

NEUROPÄDIATRIE – «THE OLD, THE NEW AND THE OLD MADE NEW»

Sandrine Cornaz Buros



Sandrine Cornaz Buros
MD-PhD

[https://doi.org/10.35190/
Paediatrica.d.2024.1.2](https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2024.1.2)

Die Neuropädiatrie hat in den letzten Jahren einen Wandel von einer mehrheitlich diagnostischen Disziplin zu einem Gebiet mit einer Vielzahl an therapeutischen Entwicklungen durchgemacht. Das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie und Molekularbiologie neurologischer Erkrankungen hat zur Einführung von neuen Therapien geführt, die direkt in den Pathomechanismus eingreifen. Die kommenden Jahre werden die weitere Etablierung bereits zugelassener und Einführung neuer, zielgerichteter Therapien wie Gentherapie, Enzymersatztherapie oder neue, anfallsunterdrückende Therapien bringen. Einzelne Erkrankungen, die noch vor zehn Jahren als Todesurteil galten, können nun, wenn sie genug früh erkannt werden, erfolgreich behandelt werden. Bei anderen Erkrankungen galt bisher ein «watch and wait»-Ansatz, der mit den neuen Therapiemöglichkeiten zum Teil revidiert werden muss. Auch der Beginn, die Wahl oder das Absetzen von anfallsunterdrückenden Medikamenten hat sich verändert, da das Verständnis der Pathophysiologie genetisch bedingter Epilepsien zu einer Personalisierung der Therapie geführt hat. Die Entwicklung der genetischen Diagnostik führt dazu, dass fast täglich neue Erkrankungen / Syndrome entdeckt werden, mit zunehmenden therapeutischen Implikationen, so dass inzwischen für viele Krankheitsbilder ein «Genetic First Approach» gilt.

In diesem Beitrag werden wichtige Entwicklungen der Neuropädiatrie vorgestellt, die für Kinderärzt:innen in der Praxis und Klinik relevant sind.

Spinale Muskelatrophie – «The old, the new and the latest»

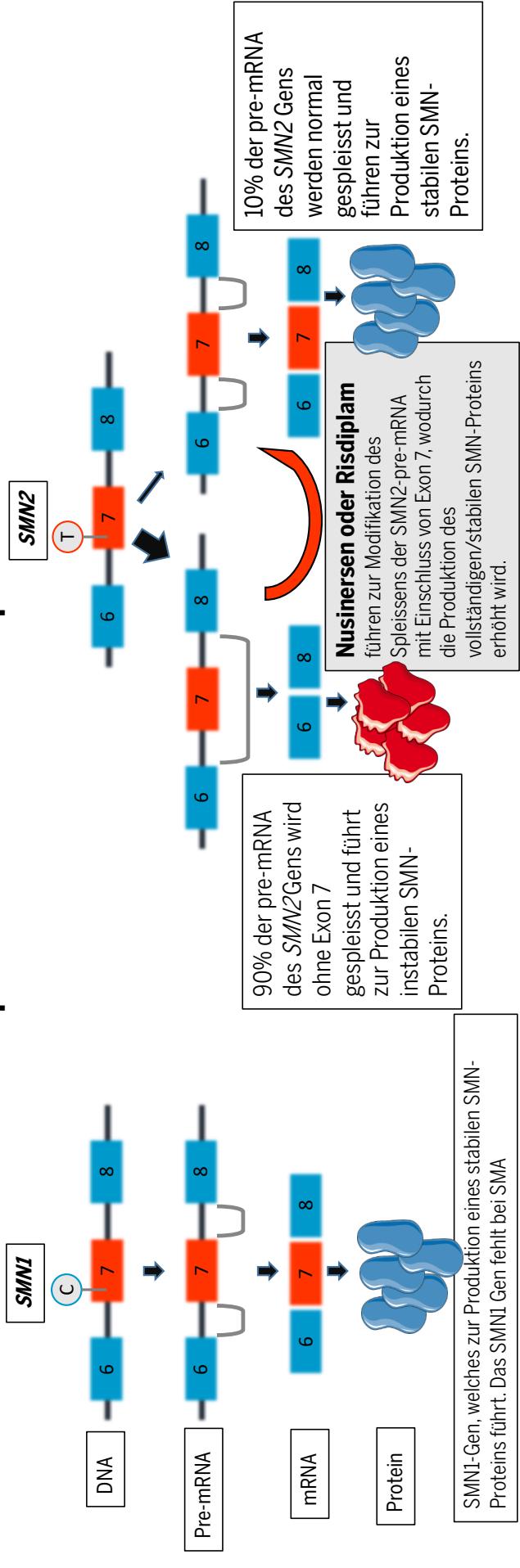
Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die durch eine homozygote Deletion von Exon 7 des SMN1-Gens (Survival-Motor-Neuron) verursacht wird. Dies führt zu einem Verlust von Alpha-Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks, welcher zu einer fortschreitenden Muskelschwäche mit Verlangsamung und Verlust der motorischen Fähigkeiten und Entwicklung bei erhaltener Kognition führt⁽¹⁾. Der Mensch besitzt eine nahezu identische Variante dieses Gens (SMN2) die jedoch aufgrund kleiner Veränderungen (u. a. Spleissvariantenbeeinflussung der Inklusion von Exon 7) nur zu einer sehr geringen Pro-

