung weist eine große klinische, bildgebende und pathologische Heterogenität auf und wird in verschiedene Verlaufs- und Sonderformen unterteilt. Die individuelle Prognose wird durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren und spezifischer Erregerexposition bestimmt, wobei die Details noch nicht abschließend geklärt sind (Wiendl und Kieseier 2010).

Bei der Mehrzahl der Patienten beginnt die Erkrankung mit einem schubförmig remittierenden Verlauf (RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis), bei dem sich Phasen der klinischen Verschlechterung, Remission und Stabilität ablösen. Als Erstmanifestation der schubförmigen MS wird das klinisch isolierte Syndrom angesehen, bei dem die Patienten bei klinisch, MR-tomografisch und labormedizinisch begründetem Verdacht noch nicht alle Kriterien zur Diagnose einer schubförmigen MS erfüllen. In späteren Krankheitsphasen wird der schubförmige Verlauf bei einem Teil der Patienten von einer sekundären Progression (kontinuierliche Zunahme der neurologischen Defizite) abgelöst (SPMS). Bei 10–20 % der Patienten beginnt die Erkrankung mit einer stetigen (primär progradienten) neuro-

logischen Verschlechterung (PPMS), die mit oder ohne aufgelagerte Schübe abläuft. Die MS kann alle zentralnervösen Strukturen betreffen, daher kommt es bei den Schüben sowie im Verlauf der Erkrankung zu Symptomen wie Sensibilitätsstörungen, Lähmungen, Seh- und Koordinationsstörungen, kognitiven Einschränkungen, psychiatrischen Auffälligkeiten, Müdigkeit (Fatigue), Schmerzen und Störungen bzw. Ausfall der Blasenkontrolle. Die Symptome variieren im Verlauf und sind interindividuell sehr unterschiedlich. Im Rahmen eines Schubes entwickeln sich die neurologischen Symptome über mehrere Tage, erreichen dann ein Plateau und bilden sich über Tage bis Wochen zurück (Schumacher et al. 1965). Die Remissionstendenz sowie das Ansprechen auf die Akuttherapie des Schubes sind zu Beginn der Erkrankung im Allgemeinen besser als im weiteren Krankheitsverlauf.

Als Schub werden abzugrenzende neu aufgetretene klinische Symptome angesehen, die subjektiv berichtet oder durch objektive Untersuchung verifiziert werden können und länger als 24 Stunden andauern (Poser et al. 1983; McDonald et al. 2001). Unterschieden davon werden Pseudoattacken oder Pseudoexazerbationen, also paroxysmale Verschlechterungen durch Änderungen der Körperkerntemperatur (Uhthoff-Phänomen; Uhthoff 1890) oder im Rahmen von Infekten. Der Verdacht auf stattgehabte Schübe kann sich aus subjektiven Patientenberichten und der Anamnese ergeben. Für die Diagnosestellung einer MS sind allerdings objektivierbare kli-

nische Befunde korrespondierend zu einer entsprechenden ZNS-Läsion erforderlich. Einzelne paroxysmale Episoden (wie z.B. tonische Spasmen) werden nicht als Schub definiert. Multiple derartige Episoden mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden werden jedoch ebenfalls als Schub gewertet. Das Kriterium für das Vorliegen zweier separater

Schübe ist definitionsgemäß ein Zeitintervall von 30 Tagen zwischen dem Beginn des ersten und des zweiten Schubes (Poser et al. 1983; McDonald et al. 2001; Polman et al. 2011; Polman et al. 2005). Schubveränderungen oder neue Schübe innerhalb von 30 Tagen oder weniger bezeichnet man als Schubkomplex.

1.2 Verlauf und Prognose

Die schubförmige MS ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters und manifestiert sich meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Median 28 Jahre). Nur wenige Patienten entwickeln die Erkrankung vor dem 15. oder nach dem 55. Lebensjahr, wenn auch die Häufigkeit der Diagnose Multiple Sklerose im Kindesalter zunimmt (► Kap. 1.3.1). Im klinischen Gebrauch wird die Definition von Lublin aus dem Jahr 2013 verwendet; die im Vergleich zur früheren Einteilung insbesondere das klinisch isolierte Syndrom als Frühstadium mit aufnahm (Lublin und Reingold 1996; Lublin et al. 2014). In den Kriterien wurde das klinisch isolierte Syndrom als mögliche Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose gewertet, bei dem das Kriterium der zeitlichen Dissemination jedoch noch nicht erfüllt ist (► Abb. 1.1 Verlaufsformen der MS). Die Anerkennung des klinischen isolierten Syndroms (CIS) ist für die frühe Therapie und Prognose von Bedeutung. Das radiologisch isolierte Syndrom wurde dagegen nicht als neue Verlaufsform gewertet.

