

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Risikofaktoren, Diagnostik sowie Therapie  
bei Kindern und Jugendlichen  
mit Erkrankungen von ZNS und Muskel**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Kinder- und Jugendheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**vorgelegt von  
Dr. Astrid Blaschek  
2018**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	4
<b>Autoimmun entzündliche Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters</b> .....	5
<b>Einleitung</b> .....	5
<b>Definitionen</b> .....	5
Multiple Sklerose.....	5
Neuromyelitis-Optica-Spektrum Erkrankungen (NMOSD) .....	9
Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein Antikörper assoziiertes Erkrankungsspektrum [MOG-Ak- Spektrum].....	9
<b>Publikationen mit eigener Beteiligung</b> .....	10
<b>Zielsetzung</b> .....	12
<b>Ergebnisse</b> .....	13
<b>Risikofaktoren</b> .....	13
Traps/FMF .....	13
Publikation A.....	13
Publikation B.....	14
Zusammenfassung .....	17
Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Risikofaktoren für MS im Kindes- und Jugendalters .....	18
<b>Diagnostik Bildgebung MRT DTI</b> .....	19
Publikation C .....	20
Publikation D .....	22
Weitere Publikationen MRT Bildgebung .....	22
Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Diagnostik/ Bildgebung .....	24
<b>Diagnostik Serum-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-Ak)</b> .....	25
Ergebnisse.....	26
Zusammenfassung .....	28
Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Diagnostik/ MOG-AK.....	28
<b>Zusammenfassung/Ausblick</b> .....	30
<b>Kopfschmerzen</b> .....	32
<b>Einleitung</b> .....	32
<b>Definitionen</b> .....	32
<b>Publikationen mit eigener Beteiligung</b> .....	33
<b>Zielsetzung</b> .....	34
<b>Ergebnisse</b> .....	35
Publikation E.....	35

Publikation F .....	37
<b>Zusammenfassung</b> .....	40
<b>Publikationen mit eigener Beteiligung</b> .....	40
<b>Weitere eigene Publikationen</b> .....	42
<b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b> .....	42
<b>Literaturverzeichnis (Gesamtschrift)</b> .....	44
<b>Literaturverzeichnis Dr. Astrid Blaschek</b> .....	48
<b>Danksagung</b> .....	58

## **Vorwort**

Das vorliegende kumulative Habilitationsvorhaben stellt Untersuchungen zu Risikofaktoren, Diagnostik sowie Therapie bei neuropädiatrischen Erkrankungen von ZNS und Muskel dar. Im Wesentlichen handelt es sich um seltene Erkrankungen, deren systematische Erforschung mit aussagekräftigen Fallzahlen in einer kooperativen-multizentrischen Herangehensweise erfolgte.

Den Schwerpunkt der Arbeiten stellen Kinder und Jugendliche mit einer autoimmun entzündlichen Erkrankung des ZNS - Multiple Sklerose und Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein Antikörper assoziiertes Erkrankungsspektrum [MOG-AK-Spektrum] - dar. Arbeiten zu muskulären Aspekten bei der Kopfschmerzentstehung, sowie zur Therapie und Diagnostik sehr seltener Muskelerkrankungen ergänzen das kumulative Habilitationsvorhaben.

# Autoimmun entzündliche Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters

## Einleitung

Die Gruppe der erworbenen demyelinisierenden Syndrome umfasst neben der Multiplen Sklerose (MS) u.a. die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die isolierte Optikusneuritis (ON) sowie Neuromyelitis-Optica-Spektrum Erkrankungen (NMOSD).

## Definitionen

### Multiple Sklerose

Die pädiatrische MS ist eine der wichtigsten erworbenen neurologischen Erkrankungen des Kindesalters. Aktuelle epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass 3-5 % aller MS-Erkrankten Symptome bereits vor dem 17. Lebensjahr entwickeln. Vor dem 10. Lebensjahr liegt die Inzidenz um 0,09/100000 und steigt während Adoleszenz auf 2,64/100000 an (Reinhardt, Weiss, Rosenbauer, Gartner, & von Kries, 2014).

#### *Klinik*

Die MS im Kindes- und Jugendalter ist der der Erwachsenenenerkrankung grundsätzlich vergleichbar. Es bestehen allerdings Unterschiede in Bezug auf die klinische Symptomatik, den Verlauf und die Therapie. Im Gegensatz zu Erwachsenen haben pädiatrische MS Patienten mehr demyelinisierende Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate. Der Behinderungsgrad steigt jedoch in den ersten Jahren langsamer an, da es häufiger als im Erwachsenenalter zu einer vollständigen Rückbildung der Schubsymptomatik kommt. Nach einer Untersuchung von Renoux et al. dauert es in der Regel 20 Jahre bis eine das Alltagsleben einschränkende Behinderung (Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 4) (Kurtzke, 1983) eintritt. Aufgrund der frühen Manifestation sind die Patienten im Durchschnitt dann aber erst 34 Jahre alt (Renoux et al., 2007).

Am häufigsten ist der primär schubförmige Verlauf, der gekennzeichnet ist durch akute Schübe mit neurologischer Verschlechterung, einer Remission nach einem Schub und progressionsfreien Intervallen zwischen den Schüben. Diese Form findet sich mit 95-98 % aller Fälle im Kindes- und Jugendalter deutlich häufiger als bei Erwachsenen (80 % der Erkrankten). Die mittlere Schubrate beträgt bei der pädiatrischen MS 1,9 im ersten Jahr nach Manifestation, 0,7 im zweiten Jahr und 0,4 im dritten Jahr (Stark, Huppke, & Gartner, 2008) und liegt damit fast doppelt so hoch wie bei Erwachsenen. Primär chronisch progredient verlaufende Erkrankungen stellen im pädiatrischen Kollektiv seltene Ausnahmen dar und sollten immer zum Anlass genommen werden die Diagnose zu überprüfen.

#### *Ätiologie/ Pathogenese*

Trotz Kenntnis verschiedener genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren sind sowohl Ätiologie als auch Pathogenese zum jetzigen Zeitpunkt über alle Altersklassen nur unvollständig verstanden. Angesichts des kürzeren Zeitraumes, den die Einflussgrößen bei früh manifester Erkrankung haben, wurde postuliert, dass die möglichen Faktoren klarer im Kindes- und Jugendalter zu erkennen sein könnten. Aus Metaanalysen der MS im Erwachsenenalter weiß man, dass umweltbedingte Faktoren nur bis in die mittleren

Teenagerjahre einen Einfluss besitzen (Belbasis, Bellou, Evangelou, Ioannidis, & Tzoulaki, 2015).

### *Genetische Faktoren*

In einer großen epidemiologischen Untersuchung mit 2156 MS-Patienten und deren Familien konnte gezeigt werden, dass ein Beginn der MS vor dem 20. Lebensjahres beim Indexpatienten insbesondere bei einem weiblichen mit bis zu 5-fach erhöhtem Risiko für Familienmitglieder einhergeht ebenfalls an einer MS zu erkranken (Sadovnick, Yee, Ebers, & Risch, 1998).

Mehrere pädiatrische Studien haben weiterhin gezeigt, dass das Vorhandensein des HLA Allel DRB1\*1501, wie bei Erwachsenen, den größten singulären Risikofaktor darstellt, an einer MS zu erkranken (Banwell et al., 2011; van Pelt et al., 2013).

Die Untersuchung weiterer bekannter Risiko Loci für adulte MS (n=57) bei pädiatrischen MS Patienten zeigte eine deutliche höhere Prävalenz von Risikofaktoren bei kindlicher MS im Vergleich zu Kontrollen oder CIS Patienten (van Pelt et al., 2013). Die meisten identifizierten nicht-HLA assoziierten Risikogene fanden sich im Bereich des Immunsystems, wo sie an der Interaktion zwischen Immunsystem und endo-/ exogenen infektiösen Erregern beteiligt sind.

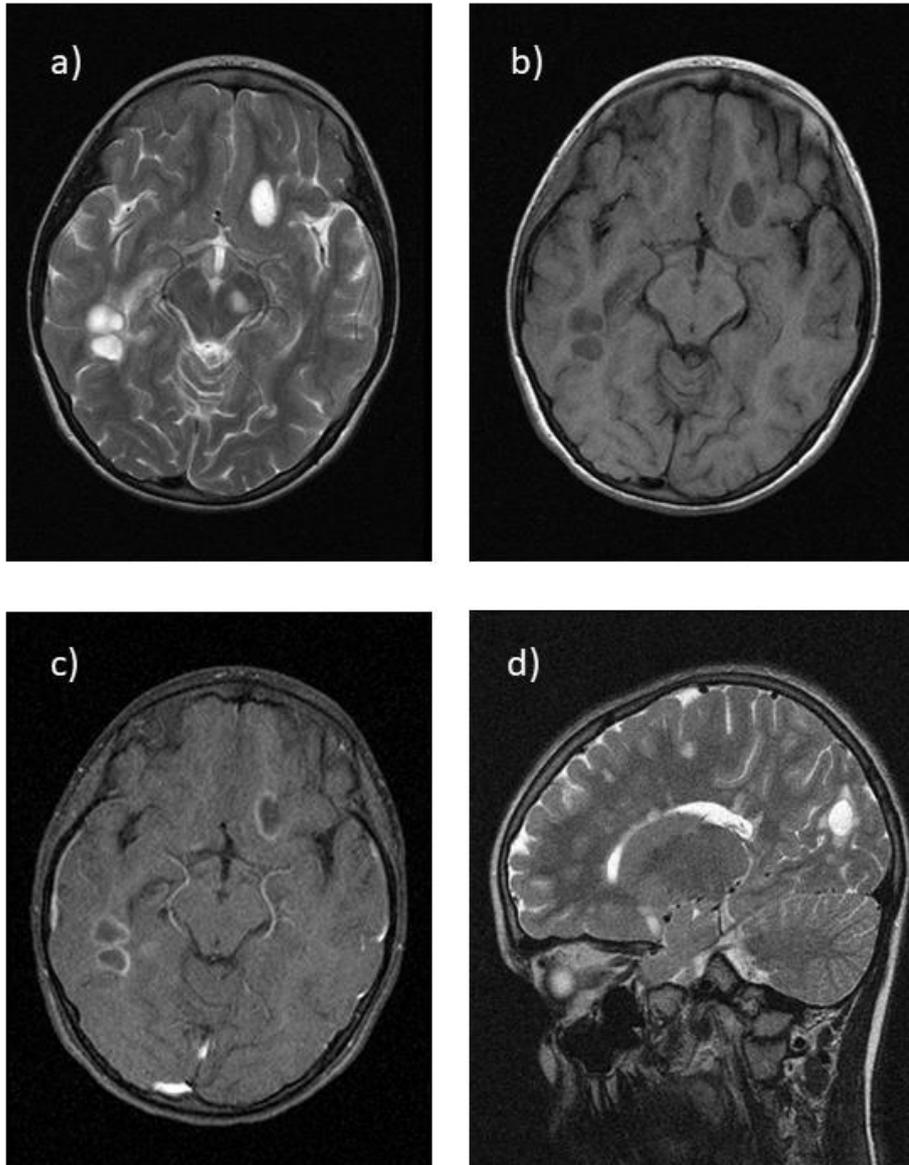
### *Umweltfaktoren*

Der Einfluss viraler Infektionen in der Kindheit auf die Entstehung der MS ist seit Jahrzehnten Gegenstand intensivster Forschung. Die komplexe Interaktion mit genetischen Faktoren erschwert die Interpretation der Befunde. Eindeutig konnte die Seropositivität für EBV (Nachweis von EBV nuklear Antigen-1) mit einem erhöhten Risiko, u.a. in der Untersuchung von Waubant et al. mit einer OR von 3.78 (p= 0,004; adjustiert für Alter, Geschlecht, Ethnizität und HLADR b1\*1501 /1503 Status) für MS assoziiert werden (Waubant et al., 2011). Für die Exposition mit Zigarettenrauch konnte in einer Fall-Kontroll Studie mit knapp 200 erkrankten Kindern und über 1000 Kontrollen ein Dosis-Response Effekt gezeigt werden [Relatives Risiko 2,12 ( 1,42-3,15)] welcher als deutlicher Hinweis für einen möglichen kausalen Zusammenhang angesehen wird (Mikaeloff, Caridade, Tardieu, Suissa, & group, 2007). Der Einfluss von Vitamin D auf das Auftreten und die Beeinflussung des Verlaufes einer kindlichen MS wird in den letzten Jahren intensiv untersucht (Blaschek A, 2011). Die Bestimmung des 25-OH Vitamin D Spiegel zum Zeitpunkt eines ersten demyelinisierenden Ereignisses zeigte in einer prospektiven kanadischen Studie eine inverse Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit später eine MS zu entwickeln. In dieser Studie fehlten allerdings gematchte Kontrollen (Banwell et al., 2011).

### *Diagnostik*

Die frühzeitige Diagnose gemäß den internationalen Diagnosekriterien ermöglicht den zeitigen Beginn einer verlaufsmodifizierenden Therapie. Wie im Erwachsenenalter weist die MS auch im Kindes- und Jugendalter eine große subklinische Aktivität auf, daher wird neben der Anamnese (u.a. Suche nach Hinweisen für bereits früher stattgehabte neurologische Ereignisse mit Schubcharakter) ergänzende Diagnostik benötigt. Als Schub wird ein neurologisches Symptom bezeichnet, welches mindestens 24 Stunden angehalten hat, einen Abstand von mindestens 30 Tagen zum vorangegangenen Schub hat und nicht anderweitig erklärbar ist (z.B. durch Fieber oder große Hitze). Ziel der diagnostischen Abklärung ist der klinische oder paraklinische Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination bei Ausschluss anderer Ursachen.

Die MRT Darstellung der gesamten Neuroachse ist zur umgehenden Sicherung der Diagnose essentiell.



**Abbildung 1:** Jugendliche Patientin mit einer hoch aktiven Verlaufsform.

- a) T2 Aufnahme
- b) T1 ohne Kontrastmittel
- c) T1 nach Kontrastmittelgabe mit ringförmigem Enhancement
- d) sagittal T2 mit typischer Lokalisation u.a. radial vom Balken ausgehenden Läsionen

Abbildung entnommen der Publikation: **Blaschek A, et al. (2017) Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Complex, chronic and differentiated. Nervenarzt 88:13777-84**

Die Diagnosestellung erfolgt aktuell im Kindesalter gemäß den 2010 revidierten McDonald Kriterien (Polman et al., 2011). Da es keine einzelnen klinischen oder paraklinischen Befunde gibt, anhand derer sich eine MS ohne Zweifel diagnostizieren lässt, stellt die Tabelle 1 mögliche Befundkombinationen dar. Erst wenn sämtliche Diagnosekriterien für eine MS erfüllt sind und sich die Symptome nicht anderwärtig erklären lassen, kann die MS-Diagnose

gestellt werden. Liquor- und serologische Analysen grenzen die MS gegen mögliche Differenzialdiagnosen ab.

**Tabelle 1:** McDonald Kriterien (Polman et al., 2011) Revision von 2010

<b>Klinische Episoden (Schübe)</b>	<b>Läsionen (objektiver klinischer Nachweis)</b>	<b>Weiterführende Anforderungen zur Diagnose</b>
≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 2 oder</li> <li>- 1 plus eine anamnetisch gesicherte vorangegangene Episode</li> </ul>	Keine
≥ 2	1	Nachweis räumlicher Dissemination mittels MRT durch <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 1 T2-Läsionen in mindestens zwei der MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abwarten eines neuen Schubs mit Läsion an anderer Stelle des ZNS</li> </ul>
1	≥ 2	Nachweis zeitlicher Dissemination mittels MRT durch <ul style="list-style-type: none"> <li>- gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer gadoliniumaufnehmender und nicht aufnehmender Läsionen</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- zeitunabhängiger Nachweis mindestens einer neuen T2- und/oder gadoliniumaufnehmenden Läsion(en) im Folge-MRT</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abwarten eines neuen Schubs</li> </ul>
1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis räumlicher und zeitlicher Dissemination mittels MRT erforderlich</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abwarten eines neuen Schubs</li> </ul>

## **Pädiatrische ADEM**

Vor allem bei jüngeren Kindern ist die ADEM eine wichtige Differentialdiagnose. Gemäß den Diagnosekriterien der International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) müssen folgende Kriterien in Gänze erfüllt sein (Krupp et al., 2013):

- polyfokale Klinik
- Enzephalopathie variabler Ausprägung (reichend von Unruhe, Lethargie, und Verhaltensauffälligkeiten bis zu Stupor)
- Zerebrales MRT mit typischerweise schlecht abgegrenzten, größeren (>1-2 cm) Läsionen; T1 Hypodensitäten sind eine Rarität; das tiefe Marklager kann betroffen sein

Typisch ist die Fluktuation der klinischen und radiologischen Symptomatik in den ersten Wochen bis zu drei Monaten. Im Serum dieser Kinder lassen sich oft hochtitrige Antikörper gegen das Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG) im Serum finden. Persistierende Antikörper gehen mit einem Risiko weiterer Attacken einher insbesondere bei der ON.

## **Neuromyelitis-Optica-Spektrum Erkrankungen (NMOSD)**

Die NMOSD hat wie im Erwachsenenalter die oftmals schwere Optikusneuritis (teils beidseitig) und/oder eine langstreckige transverse Myelitis als klinische Leitsymptome. Der Nachweis von Aquaporin 4 Antikörpern ist in der Kindheit deutlich seltener anzutreffen. Dem hingegen werden bei einem Teil der Kinder Antikörper gegen MOG gefunden. Der langstreckige Befall des Rückenmarkes ist weniger spezifisch für die NMOSD als im Erwachsenenalter und kann auch bei der ADEM oder kindlicher MS gesehen werden (Lechner et al., 2016; Lechner et al., 2014; Rostasy et al., 2013).

## **Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein Antikörper assoziiertes Erkrankungsspektrum [MOG-Ak- Spektrum]**

Mehrere Studien haben die klinische und prognostische Relevanz von Serum-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-Ak) angesprochen. MOG-Ak können bei verschiedenen erworbenen demyelinisierenden Erkrankungen (u.a. ADEM, NMOSD, ON) gefunden werden (Bauman et al., 2014; Baumann et al., 2015; Lechner et al., 2014). Im Gegensatz dazu ist das Vorhandensein von MOG-Ak bei Kindern mit MS selten (Hennes et al., 2017; Spadaro et al., 2016). Hochtitrige, transiente Serum-MOG-Ak werden vorwiegend bei jungen Kindern mit ADEM gefunden. Kinder mit hohem und anhaltendem MOG-Ak sind gefährdet, weitere Manifestationen, insbesondere Episoden von ON, zu entwickeln.

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass MOG-Ak-Erkrankungen im Vergleich zu anderen wiederkehrenden demyelinisierenden Erkrankungen einschließlich MS oder NMOSD mit Aquaporin-4-Antikörpern ein gutartigeres Ergebnis haben. Jüngste Befunde von erwachsenen Kohorten deuten jedoch darauf hin, dass Patienten mit MOG-Ak im Laufe der Zeit auch relevante neurologische Defizite entwickeln können, was auf die Notwendigkeit einer immunmodulatorischen Behandlung insbesondere bei Rezidiven hindeutet (Jarius et al., 2016).

## Publikationen mit eigener Beteiligung

### Originalarbeiten

- 1) Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard K, Karenfort M, Leiz S, Pohl D, Venkateswaran S, Pritsch M, Koch, J., Schimmel, M., Hausler, M., Klein, A., **Blaschek, A**, et al. (2016) Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87: 897-905.
- 2) Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, **Blaschek A**, et al. (2013) Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19: 1052-1059.
- 3) Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, Karenfort M, Selch C, Häusler M, Eisenkolbl A, Selch, C, Hausler, M, Eisenkolbl, A, Salandin, M, Gruber-Sedlmayr, U, **Blaschek, A**, et al. (2015) Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86: 265-272
- 4) Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, **Blaschek A**, et al. (2017) Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 89: 900-908
- 5) Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, Metz I, **Blaschek A**, et al. (2016) Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3: e257.
- 6) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, **International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group** (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: 1261-1267
- 7) 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: 1768-1774
- 8) Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, Hellwig K, Pitarokoili K, Storm van's Gravesande K, Karenfort M, **Blaschek, A.**, Meyer, A., Seidl, R., Debelic, D., Vass, K., Prayer, D., Kristoferitsch, W., Bayas, A. (2013) Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA neurology* 70: 469-475
- 9) Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath, P., Schimmel, M., Wenner, K., Hausler, M., Lutz, S., Karenfort, M., **Blaschek, A.**, Smitka, M., Karch, S., Piepkorn, M., Rostasy, K., Lucke, T., Weber, P., Trollmann, R., Klepper, J., Haussler, M., Hofmann, R., Weissert, R., Merckenschlager, A., Buttman, M., for, Grace-Ms (2015) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol* 77: 1076-1082
- 10) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, Yeh EA, Bykova O, Wassmer E, Tardieu M, **International Pediatric MS Study Group** et al. (2012) Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 18: 116-127.