duktion des SMN-Proteins führt. Je nach Anzahl der Kopien des SMN2-Gens (1, 2, 3 und mehr Kopien) variiert das Alter der klinischen Präsentation und der Schweregrad der Erkrankung⁽¹⁾. Patient:innen mit nur wenigen SMN2 Kopien präsentieren sich vor dem sechsten Lebensmonat mit ausgeprägter Muskelschwäche bei sehr wachem Säugling, fehlenden Muskeigenreflexen und Verlangsamung beziehungsweise Verlust der motorischen Fähigkeiten (kein Erlernen des freien Sitzens, ca. 50 % der SMA-Patient:innen). Unbehandelt kommt es rasch zum Auftreten von bulbären Symptomen und einer respiratorischen Insuffizienz. Bis vor wenigen Jahren starben diese Kinder meist vor ihrem ersten Geburtstag. Sind jedoch mehr Kopien des SMN2 Gens vorhanden, werden die Kinder erst später symptomatisch: Teilweise erlernen sie das Sitzen, aber nicht das freie Gehen (ca. 30 %) oder sie erlernen das freie Gehen und verlieren erst später bestehende motorische Fähigkeiten (ca. 10 %)⁽¹⁾.

2017 wurde die erste Therapie der SMA in der Schweiz zugelassen (Nusinersen, Spinraza[®]), 2021 die erste Gentherapie (Onasemnogen abeparvovec, Zolgensma[®]) und die oral verfügbare Exon Skipping Therapie (Risdiplam, Evrysdi[®])^(2,3). Alle drei Therapien (siehe Abbildung 1) sind wirksam und führen zu einer Veränderung des Krankheitsbildes, aber in den allermeisten Fällen nicht zu einer Heilung. Grund dafür ist, dass es bei Beginn der Symptome bereits zu einem relevanten Verlust von Alpha-Motoneuronen gekommen ist⁽²⁻⁵⁾. Dies wurde durch eine Studie mit prä-symptomatischen Patienten belegt, die eine signifikante Verbesserung der motorischen Entwicklung zeigten, wenn die Therapie vor dem Auftreten von Symptomen begonnen wurde⁽⁶⁾. In vielen Ländern führte dieser Umstand bereits 2020 bis 2021 zur Aufnahme der SMA ins Neugeborenen-Screening⁽⁷⁾, in der Schweiz wird die SMA im März 2024 in das Neugeborenen-Screening aufgenommen. In diesem Screening werden knapp 5 % der Fälle, die auf Punktmutationen zurückzuführen sind, nicht detektiert. Bei klinischem Verdacht ist daher weiterhin eine rasche Zuweisung zur Abklärung erforderlich. Nach der Einführung des Neugeborenen-Screenings wird die grosse Herausforderung nun darin bestehen, die Familien der Neugeborenen so schnell wie möglich aufzuklären und die