Weiterhin werden verschiedene Formen der progradienten MS unterschieden, bei der es schubunabhängig zu einer Zunahme der Behinderung kommt. Dabei handelt es sich um die sekundär chronisch progradienten Form (SPMS), bei der es nach einem zunächst schubförmigen Verlauf zu einer schleichen den schubunabhängigen Verschlechterung

kommt, und die primär chronisch progradienten Form (PPMS) ohne Schübe. Es existieren bislang keine im Alltag gebräuchlichen Kriterien, die die Transition von einer RRMS in eine SP-MS definieren. 2016 wurden Kriterien vorgeschlagen, die zur Definition das Fortschreiten der Behinderung ohne Schübe, bestätigt nach drei Monaten, einen EDSS ≥ 4 und einen Pyramidenbahnscore ≥ 2 umfassen (Lorscheider et al. 2016). Die progradienten Verlaufsformen der SPMS (sekundär progradient) und der PPMS (primär progradient) werden zusammen als PMS bezeichnet. In den 2013 definierten Kriterien wurden als zusätzliche Parameter die Aktivität und Progression einer Erkrankung eingeführt, wobei die Aktivität die klinischen Schübe und die MR-tomografische Krankheitsaktivität umfasst und die Progression das Fortschreiten klinischer Behinderung bei den progradienten Verlaufsformen (Lublin et al. 2014). Dieses soll insbesondere in Therapiestudien eine bessere Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs gewährleisten. Die Begriffe einer benignen oder malignen Multiplen Sklerose sollten dagegen nicht mehr verwendet werden, da die Beurteilung aufgrund von Schwankungen im individuellen Verlauf nur retrospektiv erfolgen kann.

Bei der Mehrzahl der Patienten (etwa 85 %) manifestiert sich die Erkrankung mit einem schubförmig remittierenden Verlauf (RRMS)

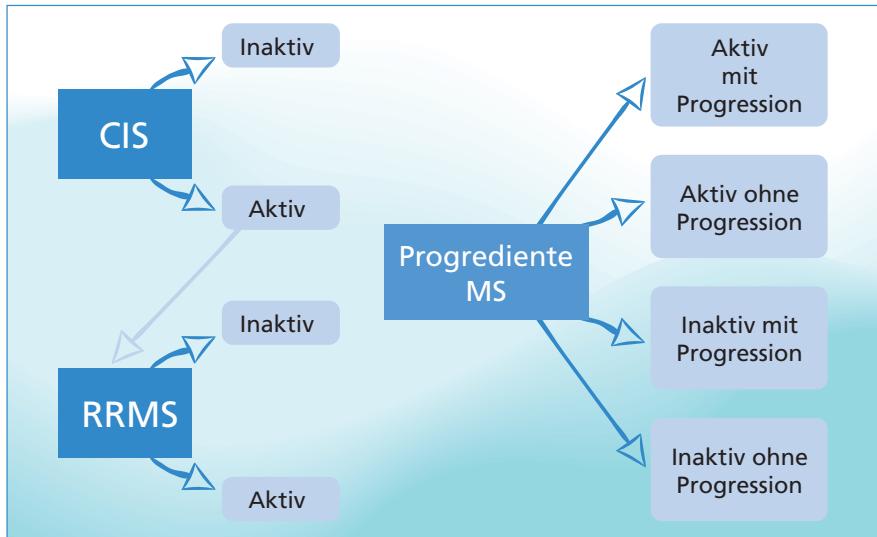


Abb. 1.1a: Verlaufsformen: Einordnung der Verlaufsformen (2013), adaptiert nach Lublin et al. (2014) Aktivität bestimmt anhand klinischer Schübe und/oder MRT-Aktivität (Kontrastmittel aufnehmende Läsionen; neue oder eindeutig vergrößerte T2-Läsionen). Progression bei mindestens jährlicher Untersuchung; bei nicht verfügbaren Untersuchungsergebnissen: Aktivität »unbestimmt«. Die Progression wird durch eine klinische Beurteilung gemessen, die mindestens einmal jährlich durchgeführt wird. Wenn keine Beurteilungen verfügbar sind, sind Aktivität und Progression »unbestimmt«. CIS: klinisch isoliertes Syndrom (geht in schubförmig-remittierende MS (RRMS) über, sobald anhand weiterer Krankheitsaktivität die aktuellen Diagnosekriterien der MS erfüllt). PPMS: primär progrediente MS; PRMS: progredient remittierende MS; SPMS: sekundär progrediente MS. PP: fortschreitende Akkumulation von Behinderung ab Krankheitsbeginn, SP: fortschreitende Akkumulation von Behinderung nach zunächst schubförmigem Verlauf.