### **Übersichtsarbeiten**

- 1) **Blaschek A**, Storm van's Gravesande K, Heinen F, Pritsch M, Mall V, Calabrese P (2012) Neuropsychological aspects of childhood multiple sclerosis: an overview. *Neuropediatrics* 43: 176-183.
- 2) **Blaschek A**, Heinen F, Mueller-Felber W (2014) Pädiatrische Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde* 33: 138-141
- 3) **Blaschek A**, Huppke P, Kumpfel T, Muller-Felber W, Rostasy K (2017) Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Complex, chronic and differentiated. *Nervenarzt* 88:13777-84
- 4) **Blaschek A**, Muller-Felber W Heinen F, Huppke P (2017) S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. *Bayrisches Ärzteblatt*: 200-205

### **Zitierfähige Abstracts**

- 1) **Blaschek A**, et al. Vitamin D Spiegel bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler Sklerose. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S22 P 58
- 2) Nagl A, Lütjen S, Zotter S, **Blaschek A**, Korenke C, Holthausen H, Rostasy K Clinical Long term follow-up of children with a severe acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Neuropediatrics*, 2009; 40, V19
- 3) Lechner C, Baumann M, Schanda K, **Blaschek A**, Lücke T, Klein A, et al. MOG- and AQP-4-IgG Antibodies in Children with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and NMO-Related Symptoms. *Neuropediatrics*. 2014;45(S 01):fp049.
- 4) Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Karenfort M., Koch, J., Selch, C., Häusler, M., Kraus, V., Mader, S., Salandin, M., Gruber-Sedlmeyer, U., Piepkorn, M., **Blaschek, A.**, Eisenköbl, A, Leiz, S., Finsterwalder, J., Berger, T., Reindl, M., Rostasy, K. Klinische und neuroradiologische Merkmale von Kindern mit MOG-positiver und MOG-negativer ADEM. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP048

### **AWMF S1-Leitlinie**

- 1) Huppke P. GJ, **Blaschek A.** , Brück W. , Gold R., Karenfort M., Lücke T., Rostasy K., (2016) S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, AWMF Register 022/014

### **Buchkapitel**

- 1) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Multiple Sklerose / ADEM in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag , 2009 399- 405
- 2) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Optikus Neuritis in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag, 2009 373-376
- 3) Heinen F, Borggräfe I, Berner M, Bonfert M, **Blaschek A.** (2015) Infektionen des ZNS und Multiple Sklerose. In Reinhardt et al. Therapie und Krankheiten im Kindes –und Jugendalter, 9. Auflage , 2015 Springer Verlag
- 4) **Blaschek A.** , Rostasy K (2017) Multiple Sclerosis / ADEM. *NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps*. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag, 2017
- 5) **Blaschek A.** , Rostasy K (2017) Opticus neuritis. *NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps*. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag, 2017
- 6) **Blaschek A** (eingereicht) Kapitel 6.4 ADEM / MS Heinen F Hrsg. *Pediatric stroke manual*. Kohlhammer Verlag. Erscheinen Q2 2018 erwartet

## Zielsetzung

Trotz Kenntnis verschiedener, einleitend dargestellter genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren, sind sowohl Ätiologie als auch Pathogenese zu jetzigen Zeitpunkt über alle Altersklassen nur unvollständig verstanden. Angesichts des kürzeren Zeitraumes, den die Einflussgrößen bei früh manifester Erkrankung haben, wurde postuliert, dass die möglichen Faktoren klarer im Kindes und Jugendalter zu erkennen sein könnten. Insbesondere die Frage, inwieweit eine autoimmun entzündliche Erkrankung des Gehirns bei Heranwachsenden die normalen Reifungsprozesse des ZNS beeinflussen, ist aktuell unklar.

### Risikofaktoren (Publikation A und B)

- 1) Stellen die hereditären autoinflammatorischen periodischen Fieber Erkrankungen [Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS); familiäres Mittelmeerfieber (FMF) ] einen Risikofaktor für die Entstehung der MS im Kindes- und Jugendalter dar?
- 2) Haben Mutationen in diesen Genen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung?

### Bildgebung Publikation (Publikation C und D)

- 3) Wie stellt sich die Mikrostruktur der weißen Substanz bei Kindern mit MS im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen dar?
- 4) Atypische Manifestation, wann ist es doch eine MS?

### Serum Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein Antikörper (MOG-Ak)

- 5) Darstellung des MOG-Ak Spektrum vermittelter Erkrankungen
  - a. Wie sieht der klinische Verlauf aus?
  - b. Gibt es typische Manifestationsorte in ZNS?
  - c. Zeigen Titer des Antikörpers einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung?

## Ergebnisse

### Risikofaktoren

#### Traps/FMF

Das Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assozierte periodische Syndrom (TRAPS) und das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) gehören zu der Gruppe der hereditären autoinflammatorischen Syndrome, die durch wiederkehrende systemische Entzündungen mit Fieber, Bauch- und Brustschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Hautausschlägen und Kopfschmerzen gekennzeichnet sind. Es wurden erwachsene MS-Patienten mit Mutationen im Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-Superfamilie-1A-Gen (TNFRSF1A) beschrieben, die mit TRAPS kompatible Symptome zeigten (Kumpfel et al., 2008; Kumpfel et al., 2007). Im Jahr 2009 identifizierte eine genomweite Assoziationsstudie das TNFRSF1A-Gen als einen neuen Suszeptibilitätslocus für MS (De Jager et al., 2009), der seither von mehreren anderen Gruppen bestätigt wurde.

*Der Einfluss von Mutationen im TNFRSF1A- und MEFV-Gen auf MS wurde anhand einer Kinderpopulation untersucht (Publikation A, B)*

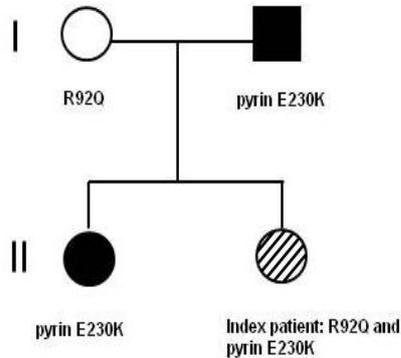
Der Einfluss von Mutationen könnte am besten in einer Kinderpopulation beurteilt werden, da ihre Expositionszeit gegenüber Umweltfaktoren kurz ist. Daher wurden beginnend im Jahr 2009 konsekutiv Patienten mit MS im Kindesalter auf Mutationen in den Exons 2, 3, 4 und 6 des TNFRSF1A-Gens und auf Mutationen in Exons 2, 3, 9, 10 des MEFV-Gens für FMF untersucht. Diese Exons stellen Loci dar, in denen pathologisch bedeutsame Sequenzvarianten gefunden wurden.

#### Publikation A

**Blaschek A, Lohse P, Huss K, Borggraefe I, Mueller-Felber W, Heinen F, Hohlfeld R, Kumpfel T (2010) Concurrent TNFRSF1A R92Q and pyrin E230K mutations in a child with multiple sclerosis. Mult Scler 16: 1517-1520.**

Eine der ersten untersuchten Patienten war ein 16-jähriges Mädchen mit einem sehr schweren Verlauf der MS und einer Begleitsymptomatik, die auf eine hereditäre autoinflammatorische Erkrankung hindeutete. Unsere Patientin hatte in der Kindheit wiederholte Pharyngitis-Episoden. Anfallsartige Brustschmerzen und Myalgien traten vor der Diagnose von MS und dem Beginn der immunmodulatorischen Behandlung auf. Zusätzlich hatte sie seit frühester Kindheit häufige Kopfschmerzen. Im Gegensatz dazu wurden keine Hautausschläge oder Fieberepisoden berichtet. Die genetische Analyse ergab, dass Sie eine TNFRSF1A R92Q Mutation (Arginine<sub>92</sub> (CGG)→Glutamin (CGG)/R92Q Substitution im Exon 4) von ihrer Mutter geerbt hat und eine Pyrin E230K (Glutaminsäure<sub>230</sub> (GAA) →Lysin (AAA)/E230K im Exon 2) Mutation von ihrem Vater. Zusammenfassend ist dies die erste Beschreibung eines Patienten mit schwerer MS im Kindesalter und Veränderungen in zwei autoinflammatorischen Krankheitsgenen. Die Mutationen waren mit zusätzlichen Symptomen wie Myalgien, Kopfschmerzen und Brustschmerzen verbunden, die nicht auf MS und

komplizierte MS-Behandlung zurückzuführen waren. Sie könnten auch zu einer früheren MS-Manifestation geführt haben und könnten die entzündliche Reaktion verstärken, was zu einem sehr aktiven Krankheitsverlauf führt, wie er bei unserem Patienten beobachtet wurde.



**Abbildung 2:** Stammbaum der Patientin.

Gefüllte schwarze Symbole: Pyrin E230K-Mutation, kodiert durch Exon 2 des MEFV-Gens;

weißes Symbol: TNFRSF1A R92Q-Substitution

Schwarzweiß Pyrin E230K- und TNFRSF1A R92Q-Mutation bei Indexpatientin.

## Publikation B

**Blaschek A,** R VK, Lohse P, Huss K, Vill K, Belohradsky BH, Heinen F, Muller-Felber W, Kumpfel T (2018) TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol. 22(1) 72-81

Ziel: Untersuchung der Häufigkeit und des Phänotyps von TNFRSF1A- und MEFV-Mutationen bei MS im Kindesalter.

Methoden: 29 konsekutive klinisch gut charakterisierte Patienten wurden auf Mutationen in den Exons 2, 3, 4 und 6 des TNFRSF1A-Gens und in Exons 2, 3, 9, 10 des MEFV-Gens untersucht. Standardisierte Morbiditätsrate (SMR) wurde berechnet, um zu beurteilen, ob die Anzahl der beobachteten Mutationen größer war als in einer Vergleichspopulation zu erwarten gewesen wäre.

Ergebnisse: 11/29 Patienten wurden positiv auf Mutationen getestet. TNFRSF1A R92Q (rs4149584) Variante wurde heterozygot in 6/11 Mutation-positiven Patienten gefunden. Die SMR für R92Q in unserer pädiatrischen MS-Population betrug 4,6 (95 % CI 1,7-10,0), 7,0 (95 % CI 2,6-15,2) und 13,6 (95 % CI 5,0-29,7), abhängig von der Referenzpopulation.

Sechs Patienten trugen mindestens eine heterozygote MEFV-Mutation mit SMRs von 21,4 (95 % CI 7,9-46,6) und 14,6 (95 % CI 5,4-31,9). Die genetischen Veränderungen hatten allerdings keinen Einfluss auf den klinischen Phänotyp.

**Tabelle 2: SMR Berechnungen (eigene Daten für Kinder und anhand von Literatur Daten für Erwachsene)**

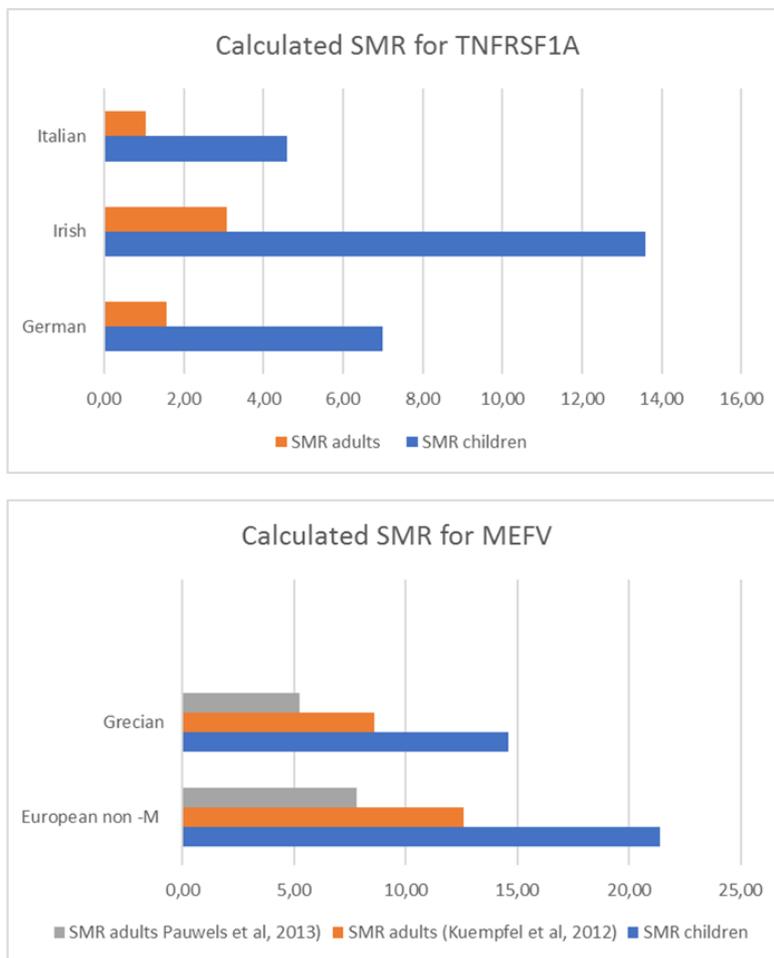
<b>Mutation</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Expected events based on population samples</b>	<b>SMR</b>	<b>95 % Confidence interval § (Fisher´s exact CI)</b>
<b>TNFRSF1A</b>				
Childhood	6/29 (2 Non-M/ 4 M)	0,86 (German) 0,44 (Irish) 1,3 (Italian)	7,0 13,6 4,6	2,6-15,2 5,0-29,7 1,7-10,0
<u>Adult MS</u> TNFRSF1A (R92Q)	17/365	10,76 (German) 5,53 (Irish) 16,4 (Italian )	1,58 3,07 1,04	0,9-2,5 1,8-4,9 0,6-1,7
<b>MEFV</b>				
Childhood	6/29 (4 Non-M/2 M, with no patients from Turkey)	0,28 (European Non-M ) 0.41 (Grecian)	21,4 14,6	7,9-46,6 5,4-31,9
<u>Adult MS</u> MEFV	19/157	1,51 (European Non-M ) 2,24 (Grecian) 26,5 (Turkish)	12,6 8,6 0,71	7,6-19,6 5,2-13,5 0,44-1,09

Non-M = patients without Mediterranean ancestries;

M = patients with Mediterranean ancestries.

§ (An SMR with a lower boundary of the 95 % confidence interval above one is equivalent to a significance level of < 0.05)

**Abbildung 3:** Darstellung der gefundenen SMRs, Werte über 1 bedeuten, dass die Mutationen häufiger als zu erwarten auftraten

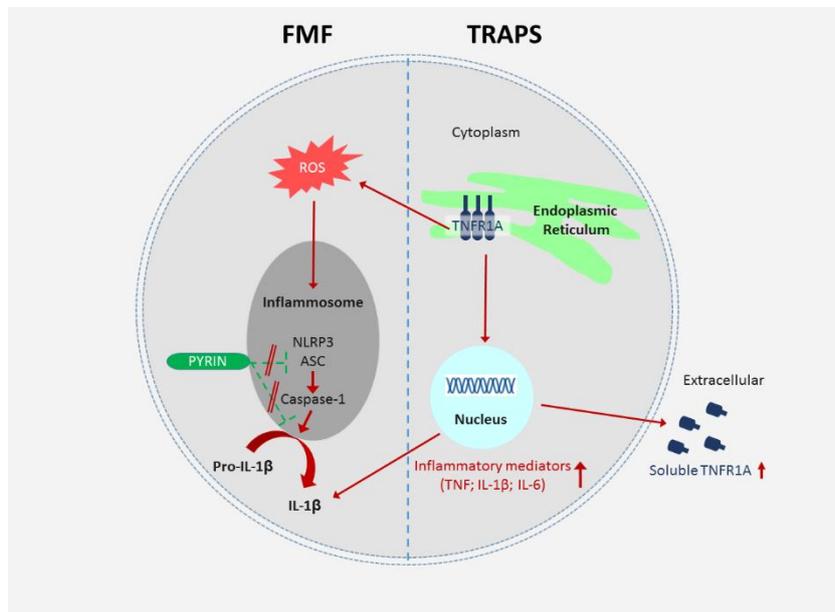


Schlussfolgerung: Ein Drittel unserer MS-Patienten im Kindesalter hatte eine heterozygote Mutation im TNFRSF1A- und / oder MEFV-Gen. Dieser Anteil übersteigt bei weitem die Anzahl der erwarteten Mutationen (SMR über 1) und war höher als bei erwachsenen MS-Patienten, was darauf hindeutet, dass diese Mutationen zur Pathogenese von MS im Kindesalter beitragen könnten und dazu führen kann, dass es bereits sehr früh zur Manifestation der Erkrankung kommt

### Weitere Originalpublikationen

In Kooperation mit der Neuroimmunologie im Klinikum Großhadern wurde die Prävalenz von Mittelmeerfieber-Genmutationen (MEFV) in erwachsenen MS-Patienten und Kontrollen in Deutschland untersucht. Es wurden Mutationen bei einer signifikanten Anzahl von Patienten gefunden (Kumpfel et al., 2012). Die Pysin-E148Q-Mutation, die in drei Multiplexfamilien mit

MS kosegregierte, ist ein vielversprechender potentieller Risikofaktor für MS, der in größeren Studien weiter untersucht werden sollte.



**Abbildung 4:** (entnommen aus Blaschek et al (2018) TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol. 22(1) 72-81).

In TRAPS können bestimmte Mutationen in TNFRSF1A zu einer Akkumulation von Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum führen, die eine abnormale Entzündungsreaktion über reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und eine Hochregulation von nukleär kodierten Entzündungsmediatoren (Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukine) auslösen. Darüber hinaus können lösliche verkürzte Rezeptorfragmente extrazellulär als Anti-TNF $\alpha$ -Antagonist gefunden werden.

In der FMF-Mutante soll Pyrin die Fähigkeit von Monozyten und möglicherweise auch von Mikrogliazellen zur Unterdrückung einer Entzündungsreaktion reduzieren [innerhalb des Inflammosoms, Cryopyrin (NLRP3), Adapterprotein (ASC), Caspase-1]. Pro-inflammatorisches Interleukin-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) stimuliert weiterhin TH1-Zellantworten (Caminero, Comabella, & Montalban, 2011; Masters, Simon, Aksentijevich, & Kastner, 2009).

## Zusammenfassung

Mutationen in den untersuchten Genen für episodische Fiebersyndrome stellen einen Risikofaktor für die Entstehung der MS dar. Dies gilt umso deutlicher für die früh beginnende MS im Kindesalter (Publikation A, B) im Vergleich zu erwachsenen MS Patienten (Kümpfel et al. 2007, 2008, 2012). Während offensichtlich die Mutation einen Einfluss auf das Manifestationsalter hat zeigen interessanterweise die Daten der bisher untersuchten MS Patienten in unseren Kollektiven und den publizierten größeren Studien anderer Autoren keinen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf der MS (Kümpfel et al., 2012; Kümpfel et al., 2008; Kümpfel et al., 2007; Shinar et al., 2003; Terzi, Taskin, Unal Akdemir, Bagci, & Onar, 2015).

## Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Risikofaktoren für MS im Kindes- und Jugendalters

### *Originalarbeiten*

- 1) **Blaschek A**, Lohse P, Huss K, Borggraefe I, Mueller-Felber W, Heinen F, Hohlfeld R, Kumpfel T (2010) Concurrent TNFRSF1A R92Q and pyrin E230K mutations in a child with multiple sclerosis. *Mult Scler* 16: 1517-1520.
- 2) **Blaschek A**, R VK, Lohse P, Huss K, Vill K, Belohradsky BH, Heinen F, Muller-Felber W, Kumpfel T (2018) TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 22(1) 72-81
- 3) Kumpfel T, Gerdes LA, Wacker T, **Blaschek A**, Havla J, Krumbholz M, Pollmann W, Feneberg W, Hohlfeld R, Lohse P (2012) Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin E148Q as a potential risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 18: 1229-1238.
- 4) Bechtold S, **Blaschek A**, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M, Frohlich-Reiterer E, Molz E, Holl RW (2014) Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes care* 37: 96-101

### *Zitierfähige Abstracts*

- 1) **Blaschek A**, et al. Multiple Sklerose (MS) und periodische Fiebersyndrome: Darstellung der klinischen Symptomatik *Neuropediatrics*, 2012; 43-2, 78
- 2) **Blaschek A**, et al. Vitamin D Spiegel bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler Sklerose. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S22 P 58

### *AWMF S1-Leitlinie*

- 1) Huppke P. GJ, **Blaschek A.** , Brück W. , Gold R., Karenfort M., Lücke T., Rostasy K., (2016) S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, AWMF Register 022/014

## Diagnostik Bildgebung MRT DTI

Die konventionelle MR-Bildgebung ist der wesentliche Bestandteil der Diagnosekriterien bei MS. In der MR-Bildgebung haben Kinder weniger Läsionen der weißen Substanz und eine geringere Zahl Gadolinium-anreichernde Herde (Blaschek, Heinen, & Mueller-Felber, 2014; Blaschek, Huppke, Kumpfel, Muller-Felber, & Rostasy, 2017). Die Läsionslast korrelierte in Langzeitstudien bei Kindern und Erwachsenen mäßig mit dem klinischen Ergebnis (Mikaeloff et al., 2004) .

Es ist bekannt, dass die Mikrostruktur der weißen Substanz in makroskopisch normal erscheinenden Arealen verändert ist. Fortgeschrittene MR-Bildgebungstechniken wie diffusionsgewichtete Techniken (DTI) ermöglichen die Bewertung der Mikrostruktur der zerebralen weißen Substanz durch Detektion subtiler Veränderungen in der Größenordnung und Richtung der Wasserdiffusion. Die Schädigung der weißen Substanz spiegelt sich hauptsächlich in einer Abnahme der fraktionellen Anisotropie (FA) und einer Erhöhung der mittleren Diffusivität (MD) wider. MD besteht aus axialer Diffusivität (AD) und radialer Diffusivität (RD), wobei die Diffusivität parallel und senkrecht zur Hauptachse der weißen Substanzbahnen gemessen wird. Beide Parameter sollen Myelinintegrität und axonale Verletzung anzeigen. (Song et al., 2003). Kürzlich veröffentlichte DTI-Studien bei erwachsenen Patienten mit MS zeigten, dass Axon- und Myelinschäden viel früher im Verlauf der Krankheit auftreten als bisher angenommen (Bodini et al., 2012; Raz et al., 2010).

Die physiologische Myelinisierung hält bis weit in das Erwachsenenalter an, insbesondere in der Pubertät findet ein bedeutsamer Umbau der neuronalen Struktur und Konnektivität statt. (Barnea-Goraly et al., 2005). Jegliche Pathologie, die in diesen Prozess der Myelinisierung eingreift, beeinflusst wahrscheinlich die Integrität der weißen Substanz, wie es bei der hypoxischen ischämischen Enzephalopathie oder bei Frühgeborenen gezeigt wurde (Utsunomiya, 2011). Beginnt eine MS im Kindesalter tritt sie daher innerhalb dieser vulnerablen Phase der Reifung des ZNS auf. Bis heute haben nur wenige MRT-Studien die Mikrostruktur der weißen Substanz bei Kindern mit MS untersucht. Diese Studien zeigten eine Abnahme von FA oder eine leicht erhöhte mittlere Diffusivität in der makroskopisch unbeeinträchtigten weißen Substanz unter Verwendung von entweder summarischen Messungen des gesamten Gehirns oder einer Region-of-Interest-Methode (Mezzapesa et al., 2004; Tortorella et al., 2006). Eine Studie, die wichtige weiße Substanzbahnen bei Kindern mit MS im Vergleich zu Kindern mit einem einzigen demyelinisierenden Ereignis bewertet, zeigte eine Abnahme der FA bei gleichzeitiger Zunahme der MD bei MS-Patienten (Vishwas, Chitnis, Pienaar, Healy, & Grant, 2010; Vishwas et al., 2012).

*Das Ziel unserer Studie war es, DTI-abgeleitete Messungen der Mikrostruktur der weißen Substanz bei Kindern mit MS im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen zu evaluieren.*

Das Projekt „Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter – wie verändern sich die Reifungsprozesse im zentralen Nervensystem?“ wurde durch einen Grant der Merck Serono GmbH mit 86.000 € gefördert.

## Publikation C

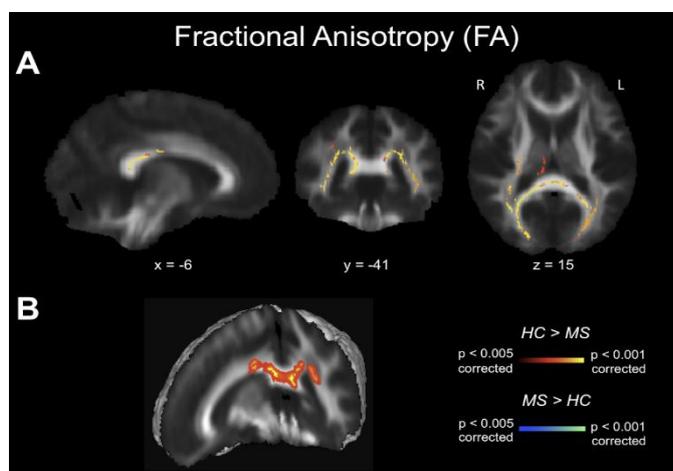
**Blaschek A**, Keeser D, Muller S, Koerte IK, Sebastian Schroder A, Muller-Felber W, Heinen F, Ertl-Wagner B (2013) Early white matter changes in childhood multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *AJNR American journal of neuroradiology* 34: 2015-2020.

**Ziel:** Der Verlust der Integrität der weißen Substanz außerhalb der Läsionen wurde bei MS im Erwachsenenalter gezeigt. Der Zweck unserer Studie war es, DTI-abgeleitete Messungen der Mikrostruktur der weißen Substanz bei Kindern mit MS im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen mit Trakt-basierten räumlichen Statistiken (TBSS) zu bewerten. Die tract-basierte räumliche Statistik (TBSS) erlaubt eine Ko-Registrierung von White-Matter-Tracts, um DTI Daten multipler Probanden zu analysieren. Auf ein gemittelt FA Skelett werden Probandendaten projiziert und diese dann gruppenspezifisch (MS vs. Kontrollen) voxelweise ausgewertet (Smith et al., 2006). Diese Technik erlaubt eine Beobachtungs- und Hypothesen-unabhängige voxelweise Analyse der weißen Substanz.

**Methoden:** Vierzehn konsekutive pädiatrische Patienten mit MS [11 weiblich / 3 männlich; mittleres Alter  $15,1 \pm 1,6$  Jahre, Altersgruppe 12 bis 17 Jahre] und alters- und geschlechtsangepasste gesunde Probanden [11 weiblich / 3 männlich; Durchschnittsalter  $14,8 \pm 1,7$  Jahre] wurden in die Studie eingeschlossen. Nach dem Erhalten von DTI-Sequenzen wurde die Datenverarbeitung unter Verwendung von TBSS durchgeführt.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zu gesunden alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen zeigten Kinder mit MS eine globale Abnahme der mittleren fraktionellen Anisotropie ( $p \leq 0,001$ ) bei gleichzeitiger Erhöhung des Mittelwerts ( $p < 0,001$ ), radial ( $p < 0,05$ ), und axiale Diffusivität ( $p < 0,001$ ). Die ausgeprägteste FA-Wert-Abnahme bei MS-Patienten wurde im Splenium des Corpus Callosum gefunden ( $p < 0,001$ ). Eine zusätzliche Abnahme der FA wurde in den rechten temporalen und rechten und linken parietalen Regionen festgestellt ( $p < 0,001$ ). FA der weißen Substanz korrelierte mit der Krankheitsdauer und könnte daher als diagnostischer Marker dienen.

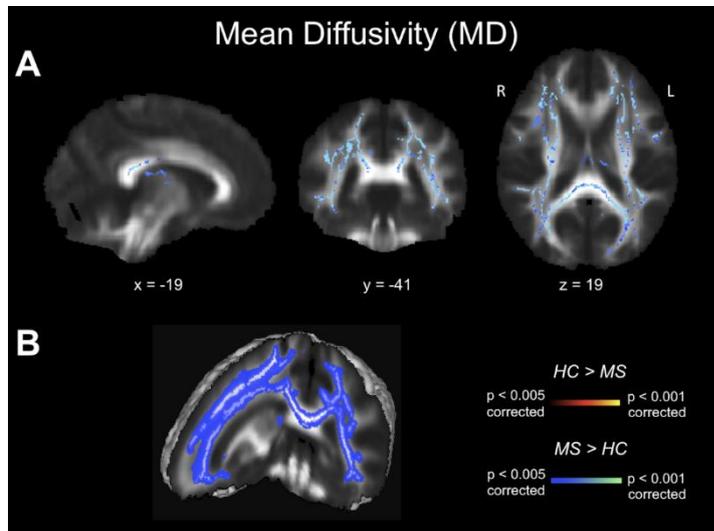
**Abbildung 5:** Fraktionierte Anisotropie



**A** A-Ergebnisse für gesunde Probanden im Vergleich zu MS-Patienten. Signifikante Cluster erniedrigter FA-Werten bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen werden als entsprechende p-Werte in Rot-Orange gezeigt (Skala von Rot bis Gelb für den Vergleich HC > MS und Skala von Blau bis Hellblau für die Vergleichs-MS > HC).

**B** 3D-Visualisierung verschiedene White-Matter-Cluster zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,01$ , korrigiert für Mehrfachvergleiche). Hinweis: Die Ergebnisse sind nur für visuelle Zwecke verdickt. L=links, R=rechts (nach radiologischer Konvention), HC=gesunde Probanden, MS=MS Patienten

**Abbildung 6:** Mean Diffusivität



**A** MD-Ergebnisse für gesunde Probanden im Vergleich zu MS-Patienten. Signifikante Cluster von erhöhten MD-Werten bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Blau bis Hellblau für die Vergleichs-MS > HC)  $p < 0,005$

**B** 3D-Visualisierung signifikant ( $p < 0,01$ , korrigiert für Mehrfachvergleiche) verschiedener White-Matter-Cluster zwischen den beiden Gruppen. Hinweis: Die Ergebnisse sind nur für visuelle Zwecke verdickt.

L = links, R = rechts (radiologische Konvention), HC = gesunde Kontrollen, MS = MS Patienten.

### Zusammenfassung:

Die Mikrostruktur der weißen Substanz ist bereits sehr früh im Krankheitsverlauf bei MS im Kindesalter verändert. Mögliche Ursachen dieser Veränderungen sind vielfältig und umfassen direkte Krankheitseffekte wie axonale Schädigung und Demyelinisierung oder indirekte Effekte wie langwierige oder gehemmte Reifung. Wir halten die DTI basierten Veränderungen der weißen Substanz für einen geeigneten Parameter, um insbesondere bei Diagnosestellung die Schwere der MS besser einschätzen zu können. Angesichts der deutlich zunehmenden Zahl verfügbarer Therapeutika in den letzten Jahren, mit teils sehr hoher Effektivität aber auch Nebenwirkungsrate, kommt der Schweregradbestimmung der MS bei Diagnose ein immer größere Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere im Kindes- und Jugendalter, da bis auf wenige Ausnahmen keine Zulassung der Medikation existiert und daher Therapien nur im Rahmen von klinischen Studien oder individuellen Heilversuchen durchgeführt werden können.

Die Ergebnisse der o.g. Studie wurden in eine Meta-Analyse eingeschlossen, in der insgesamt 495 Patienten und 253 Kontrollpersonen aus 12 Studien untersucht wurden (Welton, Kent, Constantinescu, Auer, & Dineen, 2015). Es bestätigen sich signifikant die Daten unserer Studie. Eine MS-Diagnose war signifikant mit einer erniedrigten FA assoziiert (9 Studien; größter Cluster, 4379 Voxel;  $z = 7,1$ ;  $P.001$ ). Größere körperliche Behinderung war signifikant assoziiert mit niedriger FA im rechten hinteren Zingulum, links callosal

splenium, rechts inferior fronto-occipital fasciculus, und links Fornix (6 Studien; 323 Voxel;  $z = 1,7$ ;  $P = .001$ ).

## Publikation D

**Blaschek A.** MC, Pfeifenbring S., Müller-Felber W., Heinen F. (2015) Pädiatrische MS - Diagnose auf Umwegen. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 14: 86-91

Zu Beginn der Erkrankung kann die Diagnosestellung MS insbesondere im Kindesalter herausfordernd sein. Die revidierten, vor allem MRT basierten Diagnosekriterien (2010 McDonald) wurden aufgestellt, um die Diagnose möglichst früh im Krankheitsverlauf zu stellen. Ein spezifischer Biomarker steht trotz intensiver Suche nicht zur Verfügung. Insbesondere die präpubertären Kinder stellen eine besondere differentialdiagnostische Herausforderung dar, da vor allem die Bildgebung atypisch sein kann und auch die oligoklonalen Banden erst nach mehrfacher Lumbalpunktion positiv getestet werden.

Ziel: Die Publikation untersucht Jugendliche, mit atypischen radiologischen Manifestationen einer MS, bei denen die Diagnose erst nach umfangreicher Ausschlussdiagnostik zu stellen war.

Ergebnisse: Die erste Patientin zeigte bis zu Diagnosestellung eine sehr rasche Folge klinischer Schübe, die in wenigen Monaten zu einem deutlichen vor allem kognitiven Defizit geführt haben. Die Bildgebung mit großen randständig Kontrastmittel-aufnehmenden Herden erweiterte die Differentialdiagnose, dass letztlich erst mit der Biopsie eines betroffenen Areals die Diagnose MS gesichert wurde. Die Bildgebung zusammen mit serologischen Befunden führte bei der zweiten Patientin initial zur Verdachtsdiagnose einer Neurozystizerkose. Diese wurde entsprechend behandelt mit konsekutiver rascher Besserung der klinischen Symptome und deutlichem Rückgang der MRT Befunde. Wenige Monate später hatte die Patientin im Rahmen eines zweiten Schubes eine Optikusneuritis, die nach erneuter Wertung aller vorhandenen Befunde und des Verlaufes die Diagnose MS erlaubte.

Zusammenfassung: Obwohl eindeutiger Diagnosekriterien vorliegen, kann die Diagnose Multiple Sklerose manchmal erst im Verlauf oder mithilfe einer erweiterten Diagnostik gestellt werden. Es wurden Pathways erarbeitet, um eine sichere und frühzeitige Diagnose zu stellen. Zudem wurden die Risiken diagnostischer Eingriffe und deren Wertigkeit bewertet.

## Weitere Publikationen MRT Bildgebung

### Venöse Drainage

Mögliche Veränderungen des kraniozervikalen venösen Abflussmusters erhielten ab dem Jahr 2010 besondere Aufmerksamkeit in der MS-Forschung (Zamboni, Menegatti, et al., 2009). Während eine chronisch gestörte Venendrainage mit konsekutiver Eröffnung von kollateralen Venenkanälen - sog. Cerebrospinale Veneninsuffizienz (CCSVI) - zunächst als

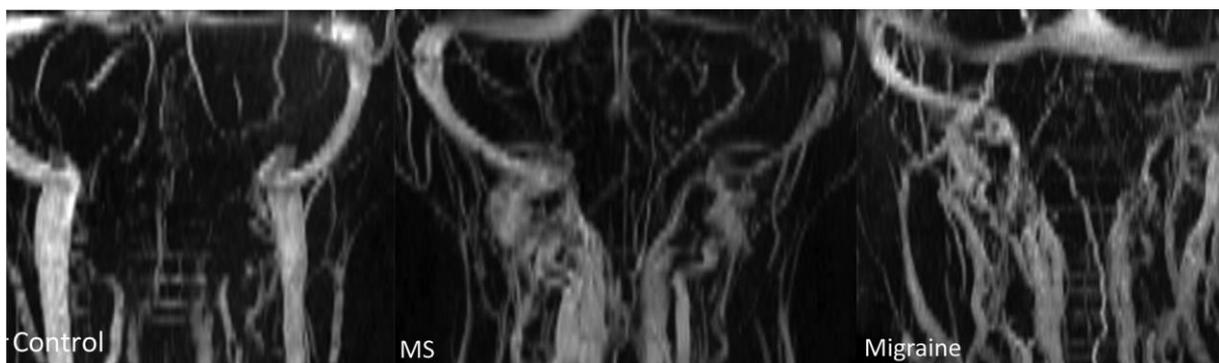
absolut spezifisch und sensitiv für die MS-Diagnostik mit positiven und negativen prädiktiven Werten von 100 % beschrieben wurde (Zamboni, Menegatti, et al., 2009), wurden diese hohen Empfindlichkeits- und Spezifitätswerte nicht reproduziert. Dennoch wurde CCSVI von seinen Befürwortern sogar als ursächlich für MS angesehen und als Rechtfertigung für interventionelle perkutane transluminale Angioplastien gewertet (Zamboni, Galeotti, et al., 2009). Diese endovaskulären Behandlungen haben jedoch zu mehreren schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen geführt (Khan et al., 2010).

*Daher erschien eine Untersuchung der Muster der kraniozervikalen Venendrainage bei Kindern und Erwachsenen erforderlich.*

Hintergrund und Ziel: Wir verwendeten kardiale Phasenkontrast- und venographische MR-Techniken, um venöse Drainage-Muster bei Patienten mit MS, gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Migräne zu vergleichen.

Material und Methoden: 27 Patienten mit MS (21 weiblich, Alter 12 bis 59 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer  $8,4 \pm 8,5$  Jahre) und 27 alters- und geschlechtsangepasste gesunde Kontrollen (21 weiblich, Alter 12 bis 60 Jahre) wurden mit Phasenkontrast-MR-Sequenzen und einer 2D-Time-of-Flight-MR-Venographie der Cervicocranialregion auf einem 3T-MRT untersucht. Insgesamt 9 Kinder aus dem pädiatrischen MS Kollektiv wurden eingeschlossen. Die Daten wurden mit 26 Patienten mit chronischen Migräne-Kopfschmerzen verglichen (19 weiblich, Alter 17 bis 62 Jahre), die zuvor mit dem gleichen Protokoll untersucht wurden. Der Grad des primären und sekundären venösen Abflusses in Bezug auf den gesamten zerebralen Blutfluss (tCBF) wurde sowohl quantitativ als auch qualitativ verglichen. Statistische Analysen wurden mit linearen Regressionsmodellen durchgeführt.

Ergebnisse: Bei allen Patienten mit MS (Kinder und Jugendliche, Erwachsene) zeigte sich ein signifikant erhöhter sekundärer venöser Abfluss im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowohl qualitativ ( $p < 0,001$ ) als auch quantitativ ( $p < 0,013$ ). Die beobachteten Veränderungen waren unabhängig von Alter und Erkrankungsdauer. Dieses veränderte venöse Abflussmuster wurde jedoch auch bei Patienten mit Migräne ohne signifikante quantitative Unterschiede zwischen den Patientengruppen beobachtet ( $p = 0,65$ ).



**Abbildung 7:** Repräsentative Beispiele für venöse MR-Bilder einer gesunden Kontrolle (links), eines Patienten mit MS (Mitte) und eines Patienten mit Migräne (rechts). Im Vergleich zu den Kontrollen kommt es bei Patienten mit MS und bei Migräne zu einem deutlichen Anstieg der sekundären Venendrainage.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse unserer MRT-gestützten Studie legen nahe, dass eine abnormale venöse Drainage tatsächlich bei MS-Patienten vorkommt. Dies scheint jedoch ein unspezifisches, vermutlich sekundäres Phänomen zu sein.

## Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Diagnostik/ Bildgebung

### **Originalarbeiten**

- 1) **Blaschek A**, Keeser D, Muller S, Koerte IK, Sebastian Schroder A, Muller-Felber W, Heinen F, Ertl-Wagner B (2013) Early white matter changes in childhood multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *AJNR American journal of neuroradiology* 34: 2015-2020.
- 2) **Blaschek A**. MC, Pfeifenbring S., Müller-Felber W., Heinen F. (2015) Pädiatrische MS -Diagnose auf Umwegen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 14: 86-91
- 3) Ertl-Wagner B, Koerte I, Kumpfel T, **Blaschek A**, Laubender RP, Schick M, Steffinger D, Kaufmann D, Heinen F, Reiser M, et al. (2012) Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis. *Mult Sler.* 2012; 18(7): 1000-7
- 4) 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: 1768-1774.
- 5) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, **International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group** (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: 1261-1267.

### **Übersichtsarbeiten**

- 1) **Blaschek A**, Heinen F, Mueller-Felber W (2014) Pädiatrische Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde* 33: 138-141
- 2) **Blaschek A et al.** (2017) Multiple sclerosis in childhood and adolescence : Complex, chronic and differentiated. *Nervenarzt* 88:13777-84
- 3) **Blaschek A.** , Muller-Felber W Heinen F. , Huppke P. (2017) S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. *Bayrisches Ärzteblatt*: 200-205

### **Meta Analyse:**

- 1) Welton T, Kent D, Constantinescu CS, Auer DP, Dineen RA. Functionally relevant white matter degradation in multiple sclerosis: a tract-based spatial meta-analysis. *Radiology.* 2015;275(1):89-96

### **Zitierfähige Abstracts**

- 1) **Blaschek A**, et al. Altered callosal anisotropy in patients with pediatric multiple sclerosis. *Eur j Paed Neurol*, 2009; 13 (Suppl1), S101
- 2) **Blaschek A**, et al. Early white matter changes in childhood multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2013; 44: FV11\_03
- 3) **Blaschek A** et al. Diagnosestellung Multiple Sklerose auf Umwegen. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP054
- 4) Bajer-Kornek B, Schmitl B, Rostasy K, Zehetmayer S, Seidl R, **Blaschek A**, Karenfort M, Pritsch M, Penzien J, Prayer D, Vass K. Brain and spinal cord MRI in children with suspected MS. 2011 P677 Ectrims
- 5) Fisch, B; Koerte, I; Kumpfel, T; **Blaschek, A**; Laubender, R; Steffinger, D; Reiser, M; et al. Secondary cerebrovenous outflow in relation to duration of disease in patients with multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2012; 43: 79
- 6) Langhagen T, **Blaschek A**, Heinen F, Müller-Felber W, Strupp M. Klinische

Untersuchungen der vestibulären und okulomotorischen Systeme bei Kindern und Jugendlichen mit demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralen Nervensystems. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S22 P59

## **Diagnostik Serum-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-Ak)**

Das klinische Spektrum der akuten demyelinisierenden Syndrome (ADS) umfasst Optikusneuritis (ON), transverse Myelitis, klinisch isolierte Syndrome, akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und rezidivierende Formen wie Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), Multiphasen-ADEM oder MS. Die Identifizierung und Unterscheidung verschiedener Subtypen von ADS kann eine Herausforderung darstellen, insbesondere in der ersten Episode mit wichtigen Implikationen hinsichtlich der Behandlung (z. B. MS) und der Prognose. Die Entdeckung von Serum-Aquaporin-4 (AQP-4) -Antikörpern (AQP4-abs) führte zum Paradigma der Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen des ZNS.

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) ist Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie und stellt einen kleinen Bestandteil der Myelinscheide dar, die ausschließlich im ZNS exprimiert wird. Die genaue Funktion von MOG ist nicht bekannt, aber die Expression von MOG in reifen Oligodendrozyten deutet auf eine Rolle bei der Reifung sowie bei der Myelinintegrität und Zelloberflächenwechselwirkungen hin (Elliott et al., 2012). Autoantikörper gegen MOG sind primär vom IgG1-Subtyp und gegen extrazelluläre Konformationsepitope auf der äußersten Oberfläche der Myelinscheide gerichtet. MOG-Ak induzieren Komplement-vermittelte Zytotoxizität in vitro und scheinen die Organisation oligodendrozytischer Mikrotubuli vorübergehend zu stören. (Mader et al., 2011)

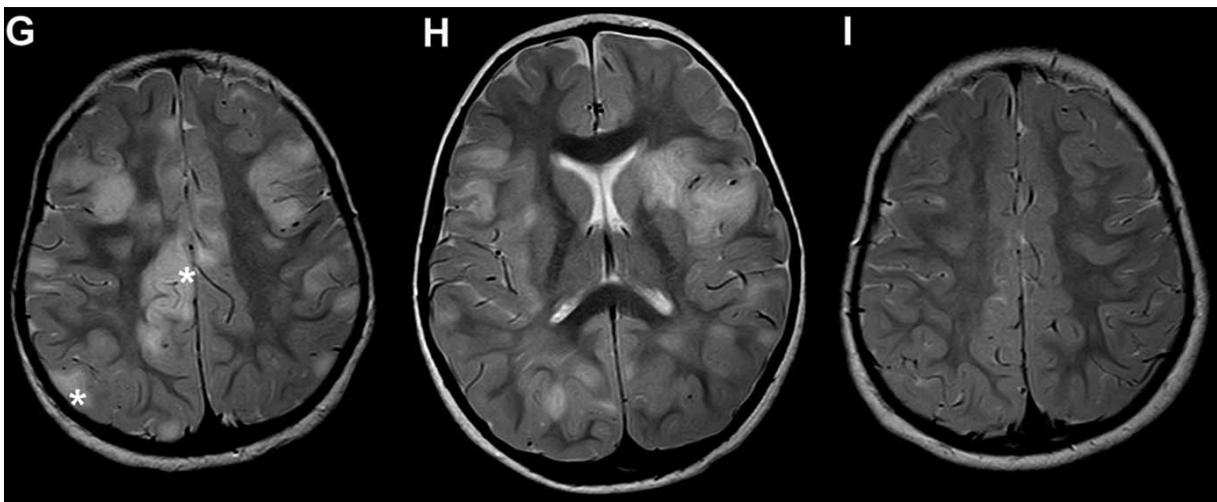
Ausgehend von der dringend notwendigen Identifizierung neuer Biomarker bei Kindern mit akuten demyelinisierenden Syndromen (Rostasy et al., 2009), startete im Jahr 2009 die multinationale Kooperation zur Untersuchung der klinischen und prognostischen Relevanz von Serum-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-Ak) [Leitung von Prof. Dr. K. Rostasy (gefördert durch einen Grant der Österreichischen Nationalbank (Anniversary Fund, project No. 14158)]. Weitere Serien wurden in Kooperation mit dem Max-Planck Institut für Neurobiologie, Abteilung für Neuroimmunologie, Martinsried und dem Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-University, München) untersucht.

## Ergebnisse

Das klinische Bild von MOG-Ak-assoziierten Erkrankungen ist breit und teilweise überlappend. Die Arbeiten lassen sich folgend zusammenfassen:

MOG-Ak werden rund bei einem Drittel aller Kinder- und Jugendlichen mit einem akuten demyelinisierenden Syndrom gefunden (Hennes et al., 2017). Prädelektionsstellen für eine klinische Symptomatik stellen der N. Optikus (Optikusneuritis) und das Myelon (transverse Myelitis) dar (Bauman et al., 2014; Baumann et al., 2015; Hennes et al., 2017; Rostasy et al., 2012). Die Optikus Neuritiden treten oft bilateral-schwer mit einem raschen Beginn der Symptomatik auf. Die Behandlung mit Kortikosteroiden führt in der Regel zu einer raschen Normalisierung des Visus (Rostasy et al., 2012). Diese Beobachtung konnten auch in einer Meta-Analyse einiger Studien bestätigt werden (Hennes, Baumann, Lechner, & Rostasy, 2018).

Bei sehr jungen Kindern (<5 Jahren) werden die MOG-Ak in über 50 % aller Kinder mit ADEM Erkrankung gefunden, die alle Diagnose Kriterien der IPMSSG erfüllen (Baumann et al., 2015; Hennes et al., 2017; Krupp et al., 2013; Probstel et al., 2011). Der Beginn der Erkrankung verläuft bei diesen jungen Kindern sehr oft fulminant. Auch zeigen sich im MRT die typischen multifokalen, bilateralen, schlecht demarkierten demyelinisierenden Läsion im Gehirn und Myelon (Bauman et al., 2014; Baumann et al., 2018; Hennes et al., 2017). Es finden sind regulär keine oligoklonalen Banden im Liquor.

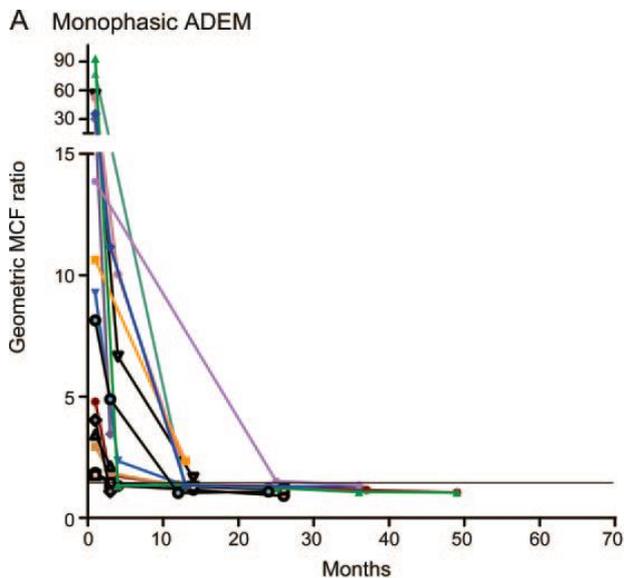


**Abbildung 8:** MRT eines 2 jährigen Jungen mit ADEM alle Aufnahmen axiale T2 Gewichtung

*Abbildung entnommen der Publikation: Baumann M, et al. (2015) Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 86: 265-272.*

Kinder mit einer monophasischen ADEM und MOG- AK Nachweis zeigen oftmals eine gute Restitutio. In der Studie von Hennes et al. zeigen nur 2/40 seropositiven Kindern mit ADEM schwere anhaltende motorische Beeinträchtigungen/Epilepsie (Hennes et al., 2017).

Im Serum zeigen die MOG -AK über die Zeit einen rasch abnehmenden Titer, bis sie oftmals nicht mehr nachweisbar waren.



**Abbildung 9:** Die gezeigten Werte repräsentieren Titerverläufe gegen zellgebundenes MOG bei ADEM (n=16). Sie nahmen ab und lagen unter der Nachweisgrenze in 10/16 Patienten mit ADEM innerhalb von 14 Monaten. Bei keinem dieser Patienten war eine Zunahme von Anti-MOG-Antikörper gesehen.

*Abbildung entnommen der Publikation: Probstel AK et al. (2011) Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. Neurology. 2011;77(6):580-8.*

Ab Schulalter bis in die Pubertät verläuft die MOG-Ak assoziierte Erkrankung überwiegend als Neuromyelitis-Optica-Spektrum Erkrankung (NMOSD). Die Patienten erfüllen selten alle Diagnosekriterien für eine Neuromyelitis (Lechner et al., 2016; Lechner et al., 2014; Rostasy et al., 2013). In dieser Altersklasse sind die typischerweise nachweisbaren Aquaporin Antikörper nur selten nachzuweisen. Ein relapsing-remitting Verlauf ist nicht untypisch.

Ab der Pubertät lassen sich MOG-Ak überwiegend bei Patienten mit ON nachweisen. Kinder mit hohem und anhaltendem MOG-Ak sind gefährdet, weitere Episoden einer ON zu entwickeln (Rostasy et al., 2012).

Im Gegensatz dazu ist das Vorhandensein von MOG-Ak bei Kindern und Erwachsenen mit MS selten (Hennes et al., 2017; Spadaro et al., 2016). In den 3 Kindern aus unserer Studiengruppe waren die MOG-Ak im Verlauf nicht mehr nachweisbar (Hennes et al., 2017). Bei den untersuchten Erwachsenen konnten die MOG-Ak in 5/104 Patienten eines MS Kollektives in fluktuierenden Titern nachgewiesen werden. Klinisch boten die MS Patienten einen relapsing-remitting Verlauf mit häufiger Beteiligung von Hirnstamm und Myleon

(Spadaro et al., 2016). Die Behandlung mit typischen MS Medikamenten zeigte überwiegend keinen Erfolg.

## Zusammenfassung

MOG-Ak assoziierte Erkrankungen stellen eine distinkte Entität unter den entzündlichen Erkrankungen des ZNS dar. Prädilektionsstellen im ZNS sind der N Optikus und das Rückenmark. Je jünger die Kinder sind, desto polysymptomatischer verläuft die Erkrankung im Sinne einer ADEM mit überwiegender vollständiger Restitutio. Passend dazu persistieren die MOG-Ak nicht. Ältere Kinder zeigen eher einen NMSOD Verlauf. Ein remittierender Verlauf mit persistierenden Antikörpern ist typisch. Klinisch zeigen die Patienten schwere Schübe mit oft bleibenden Behinderungen. Ab der Pubertät manifestiert sich die Erkrankung überwiegend mit schweren und oft bilateralen ON. Rezidivierende Verläufe sind bei hohen und persistierenden MOG-Ak nicht ungewöhnlich.

## Publikationen mit eigener Beteiligung zum Thema Diagnostik/ MOG-AK

### *Originalarbeiten*

- 1) Rostasy K, Nagl A, Lutjen S, Roll K, Zotter S, **Blaschek A**, Korenke GC, Karenfort M, Gotwald T, Holthausen H (2009) Clinical outcome of children presenting with a severe manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics* 40: 211-217.
- 2) Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Breithaupt, C., Weissert, R., Jacob, U., Krumbholz, M., Kuempfel, T., **Blaschek, A.**, Stark, W., Gartner, J., Pohl, D., Rostasy, K., Weber, F., Forne, I., Khademi, M., Olsson, T., Brilot, F., Tantsis, E., Dale, R. C., Wekerle, H., Hohlfeld, R., Banwell, B., Bar-Or, A., Meinl, E., Derfuss, T. (2011) Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011;77(6):580-8.
- 3) Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gartner J, Kraus V, Karenfort M, Tibussek D, **Blaschek A**, Bajer-Kornek B, et al. (2012) Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 69: 752-756.
- 4) Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, **Blaschek A**, Korenke C, Pritsch M, Pohl D, et al. (2013) Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19: 1052-1059.
- 5) Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, Karenfort M, Selch C, Hausler M, Eisenkolbl A., Selch, C., Hausler, M., Eisenkolbl, A., Salandin, M., Gruber-Sedlmayr, U., **Blaschek, A.**, Kraus, V., Leiz, S., Finsterwalder, J., Gotwald, T., Kuchukhidze, G., Berger, T., Reindl, M., Rostasy, K. (2015) Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86: 265-272.
- 6) Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard K, Karenfort M, Leiz S, Pohl D, Venkateswaran S, Pritsch M, Koch, J., Schimmel, M., Hausler, M., Klein, A., **Blaschek, A.**, Thiels, C., Lucke, T., Gruber-Sedlmayr, U., Kornek, B., Hahn, A., Leypoldt, F., Sandrieser, T., Gallwitz, H., Stoffels, J., Korenke, C., Reindl, M., Rostasy, K. (2016) Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica

and limited forms of the disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 87: 897-905.

- 7) Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, Metz I, **Blaschek A**, Dick A, Bruck W, et al. (2016) Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3: e257.
- 8) Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, **Blaschek A**, Brantner-Inthaler S, Diepold K, Eisenkolbl A, Gotwald T, et al. (2017) Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 89: 900-908.
- 9) Baumann M, Grams M, Djurdjevic T, Wendel E, Lechner C, **Blaschek A**, et al. (2018) MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein *J Neurol* 265 (4): 845-855
- 10) Baumann M, Grams M, Djurdjevic T, Wendel E, Lechner C, **Blaschek A**, et al. (2018) MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein *J Neurol* 265 (4): 845-855

### **Zitierfähige Abstracts**

- 1) Nagl A, Lütjen S, Zotter S, **Blaschek A**, Korenke C, Holthausen H, Rostasy K Clinical Long term follow-up of children with a severe acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Neuropediatrics*, 2009; 40, V19
- 2) Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U, Krumbholz M, Kümpfel T, **Blaschek A** et al. I. Anti-MOG autoantibodies in children with acute demyelination: Comparison of assays and longitudinal analysis. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S19 P49
- 3) Lechner C, Baumann M, Schanda K, **Blaschek A**, Lücke T et al. MOG- und AQP-4-IgG Antikörper bei Kindern mit Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP049
- 4) Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Karenfort M., Koch, J., Selch, C., Häusler, M., Kraus, V., Mader, S., Salandin, M., Gruber-Sedlmeyer, U., Piepkorn, M., **Blaschek, A.**, Eisenköbl, A, Leiz, S., Finsterwalder, J., Berger, T., Reindl, M., Rostasy, K. Klinische und neuroradiologische Merkmale von Kindern mit MOG-positiver und MOG-negativer ADEM. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP048
- 5) Hennes EM, Baumann M, Schimmel M, Karenfort M, Häußler M, Bajer-Kornek B, **Blaschek A**, Leiz S, Gottwald T, Berger T, Reindl M, Rostasy K. Role of MOG antibodies in the differential diagnosis of acquired demyelinating CNS syndromes in children. *Neuropediatrics* 2016; 47 PS01-17,

### **Buchkapitel**

- 1) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Multiple Sklerose / ADEM in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag , 2009 399- 405
- 2) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Optikus Neuritis in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag, 2009 373-376
- 3) Heinen F, Borggräfe I, Berner M, Bonfert M, **Blaschek A**. (2015) Infektionen des ZNS und Multiple Sklerose. In Reinhardt et al. Therapie und Krankheiten im Kindes- und Jugendalters, 9. Auflage, 2015 Springer Verlag

- 4) **Blaschek A.**, Rostasy K (2017) Multiple Sclerosis / ADEM. NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps. In Heinen et al., Kohlhammer Verlag, 2017
- 5) **Blaschek A.**, Rostasy K (2017) Opticus neuritis. NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps. In Heinen et al., Kohlhammer Verlag, 2017
- 6) **Blaschek A** (eingereicht) Kapitel 6.4 ADEM / MS Heinen F Hrsg. *Pediatric stroke manual*. Kohlhammer Verlag. Erscheinen Q2 2018 erwartet

## Zusammenfassung/Ausblick

Trotz Kenntnis verschiedener, einleitend dargestellter, genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren, sind sowohl Ätiologie als auch Pathogenese zu jetzigen Zeitpunkt über alle Altersklassen nur unvollständig verstanden. Insbesondere die Frage, inwieweit eine autoimmun-entzündliche Erkrankung des Gehirns bei Heranwachsenden die normalen Reifungsprozesse des ZNS beeinflussen, sind aktuell unklar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss von Mutationen in zwei Genen für episodische Fiebersyndrome (TRAPS/ FMF). Diese stellen einen Risikofaktor für die Entstehung der MS dar. Dies gilt umso deutlicher für die früh beginnende MS im Kindesalter (Publikation A, B) im Vergleich zu erwachsenen MS Patienten. Während offensichtlich die Mutation einen Einfluss auf das Manifestationsalter hat, zeigen interessanterweise die Daten der bisher untersuchten MS Patienten in unseren Kollektiven und den publizierten größeren Studien anderer Autoren keinen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf der MS.

Da kein singulärer Biomarker zur Bestätigung der Diagnose MS bislang existiert, wird die Diagnose anhand klinischer und bildgebender Kriterien gestellt. Umso wichtiger ist es dabei, distinkte Entitäten, die der MS ähneln, aber einen anderen Verlauf und ein anderes Ansprechen auf Therapeutika zeigen, von dieser abzugrenzen. Es wurden in dieser vorliegenden Arbeit (Publikation D) Pathways erarbeitet, um eine sichere und frühzeitige Diagnose zu stellen, sowie die Risiken diagnostischer Eingriffe bewertet.