Korrespondenz:
Sandrine.cornazburos@
insel.ch

Spleissmodifizierende Therapien



Gentherapie

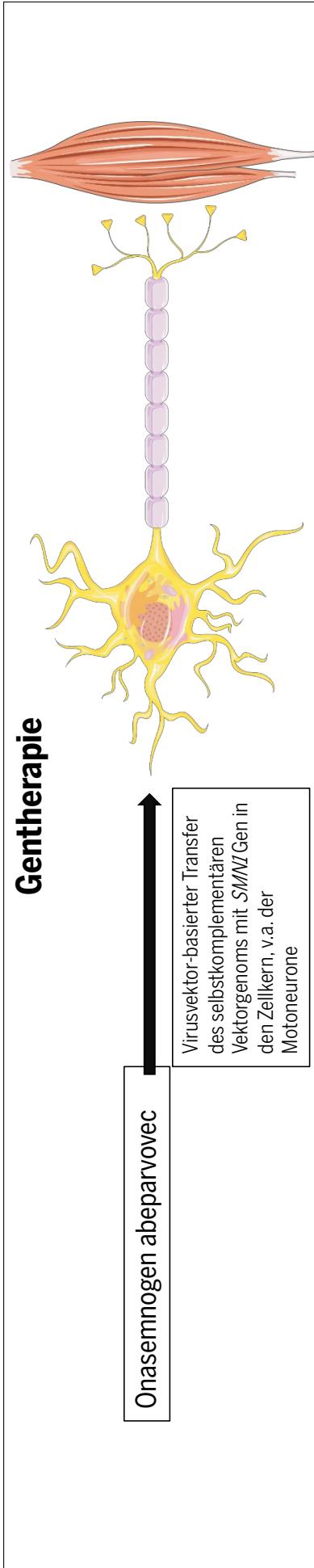


Abbildung 1.

Das SMN-Protein wird von zwei paralogen Genen auf dem Chromosom 5q - *SMN1* und *SMN2* - gebildet. Das *SMN1*-Gen besteht aus neun Exons und produziert den größten Teil des vollständigen und funktionellen SMN-Proteins. Das *SMN2*-Gen, das sich nur in wenigen Nukleotiden von *SMN1* unterscheidet und in unterschiedlichen Kopienzahlen (1 bis >4) vorliegt, führt zu 90% zu einer verkürzten, nicht funktionellen Form des SMN-Proteins (*SMN1A7*) und nur zu 10% zum normalen SMN-Protein. Risdiplam und Nusinersen sind Spleiss-modifizierende Therapien, die den Einschluss von Exon 7 beim Spleissen des *SMN2*-Gens verbessern und so die Produktion des vollständigen und funktionellen SMA-Proteins erhöhen. Onasemnogen ist eine gen-Additions-Therapie, bei der eine Kopie des *SMN1*-Gens über einen viralen Vektor vor allem in die Zellkerne der Alpha-Motoneuronen eingebracht wird^{2,8,25}.

The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license.

Kostengutsprachen einzuholen, um die Kinder rasch möglichst zu behandeln – die Erfahrungen aus Ländern, welche die SMA bereits im Neugeborenen-Screening erfasst haben zeigen, dass jeder Tag bis zum Therapiebeginn zählt⁽⁷⁾.

Neurofibromatose Typ 1 – «The old made new and the new»

Die Neurofibromatose, eine der häufigsten genetischen Erkrankungen, wurde erstmals 1881 von Friedrich Daniel von Recklinghausen beschrieben. Es handelt sich dabei um ein Tumorprädispositionssyndrom mit Multisystembeteiligung von Haut, Gehirn, peripheren Nerven, Nieren, Knochen u.a.m., die durch eine heterozygote (autosomal-dominante) Mutation im NF1-Gen verursacht wird. Dabei kommt es zu einer Inaktivierung des Tumorsuppressor-Genes NF1, was zu einer anomalen RAS-Aktivierung und dadurch einer abnormalen Regulation des Zellwachstums führt⁽⁹⁾. Die Inzidenz beträgt circa 1:3000 bis 1:2500, wobei etwa 50 % der Fälle familiär vererbt und 50 % durch Neumutationen verursacht werden. Im Jahr 2021 wurden überarbeitete Diagnose-Kriterien für die Neurofibromatose Typ I ver-

öffentlicht⁽⁹⁾. Neu ist insbesondere, dass die Genetik als Diagnose-Kriterium aufgenommen wurde; somit gilt das Vorliegen einer pathogenen Variante im NF1-Gen als Hauptdiagnose-Kriterium (siehe Abbildung 2).

Das typische Erscheinungsbild im Säuglings- und Kleinkindesalter ist charakterisiert durch muskuläre Hypotonie und langsame motorische Entwicklung, relative Makrozephalie und Café-au-lait Flecken. Bis zu 60 % der Kinder zeigen im Verlauf Konzentrations- und Schulschwierigkeiten⁽¹⁰⁾.