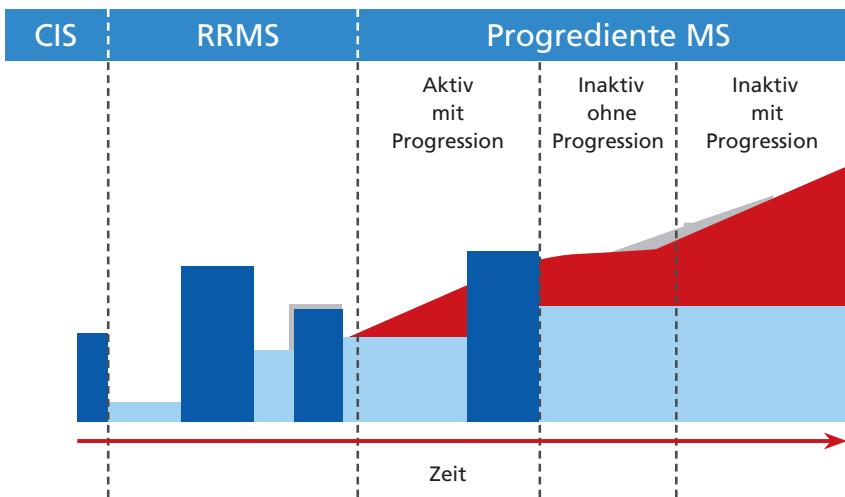


Abb. 1.1b: Aktuelle Einordnung der Verlaufsformen (eigene Abbildung)

(Weinshenker et al. 1989). Die Erkrankten haben Schübe bzw. Episoden akuter neurologischer Dysfunktionen, die sich häufig innerhalb weniger Wochen wieder zurückbilden. Die Erstsymptome der MS unterscheiden sich bei Patienten mit frühem und späterem Erkrankungsalter. Bei jüngeren Patienten beginnt die RRMS häufig monosymptomatisch mit einer Optikusneuritis (36 %) oder Parästhesien (33 %). Paresen allein oder in Kombination mit sensiblen Ausfällen findet man häufiger bei älteren Patienten (50 %). Neue neurologische Dysfunktionen entwickeln sich typischerweise über mehrere Stunden bis wenige Tage. Paroxysmal auftretende Symptome wie neuropathische oder neuralgiforme Schmerzen oder dystone Bewegungen kommen bei der MS ebenfalls häufig vor. Zur Definition des Schubs siehe Kapitel 4.4.1. Ein Schub dauert meist ein bis drei Wochen, selten länger als acht Wochen, wobei letzterer eine schlechtere Rückbildungstendenz aufweist. Ob es zu einer vollständigen Remission kommt, hängt jedoch nicht nur von der Schubdauer, sondern auch von den jeweiligen Krankheitszeichen ab. Parästhesien, Optikusneuritis oder Doppelbilder bilden sich zumindest zu Beginn der Erkrankung meistens gut zurück. Paresen, zerebelläre Symptome oder autonome Störungen haben dagegen eine schlechtere Prognose. Obwohl einige Patienten im gesamten Krankheitsverlauf jeweils komplett remittierende Schübe haben, wird in späteren Krankheitsphasen der schubförmige Verlauf bei einem Teil der Patienten von einer *sekundären Progression* (kontinuierliche Zunahme der neurologischen Defizite) abgelöst (SPMS), die mit oder ohne zusätzliche Schübe abläuft. Die Rückbildung der Schübe ist dann zumeist inkomplett, zudem ist eine schleichende Progression der Behinderung feststellbar. Das Risiko, nach der Diagnose eines klinisch isolierten Syndroms innerhalb von fünf Jahren eine klinisch sichere Multiple Sklerose zu entwickeln, liegt – abhängig von den MRT-Befunden zum Diagnosezeitpunkt und der Präsenz oligoklonaler Banden – zwi-