MOG-Ak assoziierte Erkrankungen stellen eine distinkte Entität unter den entzündlichen Erkrankungen des ZNS dar. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Prädispositionsstellen dieser Erkrankung sowohl der Nervus Optikus als auch das Myelon sind. Je jünger die Kinder, desto polysymptomatischer verläuft die Erkrankung im Sinne einer ADEM mit überwiegender vollständiger Restitutio. Passend dazu persistieren die MOG-Ak nicht. Ältere Kinder zeigen eher einen NMSOD-Verlauf. Ein remittierender Verlauf mit persistierenden Antikörpern ist typisch. Klinisch zeigen die Patienten schwere Schübe mit oft bleibenden Behinderungen. Ab der Pubertät manifestiert sich die Erkrankung überwiegend mit schweren und oft bilateralen ON. Rezidivierende Verläufe sind bei hohen und persistierenden MOG-Ak nicht ungewöhnlich. Zukünftig soll diese Entität bildgebend weiter untersucht, zeigen sich auch hier frühe Veränderungen in der weißen Substanz in den diffusionsgewichteten Aufnahmen?

Die Feinstruktur unseres Gehirns unterliegt bis ins Erwachsenenalter regelhaft großen Anpassungen. Vor allem in den Pubertätsjahren zeigen sich deutliche Änderungen in der Myelinstruktur, zusammen mit den kognitiven, emotionalen, motorischen und behavioralen Veränderungen dieses Lebensabschnittes.

Jegliche Pathologie, die in diesen Prozess der Myelinisierung eingreift, beeinflusst die Integrität der weißen Substanz. Damit stellt die MS des Kindes- und Jugendalters einen hohen Risikofaktor für eine Störung der Reifungsprozesse im ZNS dar. Mögliche Ursachen dieser Veränderungen sind vielfältig und umfassen direkte Krankheitseffekte wie axonale Schädigung und Demyelinisierung oder indirekte Effekte wie langwierige oder gehemmte Reifung.

Die vorliegende Arbeit hat die Mikrostruktur der weißen Substanz bei Kindern mit MS untersucht (Publikation C). Es konnte gezeigt werden, dass die Mikrostruktur deutlich verändert ist. Dabei ist diese nicht nur in Bereichen auffällig, die in konventionellen MRT Aufnahmen eine Demyelinisierung aufzeigen, sondern insbesondere zeigen sich Veränderungen auch im *normal appearing white matter*. Die Mikrostruktur der weißen Substanz ist damit bereits sehr früh im Krankheitsverlauf bei MS im Kindesalter verändert. Daraus ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit, auch bei wenigen demyelinisierenden Läsionen in der klassischen MRT Bildgebung, eine antiinflammatorische Therapie zu beginnen. Angesichts der deutlich zunehmenden Zahl verfügbarer Therapeutika in den letzten Jahren, mit teils sehr hoher Effektivität aber auch Nebenwirkungsrate, kommt der Schweregradbestimmung der MS bei Diagnose ein immer größere Bedeutung zu. Ziel zukünftiger Untersuchungen soll sein, den longitudinalen Verlauf der DTI Veränderungen beim individuellen Patienten darzustellen. Kann man einen Einfluss der Therapie auf die DTI-Parameter aufzeigen?

# Kopfschmerzen

## Einleitung

Die Prävalenz der Kopfschmerzen von Kindheit bis zum frühen Erwachsenenalter hat in den letzten Jahrzehnten eindeutig zugenommen (Von Stulpnagel, Blaschek, Lee, & Heinen, 2006) (Lewis et al., 2002). Migräne und Spannungskopfschmerz (TTH) sind die am häufigsten genannten primären Kopfschmerzsyndrome in dieser Altersgruppe, mit einer Gesamtprävalenz innerhalb der letzten 12 Monate vor der Datenerhebung zwischen 52 und 78 % (Fendrich et al., 2007; Kroner-Herwig, Heinrich, & Morris, 2007; Laurell, Larsson, & Eeg-Olofsson, 2004). Kopfschmerzen besitzen eine große alltagseinschränkende Bedeutung, angefangen von Schulausfallzeiten, Abwesenheit der Eltern vom Arbeitsplatz bis zum chronischen Schmerzmittelmissbrauch.

Die Beteiligung des myofaszialen Gewebes am myofaszialen Schmerzsyndrom ist offenbar eine der häufigsten Ursachen für akute und chronische muskuloskeletale Schmerzen in der Allgemeinmedizin (v.a. Schmerzen im unteren Rückenbereich, Schulter-/ Nackenschmerzen und Kopfschmerzsyndrome). Myofasziale Triggerpunkte sind das klinische Kennzeichen des myofaszialen Schmerzsyndroms. Myofasziale Triggerpunkte werden durch das Vorhandensein eines hyperirritablen tastbaren Knotens innerhalb einer straffen Muskelfaserbande definiert, die mit lokaler Druckschmerzhaftigkeit, lokaler Zuckungsreaktion und übertragenem Schmerz entfernt vom Triggerpunktbereich (sogenanntes übertragenes Schmerzmuster) verbunden sind (Fernandez-de-las-Penas, Cuadrado, Arendt-Nielsen, Simons, & Pareja, 2007; Fernandez-de-Las-Penas, Cuadrado, & Pareja, 2006; von Stulpnagel et al., 2009).

## Definitionen

### Migräne

Die Migräne ist eine klinische Diagnose, alltagsrelevante Biomarker sind nicht bekannt. Im Kindes und Jugendalter wird die Migräne (in Anlehnung mit Einschränkungen an ICHD-3) anhand folgender 5 Punkte (A-E) definiert (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013):

- (A) Mindestens 5 Attacken mit den Kriterien B-D
  - a. Dies wird bei Beginn der Erkrankung naturgemäß nicht erreicht. Im Kindesalter scheint die diagnostische Fixierung auf 5 Attacken nicht passend
- (B) Die Kopfschmerzattacke dauert bei Kindern und Jugendlichen oft weniger als 4h, typischerweise eher 2-4 h, auch kürzere Attacken möglich
- (C) Der Kopfschmerz zeigt mindestens 2 der 4 folgenden Charakteristika
  - a. Bis zur Pubertät in der Regel frontal, danach wie bei den Adults überwiegend unilateral
  - b. Der Schmerzcharakter ist in der Kindheit schwer zu beschreiben, mit hohem Bias durch die Eltern, ab Pubertät pulsierend/pochend
  - c. Moderate bis Schwere Schmerzintensivität
  - d. Aggravierung durch körperliche Anstrengung bzw. Rückzug aus Alltagsroutine

- (D) Schwindel und Erbrechen sind häufig. Photophobie und Phonophobie zeigen sich häufiger durch Rückzug in ein dunkles, stilles Zimmer, als durch explizite Angabe.
- (E) Es liegen keine anderen Diagnosen vor.

## **Spannungskopfschmerzen**

Spannungskopfschmerzen werden als drückende bis ziehende beidseitige Kopfschmerzen („wie ein Band um den Kopf“) mit leichter bis mäßiger Intensität angegeben. Sie sind typischerweise bilateral und dauern Minuten bis Tage an. Es zeigt sich im Gegensatz zur Migräne keine Verstärkung durch körperliche Aktivität. Photophobie oder Phonophobie können anwesend sein.

## **Publikationen mit eigener Beteiligung**

### ***Originalarbeiten***

- 1) von Stulpnagel C, Reilich P, Straube A, Schafer J, **Blaschek A**, Lee SH, Muller-Felber W, Henschel V, Mansmann U, Heinen F (2009) Myofascial trigger points in children with tension-type headache: a new diagnostic and therapeutic option. Journal of child neurology 24: 406-409.

### ***Übersichtsarbeiten***

- 1) Von Stulpnagel C, **Blaschek A**, Lee SH, Heinen F (2006) [Primary headache in children]. MMW Fortschritte der Medizin 148: 39-41

### ***Zitierfähige Abstracts***

- 1) Stulpnagel C, Reilich P, Schäfer J, **Blaschek A**, Lee SH, Henschel V, Mansmann U, Heinen F. Myofasciale Triggerpunkte bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen: neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten? Neuropediatrics, 2007; 37 P94

### ***Buchbeiträge***

- 1) Stulpnagel C, Reilich P, Straube A, Schäfer J, **Blaschek A**, Lee SH, Müller-Felber W, Henschel V, Mansmann U, Heinen F. (2007) Myofasciale Triggerpunkte bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen: neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten? In Staudt F (ed.) Aktuelle Neuropädiatrie, 2007; 352-355

## Zielsetzung

### Eigene Vorarbeiten

In einer Pilotstudie zur Untersuchung und Behandlung von Spannungskopfschmerzen wurde die Rolle von Triggerpunkten im Kindes- und Jugendalter untersucht (von Stulpnagel et al., 2009). Ziel der Pilotstudie war es, die Wirkung einer neuen Triggerpunkt-spezifischen Physiotherapie auf die Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer bei Kindern mit Spannungskopfschmerz zu untersuchen.

Ergebnisse: Nach einer durchschnittlichen Anzahl von 6,5 Therapiesitzungen war die Kopfschmerzfrequenz um 67,7 %, die Intensität um 74,3 % und die Kopfschmerzdauer um 77,3 % reduziert. Nebenwirkungen traten während der Behandlung nicht auf. Diese vorläufigen Ergebnisse deuten auf eine Rolle von aktivem TrP auch bei Kindern mit TTH hin. TrP-spezifische Physiotherapie scheint eine wirksame Therapie bei Kindern mit primären Kopfschmerzen zu sein. Weitere prospektive Studien in einer größeren Kohorte sind gerechtfertigt.

Diese ersten Ergebnisse führten zur Planung einer Querschnittsstudie in der Stadt München mit dem Ziel die Prävalenz von Kopfschmerzen und die Assoziationen mit verschiedenen Einflussfaktoren zu untersuchen. Es wurden im Jahr 2009 1260 Schüler an 11 Gymnasien in der 9 und 10. Klassenstufe untersucht.

Als primäre Zielgröße wurde das Vorliegen von Kopfschmerzen oder Migräne im Rahmen eines standardisierten Fragebogens (Kriterien nach IHS-Klassifikation) erhoben.

Es wurden folgende Einflussfaktoren untersucht:

- (psycho-) somatische Beschwerden insbesondere Schmerz in der Muskulatur
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Charakterisierung der Kopfschmerzen
- Stress
- Ernährungsgewohnheiten
- körperliche Aktivität

Ziel der vorliegenden Arbeiten war es eine Assoziation zwischen Muskelschmerzen und Kopfschmerzen bei Jugendlichen in einer großen populationsbasierten Stichprobe zu erkennen.

### Muskel und Kopfschmerzen (Publikation E und F)

- 1) Untersuchung der Assoziation von Schmerzen in der Muskulatur mit Migräne oder Spannungskopfschmerz
- 2) °Untersuchung der gefundenen Assoziation in Bezug zu anderen Risikofaktoren für Kopfschmerzen? Stellt der Muskelschmerz einen eigenen unabhängigen Risikofaktor dar?

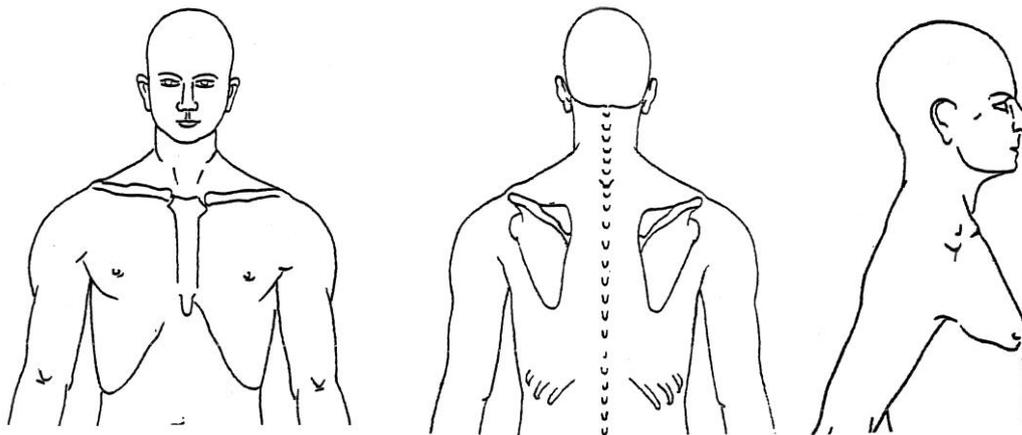
## Ergebnisse

### Publikation E

**Blaschek A**, Milde-Busch A, Straube A, Schankin C, Langhagen T, Jahn K, Schroder SA, Reiter K, von Kries R, Heinen F (2012) Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 32: 241-249.

Ziel: besteht eine Assoziation zwischen Muskelschmerzen und Kopfschmerzen bei Jugendlichen?

Methoden: Gymnasiasten wurden gebeten, einen Fragebogen zu Kopfschmerzen und den damit verbundenen Lebensstilfaktoren auszufüllen. Muskuläre Schmerzen wurden durch die Darstellung betroffener Bereiche in schematischen Zeichnungen eines Körpers und durch provozierten Muskelschmerz bei kontrollierten Bewegungen von Kopf-, Nacken- und Schulterregionen bewertet.



**Abbildung 10:** Schemazeichnungen aus dem Fragebogen zur Lokalisierung von Muskelschmerzen oder schmerzempfindlichen Stellen.

Ergebnisse: Die Prävalenz von Kopfschmerz innerhalb der letzten 6 Monate überstieg 80 %. Bei allen Probanden traten Muskelschmerzen oder Bewegungsschmerzen am deutlichsten in der Nacken- und Schulterregion auf. 9-27 % aller Probanden ohne Kopfschmerzen gaben diese an und bis zu 63 % der Individuen mit Migräne oder gemischter Migräne/ Spannungskopfschmerzen. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen nahm mit zunehmender Chronizität von Spannungskopfschmerzen signifikant zu.

Zusammenfassung:

Es wurde ein starker Zusammenhang zwischen Muskelschmerzen in der Nacken-/ Schulterregion und Kopfschmerzen beobachtet, was auf die Bedeutung von Muskelschmerzen für Kopfschmerzen bei Jugendlichen hinweist. Auch in dieser

Altersgruppe scheint der Muskelschmerz bei chronischen Spannungskopfschmerzen und unerwarteterweise vor allem von besonderer Bedeutung bei Migräne zu sein. Dies war der wichtigste neue Befund der Studie.

**Tabelle 3:** Lokalisation schmerzhafter Muskelareale nach Kopfschmerztyp bzw. Häufigkeit

	Total (n=1,260)	No headache (n=213)	Any headache (n=1047)	Migraine (n=129)	TTH		Migraine+ TTH (n=249)	MH† (n=55)
					Total (n=614)	Chronic (n=280)		
Screening question pain-sensitive spots in head, neck, shoulder (yes)	452 (35.9%)	37 (17.4%)	<b>415 (39.6%)<sup>c</sup></b>	<b>67 (51.9%)<sup>c</sup></b>	<b>204 (33.2%)<sup>c</sup></b>	<b>130 (46.4%)<sup>c</sup></b>	<b>125 (50.2%)<sup>c</sup></b>	<b>19 (34.5%)<sup>b</sup></b>
Frontal/temporal muscles	167 (13.3%)	13 (6.1%)	<b>154 (14.7%)<sup>c</sup></b>	<b>31 (24.0%)<sup>c</sup></b>	<b>71 (11.6%)<sup>a</sup></b>	<b>53 (18.9%)<sup>c</sup></b>	<b>49 (19.7%)<sup>c</sup></b>	3 (5.5%)
Face	80 (6.3%)	9 (4.2%)	71 (6.8%)	<b>13 (10.1%)<sup>a</sup></b>	34 (5.5%)	<b>26 (9.3%)<sup>a</sup></b>	<b>22 (8.8%)<sup>a</sup></b>	2 (3.6%)
Back of the head	44 (3.5%)	5 (2.3%)	39 (3.7%)	8 (6.2%)	19 (3.1%)	15 (5.4%)	12 (4.8%)	0
Neck	167 (13.3%)	12 (5.6%)	<b>155 (14.8%)<sup>c</sup></b>	<b>25 (19.4%)<sup>c</sup></b>	<b>65 (10.6%)<sup>a</sup></b>	<b>42 (15.0%)<sup>c</sup></b>	<b>58 (23.3%)<sup>c</sup></b>	7 (12.7%)
Shoulder/neck	368 (29.2%)	29 (13.6%)	<b>339 (32.4%)<sup>c</sup></b>	<b>53 (41.1%)<sup>c</sup></b>	<b>163 (26.5%)<sup>c</sup></b>	<b>99 (35.4%)<sup>c</sup></b>	<b>106 (42.6%)<sup>c</sup></b>	<b>17 (30.9%)<sup>b</sup></b>
Shoulder	312 (24.8%)	26 (12.2%)	<b>268 (27.3%)<sup>c</sup></b>	<b>46 (35.7%)<sup>c</sup></b>	<b>139 (22.6%)<sup>c</sup></b>	<b>85 (30.4%)<sup>c</sup></b>	<b>87 (34.9%)<sup>c</sup></b>	<b>14 (25.5%)<sup>a</sup></b>
Chest	55 (4.4%)	5 (2.3%)	50 (4.8%)	<b>12 (9.3%)<sup>b</sup></b>	24 (3.9%)	15 (5.4%)	11 (4.4%)	3 (5.5%)

TTH, tension-type headache. MH, miscellaneous headache. Significant results printed in bold font: <sup>a</sup> = p<0.05; <sup>b</sup> = p<0.01; <sup>c</sup> = p<0.001.

† Chi2 tests for subjects with MH not possible due to the low number of cases. Therefore, results of Fisher's exact test are presented.

## Publikation F

**Blaschek A**, Decke S, Albers L, Schroeder AS, Lehmann S, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R (2014) Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalalgia* 34: 895-903.

### Ziel:

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, die Assoziation von Nackenschmerzen mit Migräne oder Spannungskopfschmerz zu bestätigen oder zu widerlegen und zu beurteilen, ob diese Assoziation unabhängig von anderen Risikofaktoren für Kopfschmerzen ist.

### Methoden:

Schüler der Sekundarstufe wurden eingeladen, in einer Querschnittsstudie (MUKIS: Münchner Untersuchung zu Kopfschmerz bei Gymnasiasten – Interventionsstudie 2012) einen Fragebogen zu Kopfschmerz- und Lebensstilfaktoren auszufüllen (Albers et al., 2015). Der Nackenschmerz wurde beurteilt über a) eine Screening-Frage bezüglich Nackenschmerzen und b) über betroffene Bereiche in schematischen Zeichnungen des menschlichen Körpers.

### Ergebnisse:

Insgesamt füllten 1674 Schüler (zwischen 12 und 19 Jahren) die Fragebögen aus. Die endgültige Studienstichprobe basierte auf 1445 Fragebögen mit vollständigen Angaben zu Geschlecht, Schulbildung, Art des Kopfschmerzes, Lebensstilfaktoren (Kaffeekonsum, Konsum koffeinhaltiger Getränke, Alkoholkonsum, Rauchen, körperliche Aktivität), Stress sowie Schmerzen im Kopf-, Hals-, Schulter und Nackenbereich.

Die absolute Prävalenz von Kopfschmerz mit Schmerzen in der Schulter-Hals-Region lag zwischen 7,5 % und 9,6 %. Geschlecht, Stress und Lebensstil wurden als mögliche Störfaktoren bewertet.

Fast alle Faktoren waren mit Schulter-Nacken-Schmerzen und am meisten mit Kopfschmerzen verbunden. Nach Anpassung für Confounder war die Assoziation von Nackenschmerzen mit Kopfschmerzen fast vollständig auf Migräne (OR 2,39; 95% CI 1,48-3,85) und Migräne + Spannungskopfschmerz (OR 2,12; 95% CI 1,50-2,99) beschränkt, während die Assoziation mit isolierten Spannungskopfschmerzen vernachlässigbar war (OR 1,22, 95% CI 0,87-1,69).