Deutlich seltener treten Tumoren des zentralen Nervensystems und der Sehbahnen, plexiforme Neurofibrome, Knochenanomalien (Verbiegung der langen Röhrenknochen und Skoliose) oder Vaskulopathien (z. B. Moyamoya-Syndrom) auf⁽¹¹⁾. Weiterhin können gutartige Tumoren der Haut (kutane Neurofibrome) sowie plexiforme Neurofibrome auftreten. Plexiforme Neurofibrome sind angeborene, gutartige aber manchmal schnell wachsende und lokal infiltrierende Tumoren, die sich entlang peripherer Nerven entwickeln und zu einer erheblichen Morbidität und

Die Diagnosekriterien für NF1 sind erfüllt, wenn mindestens zwei der folgenden Punkte vorliegen:

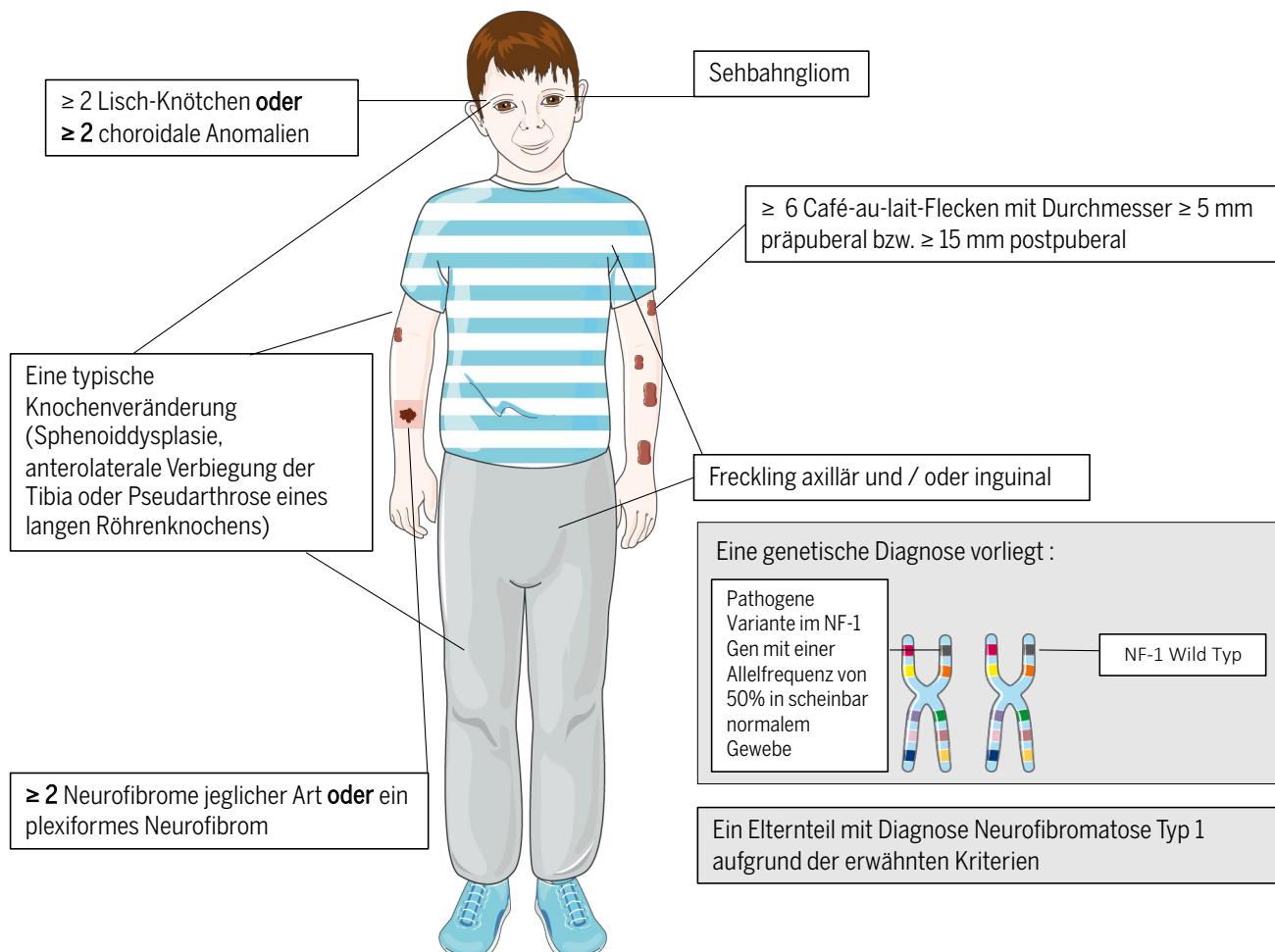


Abbildung 2. Überarbeitete Diagnostische Kriterien für NF-1⁽⁹⁾

Fortbildung

Einschränkung der Lebensqualität führen können. Aufgrund ihrer lokalen Infiltration sind sie chirurgisch oft nicht vollständig entfernbar^(9,11). Sie unterscheiden sich von den kutanen Neurofibromen dadurch, dass sie oft wesentlich grösser sind, schnell wachsen, nicht im kutanen / subkutanen Gewebe liegen und teilweise flächenhaft ausgebreitet sein können. Nicht selten ist die Haut in diesem Bereich verdickt, dunkler und kann behaart sein. Diese Tumoren sind zudem häufig druckdolent^(9,11).

Seit Juli 2023 ist in der Schweiz eine neue Therapie zur Behandlung des inoperablen plexiformen Neurofibroms befristet zugelassen. Diese Therapie (Selumetinib®) wirkt molekularbiologisch als MEK-Pathway-Inhibitor. In der Phase II Studie, führte diese Therapie bei Patient:innen mit inoperablen plexiformen Neurofibromen zu einer globalen Reduktion des Tumorvolumens sowie zu einer Reduktion der zusätzlichen Symptome (u. a. lokale Schmerzen)⁽¹²⁾. Somit sollen Patient:innen mit Verdachtsdiagnose NF1 oder Verdacht auf ein plexiformes Neurofibrom an ein spezialisiertes Zentrum (je nach Wohnort Neuropädiatrie, Onkologie oder Dermatologie) zugewiesen werden.