schen 30 und 87 % (Kuhle et al. 2015). Patienten, bei denen zu Beginn der Erkrankung oligoklonale Banden (OKB) nachgewiesen werden können, haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko wie Patienten ohne OKB-Nachweis im Liquor. Ebenso ist ein erhöhter Immunglobulin (Ig)G-Index mit einer höheren Konversionsrate assoziiert. Patienten mit zwei bis neun Läsionen im MRT zu Krankheitsbeginn haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko, eine MS zu entwickeln als Patienten mit keiner oder nur einer Läsion. Das Risiko eines erneuten Schubes steigt darüber hinaus mit der Zahl der Läsionen an und der Abstand zwischen den Schüben nimmt statistisch ab. Allerdings haben auch Patienten mit sehr wenigen Läsionen zu Beginn der Erkrankung ein hohes Risiko, in den ersten zehn Jahren nach dem CIS eine klinisch sichere MS zu entwickeln (Simon et al. 2015; Voortman et al. 2017; van der Vuurst de Vries et al. 2017), sodass in Zukunft möglicherweise noch weitere Marker zur Risikoeinschätzung gefunden werden müssen. Der frühzeitige Einsatz von Immuntherapien verzögert die Konversion zu einer klinisch definitiven MS signifikant und reduziert vermutlich die Behinderungsprogression, zumindest die schubgebundene (Spelman et al. 2016; Jokubaitis et al. 2015; Kappos et al. 2016; Comi et al. 2009). Nach einer isolierten Optikusneuritis liegt das Risiko, eine klinisch sichere Multiple Sklerose zu entwickeln, mit etwa 50 % etwas niedriger. Möglicherweise ist dieses auch einer Unschärfe bei der Diagnose der Optikusneuritiden geschuldet. Eine Übersicht dazu findet sich bei Miller et al. 2005a, Soderstrom 2001, Miller et al. 2005a und b und Sorensen et al. 1999. Auch bei der Optikusneuritis sind der Nachweis oligoklonaler Banden sowie eine höhere Läsionslast im MRT prädiktive Faktoren (Soderstrom et al. 1998; Skov et al. 2011; Miller et al. 2005a; Miller et al. 2005b; Tintore et al. 2006; Swanton et al. 2010).

Während der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung hat ein Großteil aller Patienten mit einem schubförmigen Verlauf eine klini-

sche und paraklinische Krankheitsaktivität. Zumindest in der Frühphase der RRMS werden Schubfrequenzen von 0,5–1,3/Jahr beobachtet. Zu den nachgewiesenen, den Schub provozierenden Faktoren gehören virale Infekte (Sibley et al. 1985). Obwohl bakterielle Infekte per se offenbar das Risiko für Schübe nicht steigern, können Infektionen als solche (z. B. Harnwegsinfekt) eine signifikante symptomatische Verschlechterung bewirken, die bei der klinischen Evaluation in Betracht gezogen werden muss. Eine Beziehung zwischen einer Verschlechterung oder Schüben und Stress, Traumata und chirurgischen Eingriffen ist in verschiedenen anekdotischen Berichten zu finden. Bis heute allerdings fehlen überzeugende Beweise für solche Assoziationen (Goldacre et al. 2006; D'Hooghe et al. 2010). Sobald die sekundär progrediente Verlaufsform erreicht ist, steigt das Risiko bleibender Behinderungen. Während in früheren Studien ohne Medikamente von einer Konversion in eine sekundär-progrediente Form nach im Median zehn Jahren ausgegangen wurde, zeigt eine neuere Kohortenstudie, dass nach zehn Jahren nur 6,4 % der Patienten eine sekundär-progrediente Verlaufsform erreicht haben, nach 20 Jahren waren es 24,2 % (University of California et al. 2016). In den früheren Untersuchungen vor dem Einsatz von Immuntherapien, benötigten Patienten im Median nach 15 Jahren eine einseitige Gehhilfe, die neueren Untersuchungen zeigen einen deutlich langsameren Anstieg der Behinderung. Nach im Median 16,8 Jahren erreichten nur 10,7 % einen EDSS ≥ 6 (Weinshenker et al. 1989 a, b; University of California et al. 2016). Wenngleich die langsamere Progression im Vergleich zu früheren Untersuchungen nicht beweisend auf die zu Verfügung stehenden Immuntherapien zurückgeführt werden kann, zeigen Untersuchungen, dass Medikamente gegen eine aktive/hochaktive Verlaufsform die Behinderungsprogression verzögern, und zwar auch dann, wenn bereits eine moderate Behinderung bestand (Lizak et al. 2017). Das Europäische Komitee

für Behandlung und Erforschung der Multiple Sklerose (ECTRIMS) und die Europäische Akademie für Neurologie (EAN) haben sich 2016 in einer gemeinsamen Stellungnahme für einen frühzeitigen Therapiebeginn bei CIS und einen frühzeitigen Wechsel zu einer wirksameren Therapie ausgesprochen (ECTRIMS 2016), sodass bei einer weiteren konsequenten Frühtherapie eine weitere Verbesserung der Prognose erwartet wird.