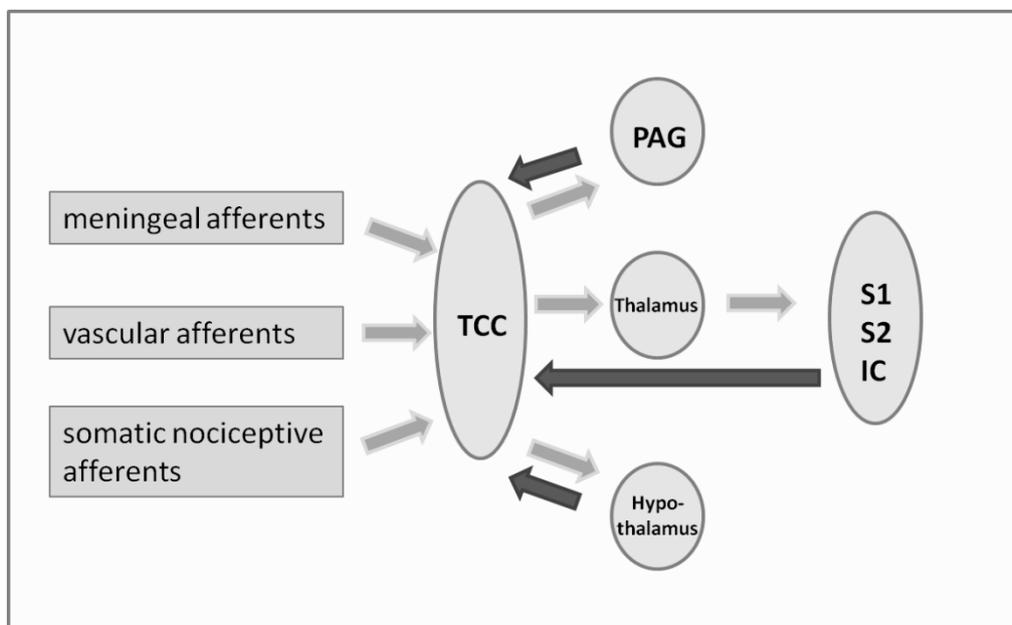
**Tabelle 4:** Assoziation von Schmerz, Geschlecht, Stress und Lifestyle

Odds Ratio and 95 %CI	Any headache N=1201	Migraine N=136	TTH N=596	Migraine+TTH N=469	Migraine+TTH&Migraine N=605
<b>pain in the neck and shoulder region (moderate/strong vs. not at all/scarcely)</b>					
<b>Univariate analysis</b>	<b>2.04</b> [1.52-2.72]	<b>3.44</b> [2.22-5.33]	<b>1.40</b> [1.02-1.91]	<b>2.81</b> [2.03-3.89]	<b>2.94</b> [2.15-4.03]
<b>Multivariate analysis adjusted for</b>					
gender	<b>1.85</b> [1.37-2.48]	<b>3.06</b> [1.96-4.79]	1.32 [0.96-1.82]	<b>2.51</b> [1.80-3.50]	<b>2.61</b> [1.90-3.60]
gender +stress	<b>1.71</b> [1.26-2.32]	<b>2.71</b> [1.71-4.30]	1.27 [0.91-1.76]	<b>2.26</b> [1.61-3.17]	<b>2.37</b> [1.71-3.28]
gender +stress +lifestyle factors	<b>1.62</b> [1.19-2.20]	<b>2.39</b> [1.48-3.85]	1.22 [0.87-1.69]	<b>2.12</b> [1.50-2.99]	<b>2.20</b> [1.58-3.07]
<b>painful areas in the neck or shoulder region (yes vs. no)</b>					
<b>Univariate analysis</b>	<b>1.74</b> [1.30-2.33]	<b>3.15</b> [2.04-4.87]	1.07 [0.78-1.47]	<b>2.66</b> [1.93-3.67]	<b>2.76</b> [2.02-3.77]
<b>Multivariate analysis adjusted for</b>					
gender	<b>1.59</b> [1.18-2.13]	<b>2.74</b> [1.75-4.28]	1.02 [0.74-1.40]	<b>2.44</b> [1.76-3.40]	<b>2.48</b> [1.81-3.41]
gender +stress	<b>1.48</b> [1.10-2.00]	<b>2.52</b> [1.60-3.97]	0.98 [0.71-1.35]	<b>2.22</b> [1.58-3.10]	<b>2.27</b> [1.65-3.13]
gender +stress+ lifestyle factors	<b>1.42</b> [1.05-1.92]	<b>2.26</b> [1.42-3.60]	0.95 [0.68-1.31]	<b>2.10</b> [1.50-2.95]	<b>2.14</b> [1.55-2.97]

TTH, tension type headache CI, confidence interval .Results are shown as OR with binominal 95% CI. Significant results are printed in bold font.

## Diskussion:

Muskuloskeletale Schmerzen im Schulter- und Nackenbereich sind mit Migräne assoziiert, aber nicht mit Spannungskopfschmerzen. Etablierte Risikofaktoren für Kopfschmerz wie Geschlecht, Stress und Lebensstil wurden als mögliche Confunder ausgeschlossen. Wir vermuten, dass Migränepatienten besonders empfindlich auf diese reagieren. Studien zur Migräne zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für andere Schmerzarten, die vermutlich auf die intensive Schmerzerfahrung bei Migräneanfällen zurückzuführen ist (Abu-Arafeh, Razak, Sivaraman, & Graham, 2010; Milde-Busch et al., 2011). Ein erhöhter intramuskulärer Tonus infolge von (psychischem) Stress ist in dieser Hinsicht wahrscheinlich von Bedeutung. Stresszustände könnten über das limbische System zu einer prolongierten Erhöhung des regionalen Muskeltonus führen. In dessen Folge wurde postuliert, dass sich die funktionellen Eigenschaften der extrazellulären Matrix dahingehend verändern, dass eine Verstärkung von Schmerzafferenzen vom Hirnstamm bis zum Rückenmark resultiert (Sauro & Becker, 2009). Darüber hinaus zeigen Migränepatienten eine Überempfindlichkeit gegenüber sensorischen Reizen und dysfunktionale modulatorische Signalwege innerhalb des sensorischen Systems. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Migräne und Nackenschmerzen könnte über die zerviko-trigeminale Konvergenz von sensorischen Afferenzen der betroffenen Muskulatur und meningealen Strukturen hergestellt sein. Zusätzlich potenzierend wirkt sich dabei die bei der Migräne gestörte absteigende Hemmung aus.



**Abbildung 11:** Schematische Darstellung neuronaler Strukturen, die an Migräneschmerzen beteiligt sind. Afferente Bahnen sind in grauen Pfeilen, regulatorische Systeme in Schwarz dargestellt. TCC trigeminocervical complex (C1 und C2 dorsale Hörner des zervikalen Rückenmarks und kaudalen Teils des spinalen Trigeminuskerns); PAG (periaquäduktales Grau); S1 (primärer somatosensorischer Kortex); S2 (sekundärer somatosensorischer Kortex), IC (Inselrinde). *Abbildung entnommen der Publikation: Blaschek A et al. (2014) Self-*

*reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. Cephalalgia 34: 895-903.*

## Zusammenfassung

Die vorgestellten Arbeiten (E und F) zeigen, dass Jugendliche mit Migräne signifikant häufiger muskuläre Schmerzen im Kopf-/Nacken- bzw. Schulterbereich angeben als Jugendliche ohne Migräne. In unseren Untersuchungen zeigt sich diese Korrelationen nach Ausschluss möglicher Confounder nur zwischen muskulären Schmerzen und der Migräne, nicht zwischen muskulären Schmerzen und den Spannungskopfschmerzen und nicht in der Gruppe von Kindern ohne Kopfschmerzen.

Dies führte zu einem Arbeitskonzept, bei dem die Untersuchung und Behandlung schmerzhafter Areale und aktiver bzw. latenter myofasziale Triggerpunkte in die klinische Versorgung bei Kinder- und Jugendlichen mit Kopfschmerzen, vor allem der Migräne einbezogen wurde.

Zu einer multidisziplinären Versorgung gehört mittlerweile obligat ein Modul spezifische Physiotherapie, welches den jungen Patienten zum einen die Zusammenhänge von Schmerz im Muskel und Kopfschmerz aufzeigt. Zum anderen erfolgt eine patientenspezifische Haltungsschulung, ein Erlernen detonisierender Übungen sowie der Umgang mit Stressoren (Landgraf et al., 2017).

## Publikationen mit eigener Beteiligung

### **Originalarbeiten**

- 1) **Blaschek A**, Milde-Busch A, Straube A, Schankin C, Langhagen T, Jahn K, Schroder SA, Reiter K, von Kries R, Heinen F (2012) Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 32: 241-249.
- 2) **Blaschek A**, Decke S, Albers L, Schroeder AS, Lehmann S, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R (2014) Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalalgia* 34: 895-903.
- 3) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R (2010) Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 50: 1104-1114
- 4) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Borggrafe I, von Kries R, Straube A, Heinen F (2010) [Is there an association between the reduced school years in grammar schools and headache and other health complaints in adolescent students?]. *Klin Padiatr* 222: 255-260.
- 5) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Heinen F, Borggrafe I, Koerte I, Straube A, Schankin C, von Kries R (2011) Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia* 31: 774-785.

- 6) Schroeder AS, Huss K, **Blaschek A**, Koerte IK, Zeycan B, Roser T, Langhagen T, Schwerin A, Berweck S, Reilich P, et al. (2012) Ten-year follow-up in a case series of integrative botulinum toxin intervention in adolescents with chronic daily headache and associated muscle pain. *Neuropediatrics* 43: 339-345.

***Zitierfähige Abstracts***

- 1) Stülpnagel C, Reilich P, Schäfer J, **Blaschek A**, Lee SH, Henschel V, Mansmann U, Heinen F. Myofasciale Triggerpunkte bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen: neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten? *Neuropediatrics*, 2007; 37 P94
- 2) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Heinen F, Straube A, von Kries R. Ernährungs- und Lebensstilfaktoren bei Jugendlichen mit Kopfschmerzen – Ergebnisse einer Querschnittsstudie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2010; Supp 1, S93-4

## Weitere eigene Publikationen

### Neuromuskuläre Erkrankungen

#### Originalarbeiten

- 1) **Borchert A**, Wilichowski E, Hanefeld F (1999) Supplementation with creatine monohydrate in children with mitochondrial encephalomyopathies. *Muscle & nerve* 22: 1299-1300
- 2) **Blaschek A**, Glaser D, Kuhn M, Schroeder AS, Wimmer C, Heimkes B, et al. Early infantile sensory-motor neuropathy with late onset respiratory distress. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2014;24(3):269-71.
- 3) Harting I, **Blaschek A**, Wolf NI, Seitz A, Haupt M, Goebel HH, Rating D, Sartor K, Ebinger F (2004) T2-hyperintense cerebellar cortex in Marinesco-Sjogren syndrome. *Neurology* 63: 2448-2449
- 4) Senderek J, Krieger M, Stendel C, Bergmann C, Moser M, Breitbach-Faller N, Rudnik-Schoneborn S, **Blaschek A**, Wolf NI, Harting I, et al. (2005) Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjogren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nature genetics* 37: 1312-1314. DOI 10.1038/ng1678
- 5) Schroeder AS, Huss K, **Blaschek A**, Koerte IK, Zeycan B, Roser T, Langhagen T, Schwerin A, Berweck S, Reilich P, et al. (2012) Ten-year follow-up in a case series of integrative botulinum toxin intervention in adolescents with chronic daily headache and associated muscle pain. *Neuropediatrics* 43: 339-345. DOI 10.1055/s-0032-1329612
- 6) Gallenmuller C, Muller-Felber W, Dusl M, Stucka R, Guergueltcheva V, **Blaschek A**, von der Hagen M, Huebner A, Muller JS, Lochmuller H, et al. (2014) Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscular disorders : NMD* 24: 31-35.
- 7) Vill K, Ille L, Schroeder SA, **Blaschek A**, Muller-Felber W (2015) Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *Eur J Paediatr Neurol* 19: 640-646.
- 8) Vill K, Schessl J, Teusch V, Schroeder S, **Blaschek A**, Schoser B, Muller-Felber W (2015) Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: a useful screening tool in adults but not in infants. *Neuromuscular disorders : NMD* 25: 120-126
- 9) Vill K, Muller-Felber W, Teusch V, **Blaschek A**, Gerstl L, Huetker S, Albert MH (2016) Proximal muscular atrophy and weakness: An unusual adverse effect of deferasirox iron chelation therapy. *Neuromuscular disorders : NMD* 26: 322-325.
- 10) Vill K, **Blaschek A**, Glaser D, Kuhn M, Haack T, Alhaddad B, Wagner M, Kovacs-Nagy R, Tacke M, Gerstl L, et al. (2017) Early-Onset Myopathies: Clinical Findings, Prevalence of Subgroups and Diagnostic Approach in a Single Neuromuscular Referral Center in Germany. *J Neuromuscul Dis* 4: 315-325
- 11) Vill K, Ille L, **Blaschek A**, Rawer R, Landgraf MN, Gerstl L, Schroeder SA, Muller-Felber W (2017) Jumping Mechanography as a Complementary Testing Tool for Motor Function in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. *Neuropediatrics* 48: 420-425.
- 12) Vill K, Muller-Felber W, Alhaddad B, Strom TM, Teusch V, Weigand H, **Blaschek A**, Meitinger T, Haack TB (2017) A homozygous splice variant in AP4S1 mimicking neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 32: 797-799.

### **Übersichtsarbeiten**

- 1) **Borchert A**, Wolf NI, Wilichowski E (2002) Current concepts of mitochondrial disorders in childhood. *Seminars in pediatric neurology* 9: 151-159
- 2) Goebel HH, **Borchert A** (2002) Protein surplus myopathies and other rare congenital myopathies. *Seminars in pediatric neurology* 9: 160-170
- 3) Goebel HH, **Blaschek A** (2011) Protein aggregation in congenital myopathies. *Seminars in pediatric neurology* 18: 272-276.
- 4) **Blaschek A**, Vill K, Müller-Felber W. (2015) Therapiestudien bei Muskeldystrophie Duchenne. *Kinderärztliche Praxis*: 232-236
- 5) **Blaschek A**, Müller-Felber W. (2017) Aktuelle Entwicklungen in der Therapie der spinalen Muskelatrophie. *Kinder- und Jugendarzt*: 633-635
- 6) Vill K, **Blaschek A**, Schara U, Kolbel H, Hohenfellner K, Harms E, Olgemoller B, Walter MC, Müller-Felber W (2017) [Spinal muscular atrophy : Time for newborn screening?]. *Nervenarzt* 88: 1358-1366

### **Zitierfähige Abstracts**

- 1) **Borchert A**, Goebel HH. (2002) Transsarcolemmal Proteins situated central to the subsarcolemmal region. *J. Neuropathol. Neurobiol.*, 28, 154-155
- 2) Goebel HH, **Borchert A**. (2002) Histology and Histochemistry in Mitochondrial Enzephalomyopathies. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 150, 899
- 3) **Borchert A**, Harting I, Smeiting J, Goebel HH, Ebinger F, Wolf NI, Rating D (2002) Marinesco Sjögren Syndrom combined with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *Neuropediatrics*, 33A11
- 4) Harting I, **Blaschek A**, Wolf NI, Seitz A., Haupt M, Goebel HH, Rating D, Sartor K, Ebinger F. (2004) Hyperintense cerebellar cortex in marinescoSjögren syndrome: a neuroradiological finding not pathognomonic of infantile neuroaxonal dystrophy. *Neuroradiology*, 46: S131
- 5) **Blaschek A**, Borggräfe I, Schoser B, Heinen F, Müller-Felber W. (2008) Nicht muskuläre Komplikationen bei infantiler und juveniler Dermatomyositis *Neuropediatrics*; 39 (01), P84
- 6) **Blaschek A**; Strobl-Wildemann, G; Kreß, W; Heinen, F; Müller-Felber, W. (2012) Familial mutation in ACTA1 gene - clinical variability *Neuropediatrics*, 43, 99

### **Buchbeiträge**

- 1) **Borchert A**, Harting I, Smeiting J, Goebel HH, Ebinger F, Wolf NI, Rating D (2002) Marinesco Sjögren Syndrom in Kombination mit Pyruvat Dehydrogenase Defizienz. In Korinthenberg R (ed.) *Aktuelle Neuropädiatrie*, 2002, 426-429
- 2) HH Goebel, **A Blaschek**. (2004) Bedeutung und Spektrum morphologischer Veränderungen bei Mitochondrialen Myopathien. In *Mitochondriale Enzephalomyopathien im Kindesalter- kritische Aspekte zu Diagnostik und Therapie*. Hrsg. W. Sperl, P. Freisinger. APS Edition; 2004 90-102
- 3) Müller-Felber W, Schara U, unter **Mitarbeit von Blaschek A**, Gläser D, Lutz S. (2015) *Neuromuskuläre Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen*. Kohlhammer Verlag, 2015

## Literaturverzeichnis (Gesamtschrift)

- Abu-Arafeh, I., Razak, S., Sivaraman, B., & Graham, C. (2010). Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*, 52(12), 1088-1097.
- Albers, L., Straube, A., Landgraf, M. N., Filippopoulos, F., Heinen, F., & von Kries, R. (2015). Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany - burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain*, 16, 534.
- Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., . . . Marrie, R. A. (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.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., . . . Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*, 15(12), 1848-1854.
- Bauman, M., Sahin, K., Lechner, C., Hennes, E., Schanda, K., Karenfort, M., . . . Rostasy, K. (2014). Clinical and Radiological Features of Children with MOG-positive and MOG-negative ADEM. *Neuropediatrics*, 45(S 01), fp048.
- Baumann, M., Grams, A., Djurdjevic, T., Wendel, E. M., Lechner, C., Behring, B., . . . Rostasy, K. (2018). MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol*, 265(4), 845-855.
- Baumann, M., Sahin, K., Lechner, C., Hennes, E. M., Schanda, K., Mader, S., . . . Rostasy, K. (2015). Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(3), 265-272.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*, 14(3), 263-273.
- Blaschek, A., Heinen, F., & Mueller-Felber, W. (2014). Pädiatrische Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde*, 33, 138-141.
- Blaschek, A., Huppke, P., Kumpfel, T., Müller-Felber, W., & Rostasy, K. (2017). [Multiple sclerosis in childhood and adolescence : Complex, chronic and differentiated]. *Nervenarzt*, 88(12), 1377-1384.
- Blaschek A, L. T., Bechtold-Dalla Pozza S, Heinen F, Müller-Felber W. (2011). Vitamin D Spiegel bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler Sklerose. *Neuropediatrics*, 42(S22), P58.
- Bodini, B., Cercignani, M., Khaleeli, Z., Miller, D. H., Ron, M., Penny, S., . . . Ciccarelli, O. (2012). Corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years. *Hum Brain Mapp*. 30 (9) 2852-61
- Caminero, A., Comabella, M., & Montalban, X. (2011). Role of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor-associated periodic syndrome and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*, 166(3), 338-345.
- De Jager, P. L., Jia, X., Wang, J., de Bakker, P. I., Ottoboni, L., Aggarwal, N. T., . . . Oksenberg, J. R. (2009). Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*, 41(7), 776-782.
- Elliott, C., Lindner, M., Arthur, A., Brennan, K., Jarius, S., Hussey, J., . . . Linington, C. (2012). Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 135(Pt 6), 1819-1833.
- Fendrich, K., Vennemann, M., Pfaffenrath, V., Evers, S., May, A., Berger, K., & Hoffmann, W. (2007). Headache prevalence among adolescents--the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, 27(4), 347-354.