Kindliche Migräne – «The old and the new»

Migräne bei Kindern ist eine der Hauptursachen für wiederholte Schulabsenzen und betrifft circa 10 % der Kinder im Schulalter⁽¹³⁾. Im Erwachsenenalter sind 30 % der Frauen und 19 % der Männer von Migräne betroffen⁽¹³⁾. Die meisten Patient:innen entwickeln die ersten Migränesymptome in der ersten oder zweiten Lebensdekade, was dies zu einer pädiatrischen Erkrankung macht. Die Familienanamnese ist häufig positiv. Das klinische Erscheinungsbild der Migräne ist sehr vielfältig und manche Migräne-Episoden sind schwierig von anderen akuten, schweren neurologischen Erkrankungen zu differenzieren. Eine seltene Form der Migräne, die familiär-hemiplegische Migräne wird monogen autosomal dominant vererbt⁽¹⁴⁾. Die Migräne kann in zwei Subtypen, mit oder ohne Aura, eingeteilt werden. Zusätzlich kann sie je nach Häufigkeit der Attacken in episodisch oder chronisch unterteilt werden. Die diagnostischen Kriterien der Migräne sind in *Tabelle 1* dargestellt, weitere Details finden sich in der ICHD-3 (International headache society classification)^(15,16).

Die Therapie der Migräne beruht im Wesentlichen auf zwei Säulen: Das erste Ziel ist die möglichst gute Kontrolle der Migräneattacken. Diesbezüglich besteht bei Kindern und Teenagern aktuell weiterhin die Empfehlung der raschen Einnahme von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (siehe *Tabelle 2*). Ab 12 Jahren können bei schweren Migräneattacken auch Triptane intranasal verabreicht werden; diese sind jedoch während der Aura kontraindiziert. Meist ist mit dieser Therapie auch die Übelkeit gut zu kontrollieren. Sollten jedoch Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen, kann gegebenenfalls zusätzlich Ondansetron verabreicht werden⁽¹⁶⁾. Die zweite Säule der Migränebehandlung ist die Basistherapie mit dem Ziel die Häufigkeit der Migräneattacken zu reduzie-