Merke

Der frühzeitige Einsatz von Immuntherapien verzögert die Konversion zu einer klinisch definitiven MS signifikant und reduziert ebenfalls die schubgebundene Behinderungsprogression. Die mediane Zeit von der Erstmanifestation zur Konversion in eine sekundär progrediente Form liegt bei mehr als 20 Jahren (Lizak et al. 2017; University of California et al. 2016). Nach 17 Krankheitsjahren benötigt heute nur noch jeder zehnte Patient, der eine Basistherapie anwendet, eine Gehhilfe, vor Einführung der Basistherapien war es jeder zweite.

Der Begriff der benignen MS wurde für Verläufe geprägt, bei denen die Patienten trotz der Diagnose einer MS über viele Jahre bis Jahrzehnte kaum nennenswerte neurologische Defizite aufweisen. Patienten, die nach zehn Jahren einen EDSS von 2 aufweisen, haben eine Wahrscheinlichkeit weiterhin stabil zu bleiben von mehr als 90 % (Pittock et al. 2004). Die biologische Grundlage dieser Variabilität im klinischen Langzeitverlauf ist wenig verstanden, ebenso sind auf individuellem Niveau keine Prädiktoren bekannt (Kantarci et al. 2005). Obwohl generell angenommen wird, dass die Anzahl der Schübe mit der Krankheitsaktivität korreliert und damit die Progression von bleibenden neurologischen Defiziten mitbestimmt, besteht diese Korrelation offenbar nur in der frühen/schubförmigen Phase der Erkrankung (z. B. Weinshenker et al. 1989b).

Schübe in der progradienten Phase haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Progression, unabhängig davon, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Progression handelt (Confavreux et al. 2000; Kremenchutzky et al. 2006). Die primär progradiente MS (PPMS) hat die schlechteste Prognose: die Betroffenheit von drei Funktionssystemen und eine frühe und schnelle Progression bestimmen hier eindeutig die ungünstige Prognose der Behinderung (Cottrell et al. 1999; Tremlett et al. 2006).

Der Begriff »benigne« MS

Die biologische Grundlage der Variabilität im klinischen Langzeitverlauf der MS ist wenig verstanden, ebenso sind auf individuellem Niveau keine Prädiktoren bekannt (Kantarci und Weinshenker 2005). Auch die deutliche Heterogenität hinsichtlich der unterschiedlichen Verläufe von Patienten mit sog. benigner MS unterstreicht, dass es gegenwärtig keine geeigneten und reliablen Kriterien gibt, um Patienten zu definieren, die möglicherweise einen milden Krankheitsverlauf über längere Zeit haben werden. Da die Diagnose benigne MS nur retrospektiv möglich ist, sollte der Begriff nicht mehr angewandt werden.

Der zunehmende Gebrauch der Kernspintomografie hat eine neue Dimension der prognostischen Einschätzung der MS mit sich gebracht. Die Anzahl der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen korreliert mit klinischen Schüben (Smith et al. 1993), die Anzahl von T2-Läsionen korreliert in einigen, aber nicht allen Studien bei schubförmiger MS mit der Wahrscheinlichkeit einer schnelleren Behinderung und Progression (Brex et al. 2002; Rudick et al. 2006; Wattjes et al. 2015), Hirnparenchymatrophie, Reduktion in der Magnetisations-Transfer-Ratio, Reduktion des zervikalen Rückenmarkdurchmessers und persistierende T1 Black Holes können Hinweise auf eine schlechte Langzeitprognose sein (McFarland et al. 2002; Bermel et al. 2006; Wattjes et al. 2015).

Die Multiple Sklerose selbst führt nur sehr selten zum Tod. Die Lebenserwartung von MS-Kranken ist trotzdem statistisch verkürzt (Kantarci et al. 2005). Dies ist die Folge der häufigen Sekundärkomplikationen bei Patienten mit schweren Verlaufsformen (z.B. Aspirationspneumonie, Dekubitus, Harnwegsinfekte, Stürze). Lebensbedrohliche Situationen entstehen insbesondere bei großen Läsionen in den oberen Zervikalsegmenten oder im Hirnstamm.

Tab. 1.1: Behinderungsskala zur MS (EDSS = Expanded Disability Status Scale; erstellt auf Grundlage von Kurtzke 1983, S. 1451).