- Fernandez-de-las-Penas, C., Cuadrado, M. L., Arendt-Nielsen, L., Simons, D. G., & Pareja, J. A. (2007). Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia*, *27*(5), 383-393.
- Fernandez-de-Las-Penas, C., Cuadrado, M. L., & Pareja, J. A. (2006). Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia*, *26*(9), 1061-1070.
- Headache Classification Committee of the International Headache, S. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, *33*(9), 629-808.
- Hennes, E. M., Baumann, M., Lechner, C., & Rostasy, K. (2018). MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics*, *49*(1), 3-11.
- Hennes, E. M., Baumann, M., Schanda, K., Anlar, B., Bajer-Kornek, B., Blaschek, A., . . . Group, B. S. (2017). Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, *89*(9), 900-908.
- Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., Borisow, N., Asgari, N., Pitarokoili, K., . . . in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study, G. (2016). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*, *13*(1), 280.
- Khan, O., Filippi, M., Freedman, M. S., Barkhof, F., Dore-Duffy, P., Lassmann, H., . . . Lisak, R. (2010). Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol*, *67*(3), 286-290.
- Kroner-Herwig, B., Heinrich, M., & Morris, L. (2007). Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia*, *27*(6), 519-527.
- Krupp, L. B., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R. C., . . . International Pediatric Multiple Sclerosis Study, G. (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.
- Kumpfel, T., Gerdes, L. A., Wacker, T., Blaschek, A., Havla, J., Krumbholz, M., . . . Lohse, P. (2012). Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin E148Q as a potential risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*, *18*(9), 1229-1238.
- Kumpfel, T., Hoffmann, L. A., Pellkofer, H., Pollmann, W., Feneberg, W., Hohlfeld, R., & Lohse, P. (2008). Multiple sclerosis and the TNFRSF1A R92Q mutation: clinical characteristics of 21 cases. *Neurology*, *71*(22), 1812-1820.
- Kumpfel, T., Hoffmann, L. A., Rubsamen, H., Pollmann, W., Feneberg, W., Hohlfeld, R., & Lohse, P. (2007). Late-onset tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in multiple sclerosis patients carrying the TNFRSF1A R92Q mutation. *Arthritis Rheum*, *56*(8), 2774-2783.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*(11), 1444-1452.
- Landgraf, M. N., Konig, H., Hannibal, I., Langhagen, T., Bonfert, M. V., Klose, B., . . . Heinen, F. (2017). [Migraine in children and adolescents-brain and muscle? : Another example of why children are not small adults]. *Nervenarzt*, *88*(12), 1402-1410.
- Laurell, K., Larsson, B., & Eeg-Olofsson, O. (2004). Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia*, *24*(5), 380-388.
- Lechner, C., Baumann, M., Hennes, E. M., Schanda, K., Marquard, K., Karenfort, M., . . . Rostasy, K. (2016). Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *87*(8), 897-905.
- Lechner, C., Baumann, M., Schanda, K., Blaschek, A., Lücke, T., Klein, A., . . . Rostasy, K. (2014). MOG- and AQP-4-IgG Antibodies in Children with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and NMO-Related Symptoms. *Neuropediatrics*, *45*(S 01), fp049.
- Lewis, D. W., Ashwal, S., Dahl, G., Dorbad, D., Hirtz, D., Prensky, A., . . . Practice Committee of the Child Neurology, S. (2002). Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American

- Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 59(4), 490-498.
- Mader, S., Gredler, V., Schanda, K., Rostasy, K., Dujmovic, I., Pfaller, K., . . . Reindl, M. (2011). Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*, 8, 184.
- Masters, S. L., Simon, A., Aksentijevich, I., & Kastner, D. L. (2009). Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol*, 27, 621-668.
- Mezzapesa, D. M., Rocca, M. A., Falini, A., Rodegher, M. E., Ghezzi, A., Comi, G., & Filippi, M. (2004). A preliminary diffusion tensor and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 61(3), 366-368.
- Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., Suissa, S., & group, K. s. (2007). Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130(Pt 10), 2589-2595.
- Mikaeloff, Y., Suissa, S., Vallee, L., Lubetzki, C., Ponsot, G., Confavreux, C., & Tardieu, M. (2004). First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*, 144(2), 246-252.
- Milde-Busch, A., Blaschek, A., Heinen, F., Borggrafe, I., Koerte, I., Straube, A., . . . von Kries, R. (2011). Associations between stress and migraine and tension-type headache: Results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia*, 31, 774-785.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., . . . Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Probstel, A. K., Dornmair, K., Bittner, R., Sperl, P., Jenne, D., Magalhaes, S., . . . Derfuss, T. (2011). Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 77(6), 580-588.
- Raz, E., Cercignani, M., Sbardella, E., Totaro, P., Pozzilli, C., Bozzali, M., & Pantano, P. (2010). Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter. *Radiology*, 254(1), 227-234.
- 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. doi:10.1111/ene.12371
- Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., . . . Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 356(25), 2603-2613.
- Rostasy, K., Mader, S., Hennes, E. M., Schanda, K., Gredler, V., Guenther, A., . . . Reindl, M. (2013). Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 19(8), 1052-1059.
- Rostasy, K., Mader, S., Schanda, K., Huppke, P., Gartner, J., Kraus, V., . . . Reindl, M. (2012). Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol*, 69(6), 752-756.
- Rostasy, K., Nagl, A., Lutjen, S., Roll, K., Zotter, S., Blaschek, A., . . . Holthausen, H. (2009). Clinical outcome of children presenting with a severe manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics*, 40(5), 211-217.
- Sadovnick, A. D., Yee, I. M., Ebers, G. C., & Risch, N. J. (1998). Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS. *Neurology*, 50(3), 719-723.
- Sauro, K. M., & Becker, W. J. (2009). The stress and migraine interaction. *Headache*, 49(9), 1378-1386.
- Shinar, Y., Livneh, A., Villa, Y., Pinhasov, A., Zeitoun, I., Kogan, A., & Achiron, A. (2003). Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun*, 4(3), 197-203.

- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., . . . Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, *31*(4), 1487-1505.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, *20*(3), 1714-1722.
- Spadaro, M., Gerdes, L. A., Krumbholz, M., Ertl-Wagner, B., Thaler, F. S., Schuh, E., . . . Kumpfel, T. (2016). Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, *3*(5), e257.
- Stark, W., Huppke, P., & Gartner, J. (2008). Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol*, *255* Suppl 6, 119-122.
- Terzi, M., Taskin, E., Unal Akdemir, N., Bagci, H., & Onar, M. (2015). The relationship between familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and clinical and radiologic parameters in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci*, *125*(2), 116-122.
- Tortorella, P., Rocca, M. A., Mezzapesa, D. M., Ghezzi, A., Lamantia, L., Comi, G., & Filippi, M. (2006). MRI quantification of gray and white matter damage in patients with early-onset multiple sclerosis. *J Neurol*, *253*(7), 903-907.
- Utsunomiya, H. (2011). Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders. *Brain and Development*, *33*(3), 235-242.
- van Pelt, E. D., Mescheriakova, J. Y., Makhani, N., Ketelslegers, I. A., Neuteboom, R. F., Kundu, S., . . . Hintzen, R. Q. (2013). Risk genes associated with pediatric-onset MS but not with monophasic acquired CNS demyelination. *Neurology*, *81*(23), 1996-2001.
- Vishwas, M. S., Chitnis, T., Pienaar, R., Healy, B. C., & Grant, P. E. (2010). Tract-based analysis of callosal, projection, and association pathways in pediatric patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*, *31*(1), 121-128.
- Vishwas, M. S., Healy, B. C., Pienaar, R., Gorman, M. P., Grant, P. E., & Chitnis, T. (2012). Diffusion Tensor Analysis of Pediatric Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol*. *31*(1) 121-8
- Von Stulpnagel, C., Blaschek, A., Lee, S. H., & Heinen, F. (2006). [Primary headache in children]. *MMW Fortschr Med*, *148*(46), 39-41.
- von Stulpnagel, C., Reilich, P., Straube, A., Schafer, J., Blaschek, A., Lee, S. H., . . . Heinen, F. (2009). Myofascial trigger points in children with tension-type headache: a new diagnostic and therapeutic option. *J Child Neurol*, *24*(4), 406-409.
- Waubant, E., Mowry, E. M., Krupp, L., Chitnis, T., Yeh, E. A., Kuntz, N., . . . Network, U. S. P. M. (2011). Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*, *76*(23), 1989-1995.
- Welton, T., Kent, D., Constantinescu, C. S., Auer, D. P., & Dineen, R. A. (2015). Functionally relevant white matter degradation in multiple sclerosis: a tract-based spatial meta-analysis. *Radiology*, *275*(1), 89-96.
- Zamboni, P., Galeotti, R., Menegatti, E., Malagoni, A. M., Gianesini, S., Bartolomei, I., . . . Salvi, F. (2009). A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg*, *50*(6), 1348-1358 e1341-1343.
- Zamboni, P., Menegatti, E., Weinstock-Guttman, B., Schirda, C., Cox, J. L., Malagoni, A. M., . . . Zivadinov, R. (2009). The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol*, *24*(3), 133-138.

# Literaturverzeichnis Dr. Astrid Blaschek

## Originalarbeiten als Erst-/Seniorautor

- 1) **Blaschek A**, R VK, Lohse P, Huss K, Vill K, Belohradsky BH, Heinen F, Muller-Felber W, Kumpfel T (2018) TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol. 22(1) 72-81  
a. IF 2.013 (Stand 2016)
- 2) **Blaschek A**. MC, Pfeifenbring S., Müller-Felber W., Heinen F. (2015) Pädiatrische MS -Diagnose auf Umwegen. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 14: 86-91  
a. IF—
- 3) **Blaschek A**, Glaser D, Kuhn M, Schroeder AS, Wimmer C, Heimkes B, Schon C, Muller-Felber W (2014) Early infantile sensory-motor neuropathy with late onset respiratory distress. Neuromuscular disorders : NMD 24: 269-271.  
a. IF 2.638
- 4) **Blaschek A**, Decke S, Albers L, Schroeder AS, Lehmann S, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R (2014) Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. Cephalalgia 34: 895-903.  
a. IF 4.89
- 5) **Blaschek A**, Keeser D, Muller S, Koerte IK, Sebastian Schroder A, Muller-Felber W, Heinen F, Ertl-Wagner B (2013) Early white matter changes in childhood multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. AJNR American journal of neuroradiology 34: 2015-2020.  
a. IF 3.675
- 6) **Blaschek A**, Milde-Busch A, Straube A, Schankin C, Langhagen T, Jahn K, Schroder SA, Reiter K, von Kries R, Heinen F (2012) Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. Cephalalgia 32: 241-249.  
a. IF 3.485
- 7) **Blaschek A**, Lohse P, Huss K, Borggraefe I, Mueller-Felber W, Heinen F, Hohlfeld R, Kumpfel T (2010) Concurrent TNFRSF1A R92Q and pyrin E230K mutations in a child with multiple sclerosis. Mult Scler 16: 1517-1520.  
a. IF 4.23
- 8) **Borchert A**, Wilichowski E, Hanefeld F (1999) Supplementation with creatine monohydrate in children with mitochondrial encephalomyopathies. Muscle & nerve 22: 1299-1300  
a. IF 1.898

## Originalarbeiten als Koautor/in

- 1) Vill K, Ille L, **Blaschek A**, Rawer R, Landgraf MN, Gerstl L, Schroeder SA, Muller-Felber W (2017) Jumping Mechanography as a Complementary Testing Tool for Motor Function in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. Neuropediatrics 48: 420-425.  
a. IF 1.571 (Stand 2016)
- 2) Baumann M, Grams M, Djurdjevic T, Wendel E, Lechner C, **Blaschek A**, et al. (2018) MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein J Neurol 265 (4): 845-855  
a. IF 3.389 (Stand 2016/17)
- 3) Vill K, **Blaschek A**, Glaser D, Kuhn M, Haack T, Alhaddad B, Wagner M, Kovacs-Nagy R, Tacke M, Gerstl L, et al. (2017) Early-Onset Myopathies: Clinical Findings, Prevalence of Subgroups and Diagnostic Approach in a Single Neuromuscular Referral Center in Germany. J Neuromuscul Dis 4: 315-325.  
a. IF 2.969 (Stand 2016)

- 4) Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, **Blaschek A**, Brantner-Inthaler S, Diepold K, Eisenkolbl A, Gotwald T, et al. (2017) Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 89: 900-908.
  - a. IF 7.592
- 5) Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, Metz I, **Blaschek A**, Dick A, Bruck W, et al. (2016) Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3: e257.
  - a. IF 7.592
- 6) Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard K, Karenfort M, Leiz S, Pohl D, Venkateswaran S, Pritsch M, Koch, J., Schimmel, M., Hausler, M., Klein, A., **Blaschek, A.**, Thiels, C., Lucke, T., Gruber-Sedlmayr, U., Kornek, B., Hahn, A., Leyboldt, F., Sandrieser, T., Gallwitz, H., Stoffels, J., Korenke, C., Reindl, M., Rostasy, K. (2016) Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87: 897-905
  - a. IF 7.349
- 7) Vill K, Schessl J, Teusch V, Schroeder S, **Blaschek A**, Schoser B, Muller-Felber W (2015) Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: a useful screening tool in adults but not in infants. *Neuromuscular disorders : NMD* 25: 120-126.
  - a. IF 3.107
- 8) Vill K, Ille L, Schroeder SA, **Blaschek A**, Muller-Felber W (2015) Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *Eur J Paediatr Neurol* 19: 640-646.
  - a. IF 1.923
- 9) Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath, P., Schimmel, M., Wenner, K., Hausler, M., Lutz, S., Karenfort, M., **Blaschek, A.**, Smitka, M., Karch, S., Piepkorn, M., Rostasy, K., Lucke, T., Weber, P., Trollmann, R., Klepper, J., Haussler, M., Hofmann, R., Weissert, R., Merkschlager, A., Buttman, M., for, Grace-Ms (2015) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol* 77: 1076-1082.
  - a. IF 9.638
- 10) Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, Karenfort M, Selch C, Hausler M, Eisenkolbl A., Selch, C., Hausler, M., Eisenkolbl, A., Salandin, M., Gruber-Sedlmayr, U., **Blaschek, A.**, Kraus, V., Leiz, S., Finsterwalder, J., Gotwald, T., Kuchukhidze, G., Berger, T., Reindl, M., Rostasy, K. (2015) Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86: 265-272.
  - a. IF 6.431
- 11) Schroeder AS, Von Kries R, Riedel C, Homburg M, Auffermann H, **Blaschek A**, Jahn K, Heinen F, Borggraefe I, Berweck S (2014) Patient-specific determinants of responsiveness to robot-enhanced treadmill therapy in children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 56: 1172-1179.
  - a. IF 3.51
- 12) Gallenmuller C, Muller-Felber W, Dusl M, Stucka R, Guergueltcheva V, **Blaschek A**, von der Hagen M, Huebner A, Muller JS, Lochmuller H, et al. (2014) Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscular disorders: NMD* 24: 31-35.
  - a. IF 2.638
- 13) Bechtold S, **Blaschek A**, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M, Frohlich-Reiterer E, Molz E, Holl RW (2014) Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes care* 37: 96-101.
  - a. IF 8.42

- 14) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, **International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group** (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: 1261-1267.
  - a. IF4.863
- 15) Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, **Blaschek A**, Korenke C, Pritsch M, Pohl D, et al. (2013) Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19: 1052-1059.
  - a. IF 4.863
- 16) Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, Hellwig K, Pitarokouli K, Storm van's Gravesande K, Karenfort M, **Blaschek, A.**, Meyer, A., Seidl, R., Debelic, D., Vass, K., Prayer, D., Kristoferitsch, W., Bayas, A. (2013) Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA neurology* 70: 469-475.
  - a. IF 7.008
- 17) Schroeder AS, Kling T, Huss K, Borggraefe I, Koerte IK, **Blaschek A**, Jahn K, Heinen F, Berweck S (2012) Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. *Neuropediatrics* 43: 27-36.
  - a. IF 1.192
- 18) Schroeder AS, Huss K, **Blaschek A**, Koerte IK, Zeycan B, Roser T, Langhagen T, Schwerin A, Berweck S, Reilich P, et al. (2012) Ten-year follow-up in a case series of integrative botulinum toxin intervention in adolescents with chronic daily headache and associated muscle pain. *Neuropediatrics* 43: 339-345.
  - a. IF 1.192
- 19) Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gartner J, Kraus V, Karenfort M, Tibussek D, **Blaschek A**, Bajer-Kornek B, et al. (2012) Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 69: 752-756.
  - a. IF 7.584 ( Stand 2011)
- 20) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, Yeh EA, Bykova O, Wassmer E, Tardieu M, **International Pediatric MS Study Group** et al. (2012) Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 18: 116-127.
  - a. IF4.472
- 21) Kumpfel T, Gerdes LA, Wacker T, **Blaschek A**, Havla J, Krumbholz M, Pollmann W, Feneberg W, Hohlfeld R, Lohse P (2012) Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin E148Q as a potential risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 18: 1229-1238.
  - a. IF 4.472
- 22) 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: 1768-1774.
- 23) Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Breithaupt, C., Weissert, R.,, Jacob, U., Krumbholz, M., Kuempfel, T., **Blaschek, A.**, Stark, W., Gartner, J., Pohl, D., Rostasy, K., Weber, F., Forne, I., Khademi, M., Olsson, T., Brilot, F., Tantsis, E., Dale, R. C., Wekerle, H., Hohlfeld, R., Banwell, B., Bar-Or, A., Meinl, E., Derfuss, T. (2011) Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011;77(6):580-8. Epub 2011/07/29
  - a. IF 8.312
- 24) Ertl-Wagner B, Koerte I, Kumpfel T, **Blaschek A**, Laubender RP, Schick M, Steffinger D, Kaufmann D, Heinen F, Reiser M, et al. (2012) Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18(7): 1000-7
  - a. IF 4.472
- 25) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Heinen F, Borggrafe I, Koerte I, Straube A, Schankin C, von Kries R (2011) Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia* 31: 774-785.
  - a. IF 3.43

- 26) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Borggrafe I, von Kries R, Straube A, Heinen F (2010) [Is there an association between the reduced school years in grammar schools and headache and other health complaints in adolescent students?]. *Klin Padiatr* 222: 255-260.
  - a. IF 1.583
- 27) Milde-Busch A, **Blaschek A**, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R (2010) Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 50: 1104-1114.
  - a. IF 2.642
- 28) Borggrafe I, Kiwull L, Schaefer JS, Koerte I, **Blaschek A**, Meyer-Heim A, Heinen F (2010) Sustainability of motor performance after robotic-assisted treadmill therapy in children: an open, non-randomized baseline-treatment study. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 46: 125-131.
  - a. IF 2.246
- 29) von Stulpnagel C, Reilich P, Straube A, Schafer J, **Blaschek A**, Lee SH, Muller-Felber W, Henschel V, Mansmann U, Heinen F (2009) Myofascial trigger points in children with tension-type headache: a new diagnostic and therapeutic option. *Journal of child neurology* 24: 406-409.
  - a. IF 1.592
- 30) Rostasy K, Nagl A, Lutjen S, Roll K, Zotter S, **Blaschek A**, Korenke GC, Karenfort M, Gotwald T, Holthausen H (2009) Clinical outcome of children presenting with a severe manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics* 40: 211-217.
  - a. IF 1.377
- 31) Senderek J, Krieger M, Stendel C, Bergmann C, Moser M, Breitbach-Faller N, Rudnik-Schoneborn S, **Blaschek A**, Wolf NI, Harting I, et al. (2005) Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjogren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nature genetics* 37: 1312-1314.
  - a. IF 25.797
- 32) Harting I, **Blaschek A**, Wolf NI, Seitz A, Haupt M, Goebel HH, Rating D, Sartor K, Ebinger F (2004) T2-hyperintense cerebellar cortex in Marinesco-Sjogren syndrome. *Neurology* 63: 2448-2449  
IF 5.973

### Kasuistiken/Case Reports

- 1) Vill K, Muller-Felber W, Teusch V, **Blaschek A**, Gerstl L, Huetker S, Albert MH (2016) Proximal muscular atrophy and weakness: An unusual adverse effect of deferasirox iron chelation therapy. *Neuromuscular disorders : NMD* 26: 322-325.
  - a. IF 2.969
- 2) **Blaschek A**, Glaser D, Kuhn M, Schroeder AS, Wimmer C, Heimkes B, Schon C, Muller-Felber W (2014) Early infantile sensory-motor neuropathy with late onset respiratory distress. *Neuromuscular disorders : NMD* 24: 269-271.
  - a. IF 2.638
- 3) **Blaschek A**, Lohse P, Huss K, Borggrafe I, Mueller-Felber W, Heinen F, Hohlfeld R, Kumpfel T (2010) Concurrent TNFRSF1A R92Q and pynin E230K mutations in a child with multiple sclerosis. *Mult Scler* 16: 1517-1520.
  - b. IF 4.23

### Übersichtsarbeiten

- 1) **Blaschek A**, Huppke P., Kumpfel T, Muller-Felber W, Rostasy K. (2017) Multiple sclerosis in childhood and adolescence : Complex, chronic and differentiated. *Nervenarzt* 88:13777-84
  - a. IF 0,872