ren. Die Basistherapie besteht zum einen aus nicht-medikamentösen Massnahmen: Gute Aufklärung der Patient:innen und Eltern sowie Beratung (z. B. Verständnis von auslösenden Faktoren: Führen eines Kopfschmerztagebuchs. LifestyleMassnahmen: regelmässiges Trinken von mindestens zwei Liter pro Tag und gegebenenfalls regelmässige körperliche Aktivität. Therapien: Entspannungsverfahren nach Jacobson, allenfalls Physiotherapie, Yogaübungen und je nach Situation psychologische / soziale Unterstützung). Zusätzlich können auch TENS-Geräte eingesetzt werden. Sind die nicht-medikamentösen Massnahmen nicht ausreichend, kann zusätzlich eine medikamentöse Basistherapie erfolgen. In erster Linie kann Magnesium in einer Dosierung von 5–20 mmol/d je nach Verträglichkeit eingesetzt werden. Bei weiterhin häufigen Episoden können Flunarizin (5–10 mg abends, CAVE Kontraindikation u. a. bei depressiver Verstimmung / Depression, hoher BMI) oder Propranolol 1–2 mg/kg Körpergewicht pro Tag (CAVE Kontraindikation u. a. Asthma bronchiale, arterielle Hypotonie) eingesetzt werden^(13,16).

Das Verständnis der Pathophysiologie der Migräneattacken hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Zusammenfassend handelt es sich um eine abnorme Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems, wobei das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) eine zentrale Rolle spielt⁽¹⁷⁾. Basierend auf diesen neuen Kenntnissen wurden zielgerichtete Therapien entwickelt, von denen einzelne bereits bei erwachsenen Patienten zugelassen sind und eine sehr gute Wirksamkeit zeigen⁽¹⁷⁾. Derzeit werden unter anderem Anti-CGRP-Antikörper und CGRP-Inhibitoren auch bei Kindern in klinischen Studien untersucht. Darauf basierend ist anzunehmen, dass in den nächsten Jahren auch bei Kindern neue Therapieoptionen zur Verfügung stehen werden⁽¹⁸⁾.

Epilepsie – «The old made new»

Epilepsie oder ein erster epileptischer Anfall ist einer der wichtigsten Zuweisungsgründe in der Neuropädiatrie⁽¹⁹⁾. Die Klassifikation der Anfallsformen und Epilepsien wurde 2017 überarbeitet und 2022 wurden die Epilepsiesyndrome neu benannt (ILAE-Klassifikation)⁽²⁰⁾. Neu hinzugekommen sind die Ursachen der Epilepsie (u. a. genetisch, strukturell etc.). Die Unterscheidung zwischen fokalen und generalisierten Anfallsformen bleibt bestehen; hierbei ist vor allem der Anfallsbeginn von grosser Bedeutung. Sinn der neuen Klassifikation ist die Verbesserung der ätiologischen Klärung sowie die Subklassifizierung zur Verbesserung der therapeutischen Einstellung. Auch die klassischen Epilepsiesyndrome wurden neu klassifiziert und benannt, dies ebenfalls im Hinblick auf gemeinsame Ätiologie und gemeinsames therapeutisches Vorgehen⁽²¹⁾. Neu in der Epileptologie der letzten Jahre ist auch das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie genetisch bedingter Epilepsien⁽¹⁹⁾.

Bis vor circa zehn Jahren beruhte die Therapie der Epilepsien meist auf zwei Hauptsäulen: 1. anfallspezifische Therapie: fokal oder generalisiert und 2. nach Epilepsiesyndromen (z. B. Absencen-Epilep-

Merkmale	Spannungskopfschmerzen	Migräne
Häufigkeit	bis zu täglich	gelegentliche Anfälle
Dauer	30 Min. bis mehrere Tage	2 bis 72 Stunden
Intensität	leicht bis mittel	mittel bis schwer
Charakter	beidseits, drückend	meist einseitig, pulsierend (bei Kindern oft bifrontal oder holokran)
Übelkeit/Erbrechen	selten	häufig
Reizempfindlichkeit	gering	stark (Foto-Phonophobie),
Körperlicher Aktivität	keine Verstärkung, wirkt eher lindernd	verstärkt die Kopfschmerzen
Ablenkung von Schmerz	gut möglich	kaum möglich
Aura	keine	mit oder ohne Aura, teils sehr vielfältig insb. bei Kindern

Tabelle 1. Diagnostischen Kriterien für Spannungskopfschmerzen und Migräne bei Kindern und Jugendlichen⁽¹⁵⁾