EDSS-Wert	Kennzeichen
0.0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0* in allen funktionellen Systemen)
1.0	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System (d. h. Grad I)
1.5	Keine Behinderung, minime Abnormität in mehr als einem funktionellen System (mehr als einmal Grad I)
2.0	Minimale Behinderung in einem funktionellen System (ein FS Grad 2, andere 0 oder I)
2.5	Minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen (zwei FS Grad 2, andere 0 oder I)
3.0	Mäßiggrade Behinderung in einem funktionellen System (ein FS Grad 3, andere 0 oder I) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder I), aber voll geöffnet

Tab. 1.1: Behinderungsskala zur MS (EDSS = Expanded Disability Status Scale; erstellt auf Grundlage von Kurtzke 1983, S. 1451). – Fortsetzung

EDSS-Wert	Kennzeichen
3.5	Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem funktionellen System (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder I)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein funktionelles System Grad 4, übrige 0 oder I)
4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder I)
5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder I; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen)
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen (FS Äquivalente wie Stufe 5.0)
6.0	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente: Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 3 plus)
6.5	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen (FS-Äquivalente wie 6.0)
7.0	Unfähig, selbst mithilfe mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)
7.5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7.0)
8.0	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbstständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)
8.5	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Teilweise nützlicher Gebrauch der Arme, Selbstpflege teilweise möglich (FS-Äquivalente wie 8.0)
9.0	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)
9.5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von fast lauter Grad 4 plus)
10.0	Tod infolge MS

* Die Angaben der Grade beziehen sich auf die Untersuchung der funktionellen Systeme (FS)

Merke

Als Faustregel gilt: Ein Drittel der Patienten bleibt lebenslang ohne wesentliche Behinderungen; ein Drittel akkumuliert zwar neurologische Defizite, die alltägliche Tätigkeiten beeinträchtigen, jedoch ein normales Leben erlauben (z. B. Berufstätigkeit, Familienplanung); ein Drittel erreicht einen Behinderungsgrad, der zur Berufsunfähigkeit, zum Verlust der Gehfähigkeit und teilweise zur Vollpflege führt.

1.3 Sonderformen entzündlicher ZNS-Erkrankungen

Neben dem in Kapitel 1.1 und 1.2 ausgeführten Spektrum der MS im Erwachsenenalter gibt es weitere Krankheitsbilder, die dem Formenkreis der entzündlichen ZNS-Erkrankungen zugeordnet werden. Bei manchen von ihnen herrscht inzwischen Einigkeit, dass es sich um eigenständige, MS-unabhängige, Erkrankungen handelt. Bei anderen wird diese Frage weiterhin kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden daher MS-Sonderformen als auch andere chronisch entzündliche Erkrankungen, die aktuell davon getrennt werden, besprochen. Insbesondere letztere stellen klinisch im Hinblick auf Therapie und Diagnose eine größere Herausforderung dar.

1.3.1 Multiple Sklerose im Kindesalter

MS wird zunehmend bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert. Sie präsentiert sich nahezu ausschließlich als schubförmig verlaufende Erkrankung, wobei auch hier im weiteren Verlauf eine sekundäre chronische Progression 15–20 Jahre nach Auftreten des ersten Schubereignisses beobachtet werden kann. Die differentialdiagnostische Herausforderung beim ersten akuten demyelinisierenden Ereignis im Kindes- und Jugendalter ist die Abgrenzung zur akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM). Risikofaktoren für die

Entwicklung einer MS sind das weibliche Geschlecht und ein Alter über elf Jahre. In einer prospektiven Studie an 296 Kindern mit akut aufgetretener Demyelinisierung zeigten 81 ein fokal neurologisches Defizit, 119 erhielten die Diagnose einer ADEM und 96 Kinder zeigten Symptome, die auf eine bereits bestehende MS hinwiesen (basierend auf typischen MRT-Veränderungen in Assoziation mit entsprechenden klinischen Symptomen) (Mikaeloff et al. 2004). Nach etwa dreijähriger klinischer Beobachtung hatten bereits 168 Kinder eine MS entwickelt, davon immerhin in 47% der Patienten mit initialem fokal neurologischem Defizit und 29% der Kinder mit der initialen Diagnose einer ADEM.

2007 wurden erstmalig Kriterien für die Diagnosestellung einer MS im Kindesalter vorgeschlagen (Krupp et al. 2007). Diese wurden im Verlauf mehrfach und insbesondere im Hinblick auf die 2010 revidierten McDonald-Kriterien überarbeitet (Krupp et al. 2013) und beziehen sich auf Kinder ab zwölf Jahren. In der Überarbeitung hat man insbesondere der Diagnosestellung mithilfe der MRT Rechnung getragen und folgende Kriterien hinzugefügt, von denen *eines* zwingend erfüllt sein muss:

- Zwei oder mehr klinische, im Raum disseminierte, demyelinisierende Episoden ohne begleitende Enzephalopathie mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen.

- Eine klinische, MS-typische Episode mit MRT-Befunden, die Kriterien der räumlichen Dissemination nach den McDonald-Kriterien (2010) erfüllen und einer neuen Läsion in der Folge-MRT (mit oder ohne Kontrastmittelaufnahme).
- Ein Schub einer ADEM gefolgt von einem klinischen Schub ohne Zeichen einer Enzephalopathie, der mit neuen MRT-Läsionen einhergeht, die die Kriterien der Dissemination im Raum nach McDonald erfüllen. Der Mindestabstand zwischen beiden Ereignissen muss drei Monate betragen.
- Ein klinischer Schub, der nicht die ADEM-Kriterien erfüllt, in Kombination mit Befunden in der MRT, die die Kriterien der Dissemination in Raum und Zeit nach McDonald (2010) erfüllen.

Die 2010 publizierten McDonald-Kriterien beziehen hingegen bereits Patienten ab zehn Jahren mit ein und weisen nach ersten Untersuchungen insgesamt eine gute Spezifität und Sensitivität auf (Sedani et al. 2012; Hummel et al. 2013; Kornek et al. 2012). Allerdings wird bei den McDonald-Kriterien von 2010 nicht speziell zur Abgrenzung zur ADEM Stellung genommen.

Die frühe Diagnose ist insbesondere wichtig, da etwa 3–10 % aller MS-Patienten einen Krankheitsbeginn vor dem 18. Lebensjahr haben (Boiko et al. 2002, Simone et al. 2002, Ghezzi et al. 1997; Waldman et al. 2014). Beobachtungsstudien zeigen, dass mehr als 97 % der Diagnosen initial einer RRMS entsprachen und nur sehr selten eine PPMS diagnostiziert wurde (Reinhardt et al. 2014). 50–70 % der Kinder präsentierten sich mit multifokalem Defizit, wobei jüngere Kinder eher multifokale Defizite und schwerere Symptome zeigen als ältere (Huppke et al. 2014). Von den Kindern mit einem monofokalen Defizit hatten 10–22 % eine Retrobulbärneuritis, 30 % Paresen, 15–30 % Sensibilitätsstö-

rungen, 5–15 % eine Ataxie und 25 % Hirnstammsymptome (Banwell et al. 2007). Es bleibt derzeit unklar, ob dieser augenfällige Unterschied in der klinischen Manifestation gegenüber der MS im Erwachsenenalter Ausdruck einer altersabhängigen Immunogenität verschiedener Myelinproteine oder Ausdruck einer veränderten Immunreakтивität des Immunsystems ist, oder ob er auf anderen altersassoziierten Faktoren basiert.

Die Schubfrequenz zeigt sich in den vorliegenden Untersuchungen äußerst variabel, in großen retrospektiven Untersuchungen liegt sie zwischen 0,38 bis 1,0 pro Jahr (Deryck et al. 2006, Gusev et al. 2002), dabei scheint sie in der Gesamtrendenz und insbesondere im ersten Jahr höher zu liegen als bei erwachsenen Patienten (Gorman et al. 2009). Die Krankheitsprogression der langfristigen körperlichen Behinderung wurde nur in kleineren Fallstudien untersucht. Im Vergleich zu ähnlichen Analysen bei Kohorten mit Erwachsenen-MS zeigte sich, dass Patienten mit kindlicher MS etwa zehn Jahre länger benötigten, um einen ähnlichen Grad klinischer Behinderung zu erreichen, dann aber im Schnitt zehn Jahre jünger waren als die erwachsenen MS-Patienten mit gleicher Behinderung (Renoux et al. 2007; Huppke et al. 2014). Der klinische Verlauf der MS im Kindesalter zeigt somit deutliche Parallelen zu der MS im Erwachsenenalter. Die kognitiven Auswirkungen einer MS bei Kindern gewinnen zunehmend an Aufmerksamkeit. In drei Studien wiesen 30 % der insgesamt 300 untersuchten Patienten kognitive Defizite auf. In Langzeitstudien an einer allerdings geringeren Zahl von Patienten konnte ein kognitiver Abbau in 25 % der Fälle nach einem Jahr und in 75 % der Fälle nach zwei Jahren gezeigt werden (Till et al. 2013; Amato et al. 2010).