Wirkstoff	Stellenwert	Dosierung	Intervall	Wirkmaximum
Ibuprofen	1. Wahl	10 mg/kg/Dosis, max. 600 mg/Dosis (max. Tagesdosis: 30 mg/kg/Tag, bis zu 2400 mg/Tag)	8 Std.	1–2 Std.
Paracetamol	Alternative zu Ibuprofen	15–20 mg/kg/Dosis, max. 1000 mg/Dosis (max. Tagesdosis: 4000 mg/Tag)	6 Std.	30–60 Min.
Metamizol	Alternative zu Ibuprofen	15 mg/kg/Dosis, max. 1000 mg/Dosis (max. Tagesdosis: 4000 mg/Tag)	6 Std.	30–60 Min.
Sumatriptan	Bei Migräne ab 12 Jahren, CAVE nicht während der Aura	10 mg/Dosis (<40 kg) 20 mg/Dosis (>40 kg)	Max. 1 Wiederholung nach 2 Stunden (max. 2x20 mg/Tag)	15 Min. (intranasal)

Tabelle 2. Akutmedikation bei Migräne im Kindesalter. Gegebenenfalls kann in gewissen Akutsituationen eine erhöhte Einzeldosis eingenommen werden, die 24-Stunden-Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden (angepasst nach⁽¹⁶⁾).

sie). Neu dazu wachsend ist aktuell die «Präzisionsmedizin». Unter anderem sind die Ionenkanalerkrankungen (Genmutationen verschiedener Ionenkanäle) derzeit sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag von grosser Bedeutung⁽¹⁹⁾; so zum Beispiel:

- Variante in einem Natriumkanal-kodierenden Gen: Je nach Art der Variante in SCN2A («loss of function» oder «gain of function») ist ein Natriumkanalblocker (Oxcarbazepin) indiziert oder kontraindiziert⁽²²⁾.
- Die früh- / kindliche Absence-Epilepsie wird in der Regel mit Ethosuximid oder Valproat behandelt. Liegt der Epilepsie ein Glukosetransporterdefekt

(Glut-1-Defekt, Variante in SLC2A1) zugrunde, ist jedoch die ketogene Diät die primäre Therapie⁽¹⁹⁾.

- Bei der Tuberösen Sklerose ist Everolimus (Blockade des mTOR Pathway, welcher bei dieser Erkrankung abnorm aktiviert ist) eine therapeutische Option⁽²³⁾.

Beim Verdacht auf ein schweres Epilepsiesyndrom oder eine epileptische Enzephalopathie, ohne klare Ätiologie in der Bildgebung, wird zunehmend eine Trio-Exom-Analyse eingesetzt (Untersuchung des Exoms des Patienten und der Eltern), um die anfallsunterdrückende Therapie ja nach zugrundeliegender Ätiologie anzupassen. Darüber hinaus werden in Zukunft Gen- oder RNA-Therapien erwartet⁽²⁴⁾.

Fortbildung

Ausblick

Die neuen Erkenntnisse und Entwicklungen in der Neuropädiatrie haben zu einem Paradigmenwechsel von primär diagnostisch und symptom-behandelnd zu zunehmend spezifischen und krankheitsmodifizierenden Therapien geführt. Dies macht die Arbeit sehr interessant und führt zur Notwendigkeit einer Subspezialisierung in Untergebiete. Weiterhin muss bei manchen Symptomkomplexen die Diagnostik der molekularbiologischen Ursache der Erkrankung rasch erfolgen, um verfügbare Therapieoptionen nicht zu verpassen.

Ein herzliches Dankeschön geht an Prof. Andrea Klein für ihren wissenschaftlichen Beitrag und die Durchsicht des Manuskripts, an PD Dr. med. Iciar Sanchez für ihren Beitrag über Channelopathien und Epilepsie, an Robin Münger für die Durchsicht des Manuskripts und den fruchtbaren Austausch und an Daniel Brechbühl für die Hilfe bei der Gestaltung der Grafiken.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

Autorin

Sandrine Cornaz Buros MD-PhD, Oberärztin, Neuropädiatrie, Inselspital, Universitätsspital Kinderklinik, Bern

Interessenkonflikt:

Sandrine Cornaz Buros MD-PhD ist Consultant für die Firma Alexion (AstraZeneca Rare disease)