Die gegenwärtige Herausforderung bleibt die frühzeitige Diagnosestellung inklusive der Abgrenzung zur ADEM, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

1.3.2 Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen

Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind eine Gruppe von entzündlichen, immunvermittelten Erkrankungen des zentralen Nervensystems, bei denen es zu einer schubförmigen Demyelinisierung und axonalen Schädigung vor allem, aber nicht ausschließlich des N. opticus und des Rückenmarks kommt. Die Neuromyelitis optica (NMO; auch Devic-Syndrom, Morbus Devic) wird heutzutage als Subtyp zu diesem Erkrankungsspektrum gerechnet. Diese nach dem französischen Neurologen Eugène Devic benannte Erkrankung wurde Ende des 19. Jahrhunderts erstmals beschrieben (Devic 1894; Devic 1895; Albutt 1870; Erb 1880). Ätiologisch handelt es sich dabei am ehesten um eine Autoimmunerkrankung. Fortschritte in der Diagnostik und insbesondere der Nachweis von NMO-Antikörpern, die sich gegen Aquaporin-4 richten, haben dazu geführt, dass das Erkrankungsspektrum als gesonderte Entität und nicht mehr als Subform der MS angesehen wird. Weiterhin zeigen Studien, dass zur Therapie beider Krankheiten unterschiedliche Konzepte notwendig sind, sodass der differentialdiagnostischen Unterscheidung eine besondere Bedeutung zukommt.

Epidemiologie und Genetik

Genaue Daten zur Inzidenz und Prävalenz der NMO und der NMOSD waren lange Zeit aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht verfügbar. In Japan wurde eine geschätzte Prävalenz von 1,64/100.000 für die NMO und von 3,42 /100.000 für die NMOSD gefunden (Miyamoto et al. 2018), in den USA lag die Prävalenz bei 3,9/100.000 (Flanagan et al. 2016). Insgesamt ist die Prävalenz offenbar weltweit homogener als bei der MS, allerdings wurde wiederholt nachgewiesen, dass die Ethnie Unterschiede in der Prävalenz verursacht (Pandit et al. 2015; Mori et al. 2018).

In Martinique wurde die höchste Prävalenz mit 10/100.000 bei Karibik-Bewohnern afrikanischen Ursprungs gefunden. Die Prävalenz bei Kindern scheint noch geringer zu sein und neuere Studien weisen auf einen möglichen Einfluss der Geschlechtshormone auf den Verlauf der Erkrankung hin (Borisow et al. 2017). Untersuchungen, die auf unterschiedliche Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von der Ethnie hindeuten, müssen noch dahingehend evaluiert werden, ob sozioökonomische Faktoren eine Rolle spielen. Aktuelle Daten legen nahe, dass vor allem das Alter zu Erkrankungsbeginn und die rasche Einleitung einer Immuntherapie entscheidende prognostische Faktoren sind (Kim et al. 2018). Vor allem Frauen erkranken an der NMO. Das Verhältnis zu betroffenen Männern liegt zwischen 5:1 und 9:1 (MS 2:1) (Wingerchuk et al. 1999; Jarius und Wildemann 2007), bei den Aquaporin-4-AK-positiven Patienten liegt der Frauenanteil mit bis zu 23:1 noch höher. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt ca. 35–40 Jahre und ist damit höher als bei der Multiplen Sklerose (hier 28 Jahre) (Wingerchuk et al. 2006; Mealy et al. 2012), aber auch Kinder und ältere Menschen können erkranken (Jeffery und Buncic 1996).

In asiatischen Ländern, insbesondere Japan, wurde bereits seit langem eine optikospinale Form der MS (OSMS) beschrieben. Klinische Charakteristika (Erkrankungsalter) dieser Sonderform ähneln eher der NMO als der MS. Zusätzlich wurde bei ca. 58 % der japanischen Patienten mit einer OSMS Antikörper gegen Aquaporin-4 nachgewiesen, sodass zumindest bei vielen Patienten die Erkrankung identisch mit der NMO zu sein scheint (Weinshenker et al. 2006; Ochi and Fujihara 2016). In Fernostasien weist sie eine höhere Prävalenz als die typische MS auf (Kira 2003). Das MHC-Klasse-II-Allel DPB1*0501 wurde gehäuft bei japanischen Patienten mit OSMS und NMO nachgewiesen (Kira 2003; Yamasaki et al. 1999; Matsushita et al. 2009). Allerdings ist das Allel bei 60 % der japanischen Bevölkerung zu finden (Yamasaki et al. 1999).