- 2) **Blaschek A.** , Muller-Felber W Heinen F. , Huppke P. (2017) S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. Bayrisches Ärzteblatt: 200-205
  - a. IF--
- 3) **Blaschek A.** , Müller-Felber W. (2017) Aktuelle Entwicklungen in der Therapie der spinalen Muskelatrophie. Kinder- und Jugendarzt: 633-635
  - a. IF--
- 4) Vill K, **Blaschek A**, Schara U, Kolbel H, Hohenfellner K, Harms E, Olgemoller B, Walter MC, Muller-Felber W (2017) [Spinal muscular atrophy : Time for newborn screening?]. Nervenarzt 88: 1358-1366.
  - a. IF 0.872
- 5) Huppke P. GJ, **Blaschek A.** , Brück W. , Gold R., Karenfort M., Lücke T., Rostasy K., (2016) S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, AWMF Register 022/014
  - a. IF—
- 6) **Blaschek A.** Vill K, Müller-Felber W. (2015) Therapiestudien bei Muskeldystrophie Duchenne. Kinderärztliche Praxis: 232-236
  - a. IF--
- 7) **Blaschek A**, Heinen F, Mueller-Felber W (2014) Pädiatrische Multiple Sklerose. Nervenheilkunde 33: 138-141
  - a. IF 0.281 (Stand 2012)
- 8) Schroeder AS, Homburg M, Vill K, **Blaschek A**, Mueller-Felber W, Heinen F (2014) Pädiatrische Bewegungsstörungen. Nervenheilkunde 33: 143-150
  - a. IF 0.281 (Stand 2012)
- 9) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, **International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group** (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: 1261-1267.
  - a. IF 4.863
- 10) **Blaschek A**, Storm van's Gravesande K, Heinen F, Pritsch M, Mall V, Calabrese P (2012) Neuropsychological aspects of childhood multiple sclerosis: an overview. Neuropediatrics 43: 176-183.
  - a. IF 1.192
- 11) Goebel HH, **Blaschek A** (2011) Protein aggregation in congenital myopathies. Seminars in pediatric neurology 18: 272-276.
  - a. IF 1.652
- 12) Von Stulpnagel C, **Blaschek A**, Lee SH, Heinen F (2006) [Primary headache in children]. MMW Fortschritte der Medizin 148: 39-41
  - a. IF --
- 13) Goebel HH, **Borchert A** (2002) Protein surplus myopathies and other rare congenital myopathies. Seminars in pediatric neurology 9: 160-170
  - a. IF 1.862 (Stand 2010)
- 14) **Borchert A**, Wolf NI, Wilichowski E (2002) Current concepts of mitochondrial disorders in childhood. Seminars in pediatric neurology 9: 151-159
  - a. IF 1.862 (Stand 2010)

## Buchbeiträge

- 1) **Blaschek A** (eingereicht) Kapitel 6.4 ADEM / MS Heinen F Hrsg. *Pediatric stroke manual*; Kohlhammer Verlag. Erscheinen Q2 2018 erwartet
- 2) **Blaschek A.**, Rostasy K (2017) Multiple Sclerosis / ADEM. NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps. In Heinen et al. , Kohlhammer Verlag, 2017
- 3) **Blaschek A.**, Rostasy K (2017) Opticus neuritis. NeuroKids – Child Neurology Workbook: Diagnosis and Therapy - Mind Maps. In Heinen et al., Kohlhammer Verlag, 2017
- 4) Heinen F, Borggräfe I, Berner M, Bonfert M, **Blaschek A.** (2015) Infektionen des ZNS und Multiple Sklerose. In Reinhardt et al. Therapie und Krankheiten im Kindes –und Jugendalter, 9. Auflage, 2015 Springer Verlag
- 5) Müller-Felber W, Schara U, unter **Mitarbeit von Blaschek A**, Gläser D, Lutz S. (2015) Neuromuskuläre Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Kohlhammer Verlag, 2015
- 6) **Blaschek A**, Kümpfel T, Hohlfeld R, Ertl-Wagner B, Müller-Felber W, Heinen F. (2012) Transition als Kernaufgabe der pädiatrischen Neurologie Beispiel iSPZLMU - Multiple Sklerose (MS). Report Versorgungsforschung, 2012; 187-192
- 7) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Optikus Neuritis in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al., Kohlhammer Verlag, 2009 373-376
- 8) **Blaschek A**, Rostasy K. (2009) Multiple Sklerose / ADEM in Pädiatrische Neurologie: Diagnose und Therapie. In Heinen et al., Kohlhammer Verlag , 2009 399- 405
- 9) Stülpnagel C, Reilich P, Straube A, Schäfer J, **Blaschek A**, Lee SH, Müller-Felber W, Henschel V, Mansmann U, Heinen F. (2007) Myofasciale Triggerpunkte bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen: neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten? In Staudt F (ed.) Aktuelle Neuropädiatrie, 2007; 352-355
- 10) HH Goebel, **A Blaschek.** (2004) Bedeutung und Spektrum morphologischer Veränderungen bei Mitochondrialen Myopathien. In Mitochondriale Enzephalomyopathien im Kindesalter- kritische Aspekte zu Diagnostik und Therapie. Hrsg. W. Sperl, P. Freisinger. APS Edition; 2004 90-102
- 11) **Borchert A**, Harting I, Smeiting J, Goebel HH, Ebinger F, Wolf NI, Rating D (2002) Marinesco Sjögren Syndrom in Kombination mit Pyruvat Dehydrogenase Defizienz. In Korinthenberg R (ed.) Aktuelle Neuropädiatrie ,2002, 426-429

## Letters to the editor

- 1) Vill K, Muller-Felber W, Alhaddad B, Strom TM, Teusch V, Weigand H, **Blaschek A**, Meitinger T, Haack TB (2017) A homozygous splice variant in AP4S1 mimicking neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 32: 797-799. DOI 10.1002/mds.26922  
a. IF 7.072

## Abstracts von Postern, Vorträgen

- 1) V [2018] **Blaschek A.** Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen . MS Symposium MS Therapie 2018, München 2./3. 3. 2018
- 2) V [2018] **Blaschek A.** Bildgebung bei MS Neuro Akademie: Neuro-Kids workshop, München 16./17. 3.2018
- 3) V [2017] **Blaschek A.** Erwachsenwerden mit Multipler Sklerose. 6. Tagung der deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin, München 18.11.2017
- 4) V [2017] **Blaschek A.** Update SMA Therapie. Sitzung des bayrischen Muskelzentrums München 5.7.2017
- 5) V [2017] **Blaschek A.** Therapie update spinale Muskelatrophie. Sonderkolloquium Friedrich Baur Institut. München 11.11.2017
- 6) V [2017] **Blaschek A.,** Müller-Felber W. Neuropädiatrie Motorische Entwicklung, Bewegungsstörungen, Muskelerkrankungen, Periphere Neurologie. Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit bei Kindes und Jugendlichen. München 1-2.12.2017
- 7) P [2017] Bartels F, K. Nobis, E.M. Hennes, B. Anlar, B. Bajer-Kornek, **A. Blaschek**, M. Schimmel M. Blankenburg, M. Baumann, C. Finke, K. Rostásy. Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at disease onset and brain growth failure 7th Joint ECTRIMS - ACTRIMS Meeting · Abstract: A-858-0004-00658
- 8) V [2016] **Blaschek A.** MS im Kindesalter. MS Akademie Süd 2.7.2016
- 9) V [2016] Nobis K, Bartels F, Analar B, Kornek B, **Blaschek A**, Schimmer M, Hennes EM, Blankenburg M, Häusler M, Karenfort M, Baumann M, Finke C, Rostasy K. Pediatric Multiple Sclerosis is associated with brain growth failure. Neuropediatrics 2016, 47, FV03-01
- 10) P [2016] Hennes EM, Baumann M, Schimmel M, Karenfort M, Häußler M, Bajer-Kornek B, **Blaschek A**, Leiz S, Gottwald T, Berger T, Reindl M, Rostasy K. Role of MOG antibodies in the differential diagnosis of acquired demyelinating CNS syndromes in children. Neuropediatrics 2016; 47 PS01-17, et al.
- 11) V [2015] **Blaschek A.** Vitamin D und Multiple Sklerose. ZKJ Inn Salzach 16.4.2015
- 12) P [2015] Heußinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Bajer-Kornek B, Herkenrath P, Schimmel M, Wenner K, Häusler M, Lutz S, **Blaschek A**, Smitka M, Karch S, Piepkorn M, Rostasy K, Weber P, Trollmann R, Klepper J, Häußler M, Häußler M, Hofmann R, Weissert R, Merckenschlager A, Buttman M; German-speaking Research Alliance for ChildrEn with MS (GRACE-MS) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with isolated optic neuritis: a retrospective multicenter cohort study. Neuropediatrics 2015 ; 46; PS02-01
- 13) P [2015] Heußinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath P, Schimmel M, Wenner K, Häusler M, Lutz S, **Blaschek A**, Smitka M, Karch S, Piepkorn M, Rostasy K, Weber P, Trollmann R, Klepper J, Häußler M, Häußler M, Hofmann R, Weissert R, Merckenschlager A, Buttman M; Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with isolated optic

- neuritis. *Eu J Ped Neurol* 2015; S20-S21
- 14) V [2015] **Blaschek A.** Multiple Sklerose -Erstdiagnose, Behandlung und Studien GNP Jahrestagung 2015 , Basel 24.4.2015
  - 15) V [2015] **Blaschek A.** Therapie bei spinalen Muskelatrophien. Sonderkolloquium „Diagnose und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen“. München 14.11.2015
  - 16) V [2014] **Blaschek A** , Makowski C, Stadelmann-Nesser C, Müller-Felber W, Heinen F. Diagnosestellung Multiple Sklerose auf Umwegen. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP054
  - 17) P [2014] Lechner C, Baumann M, Schanda K, **Blaschek A**, Lücke T et al. MOG- und AQP-4-IgG Antikörper bei Kindern mit Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP049
  - 18) P [2014] Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Karenfort, M., Koch, J., Selch, C., Häusler, M., Kraus, V., Mader, S., Salandin, M., Gruber-Sedlmeyer, U., Piepkorn, M., **Blaschek, A.**, Eisenköbl, A, Leiz, S., Finsterwalder, J., Berger, T., Reindl, M., Rostasy, K. Klinische und neuroradiologische Merkmale von Kindern mit MOG-positiver und MOG-negativer ADEM. *Neuropediatrics* 2014; 45; FP048
  - 19) P [2014] Heußinger N, Lutz S, Bajer-Kornek B, Kontopantelis E, Karch S ,Hofstetter P, Häußler M, Brecht I, **Blaschek A**, Buttmann M; German-speaking Research Alliance for ChildrEn with MS (GRACE-MS) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with isolated optic neuritis: a retrospective multicenter cohort study. *Neuropediatrics* 2014; FP
  - 20) P [2014] Heußinger N, Kontopantelis E, Jenke A, Trollmann R, Hofstetter P, Kornek B, Lutz S, Brecht I, Smitka M, **Blaschek A**, Rostasy K, Karch S, Häußler M, Buttmann M; German-speaking Research Alliance for ChildrEn with MS (GRACE-MS) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with isolated optic neuritis: a retrospective multicenter cohort study. ACTRIMS Congress Boston
  - 21) V [2013] Langhagen T, **Blaschek A**, Rettinger N, Mueller-Felber W, Jahn K. Case report: oculomotor apraxia in ataxia telangiectasia. *Neuropediatrics* 2013; 44: VS12\_02
  - 22) V [2013] **Blaschek A**, Keeser D, Müller S, Koerte IK, Schroeder AS, Müller-Felber EW, Heinen F, Ertl-Wagner B. Early white matter changes in childhood multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2013; 44: FV11\_03
  - 23) V [2012] **Blaschek A**, Lohse P, Kümpfel T, Heinen F, Müller-Felber W. Multiple Sklerose (MS) und periodische Fiebersyndrome: Darstellung der klinischen Symptomatik *Neuropediatrics*, 2012; 43-2, 78
  - 24) V [2012] **Blaschek, A**; Strobl-Wildemann, G; Kreß, W; Heinen, F; Müller-Felber, W. Familial mutation in ACTA1 gene - clinical variability *Neuropediatrics*, 2012; 43, 99
  - 25) P [2012] Fisch, B; Koerte, I; Kümpfel, T; **Blaschek, A**; Laubender, R; Steffinger, D; Reiser, M; Alperin, N; Hohlfeld, R; Heinen, F; Ertl-Wagner, B  
Secondary cerebrovenous outflow in relation to duration of disease in patients with multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2012; 43: 79

- 26) V [2012] Storm K, **Blaschek A**, Heinen F, Huppke P, Calabrese P, Die Evaluation eines für Kinder modifizierten Screeningverfahrens zur Erfassung kognitiver Defizite und Komorbiditäten bei Jugendlichen mit MS - Vorstellung einer Validierungsstudie. *Neuropediatrics* 2012; 43: FV17\_08
- 27) P [2012] Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, Hellwig K, Pitarokoili K, Storm van's Gravesande K, Karenfort M, **Blaschek, A.**, Meyer, A., Seidl, R., Debelic, D., Vass, K., Prayer, D., Kristoferitsch, W., Bayas, A. Natalizumab therapy in active pediatric multiple sclerosis. 2012 P 686 ECTRIMS
- 28) P [2012] Calabrese P, Storm K, **Blaschek A**, Heinen F, Huppke P, Blaschek A, Heinen F, Huppke P detecting cognitive and psychoaffective deficits in children and juvenils with multiple sclerosis: The MUSICADO study. 2012P229 ECTRIMS
- 29) P [2011] **Blaschek A**, Kümpfel T, Hohlfeld R, Ertl-Wagner B, Müller-Felber W, Heinen F. Transition als Kernaufgabe der Pädiatrischen Neurologie Beispiel iSPZ<sup>LMU</sup> - Multiple Sklerose (MS) 23.März 2011 Kaiserin-Friedrich-Stiftung Berlin "Transition- Spezielle Versorgungsanforderungen in der medizinischen Betreuung beim Übergang vom Kinder- und Jugendalter zum Erwachsenenalter"
- 30) P [2011] **Blaschek A**, Langhagen T, Bechtold-Dalla Pozza S, Heinen F, Müller-Felber W Vitamin D Spiegel bei Kindern und Jugendlichen mit Multipler Sklerose. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S22 P 58
- 31) P [2011] Langhagen T, **Blaschek A**, Heinen F, Müller-Felber W, Strupp M. Klinische Untersuchungen der vestibulären und okulomotorischen Systeme bei Kindern und Jugendlichen mit demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralen Nervensystems. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S22 P59
- 32) P [2011] Ensslen M; **Blaschek A**; Heinen F; Penzien J; Borggräfe I. Anti-NMDAR Encephalitis in children: Delineation of the epileptic phenotypes *Neuropediatrics*, 2011; 42, S32 P97
- 33) P [2011] Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U, Krumbholz M, Kümpfel T, **Blaschek A** et al. I. Anti-MOG autoantibodies in children with acute demyelination: Comparison of assays and longitudinal analysis. *Neuropediatrics*, 2011; 42, S19 P49
- 34) P [2011] Bajer-Kornek B, Schmitl B, Rostasy K, Zehetmayer S, Seidl R, **Blaschek A**, Karenfort M, Pritsch M, Penzien J, Prayer D, Vass K. Brain and spinal cord MRI in children with suspected MS. 2011 P677 Ectrims
- 35) V [2011] Ertl-Wagner B, Körte I, **Blaschek A**, Kümpfel T, Heinen F, Alperin N, Hohlfeld R Increased secondary venous drainage in patients with multiple sclerosis – is it an epiphenomenon? Radiological Society of North America
- 36) P [2010] Milde-Busch A, **Blaschek A**, Heinen F, Straube A, von Kries R. Ernährungs- und Lebensstilfaktoren bei Jugendlichen mit Kopfschmerzen – Ergebnisse einer Querschnittsstudie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2010; Supp 1, S93-4

- 37) P [2009] Nagl A, Lütjen S, Zotter S, **Blaschek A**, Korenke C, Holthausen H, Rostasy K Clinical Long term follow-up of children with a severe acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Neuropediatrics*, 2009; 40, V19
- 38) V [2009] **Blaschek A**, Koerte I, Pomschar A, Ertl-Wagner B, Borggraefe I, Müller-Felber W, Heinen F. Altered callosal anisotropy in patients with pediatric multiple sclerosis. *Eur j Paed Neurol*, 2009; 13 (Suppl1), S101
- 39) P [2008] **Blaschek A**, Borggräfe I, Schoser B, Heinen F, Müller-Felber W. Nicht muskuläre Komplikationen bei infantiler und juveniler Dermatomyositis *Neuropediatrics*, 2008; 39 (01), P84
- 40) P [2007] Stülpnagel C, Reilich P, Schäfer J, **Blaschek A**, Lee SH, Henschel V, Mansmann U, Heinen F. Myofasciale Triggerpunkte bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen: neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten? *Neuropediatrics*, 2007; 37 P94
- 41) P [2004] Harting I, **Blaschek A**, Wolf NI, Seitz A., Haupt M, Goebel HH, Rating D, Sartor K, Ebinger F. Hyperintense cerebellar cortex in marinescoSjögren syndrome: a neuroradiological finding not pathognomonic of infantile neuroaxonal dystrophy. *Neuroradiology*, 2004; 46:S131
- 42) V [2002] **Borchert A**, Goebel HH. Transsarcolemmal Proteins situated central to the subsarcolemmal region. *J. Neuropathol. Neurobiol.*, 2002; 28, 154-155
- 43) P [2002] **Borchert A**, Willichowski E, Hanefeld F. Mitochondriale DNA Mutationen beim Kearns-Sayre Syndrom - Untersuchungen zur Verteilung der Duplikationen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2002; 150, 907-908
- 44) P [2002] Goebel HH, **Borchert A**. Histology and Histochemistry in Mitochondrial Enzephalomyopathies. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2002; 150, 899
- 45) P [2002] **Borchert A**, Harting I, Smeiting J, Goebel HH, Ebinger F, Wolf NI, Rating D. Marinesco Sjögren Syndrom combined with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *Neuropediatrics*, 2002; 33A11
- 46) P [2001] **Borchert A**, Ebinger F, Rating D. Ischaemic stroke following Varicella-Zoster infection. *European Journal of Pediatric Neurology*, 2001; **Volume 5, Issue 5, Addendum**
- 47) P [1998] **Borchert A**, Willichowski E, Hanefeld F. Detection of deleted and duplicated mitochondrial DNA molecules in the urine cell sediment of children with Kearns-Sayre syndrome and proximal tubulopathy
- 48) P [1997] **Borchert A**, E. Willichowski, F. Hanefeld. Orale Kreatinsupplementation bei Kindern mit Muskelerkrankungen: Mitochondriale Myopathien
- a. Posterpreis der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

## Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt all denjenigen, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg mit Rat und Tat zur Seite standen und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Reinhardt und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein, danke ich für die Schaffung der Voraussetzungen für ein wissenschaftliches und klinisches Arbeiten am Dr. von Haunerschen Kinderspital.

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. med Florian Heinen, der mich über viele Jahre motiviert hat, weiter wissenschaftlich tätig zu sein. Sein unerschütterlicher Glaube, dass eine bessere Versorgung für den einzelnen Patienten möglich ist, wenn nur die zugrundeliegende Erkrankung besser verstanden ist, hat mich nachhaltig geprägt. Sein Denken abseits der ausgetretenen Pfade war stets inspirierend.

Auf meinem wissenschaftlichen Weg hat mich Prof. Dr. Hans Hilmar Goebel immer begleitet. Er hat mit aller Überzeugung daran geglaubt, dass klinisch tätige Ärzte sinnvoll wissenschaftlich arbeiten können. Er ist mir ein Vorbild, nie das Fragen nach dem Warum aufzugeben.

Ich bin dem gesamten Team des Motorikhauses im Dr. von Haunerschen Kinderspital sehr dankbar, dass alle immer bereit waren Zeit und Mühe in die klinische Forschung zu investieren. Diese Unterstützung lässt sich nicht genug wertschätzen. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber, der mich gelehrt hat, unkonventionell zu denken, allzu offensichtliches zu hinterfragen und dabei stets den Patienten und sein Wohl im Blick zu haben. Daneben bin ich Dr. Katharina Vill und Dr. Sebastian Schröder zu großem Dank verpflichtet. Diese Arbeit wäre ohne sie nicht fertiggestellt worden.

Forschung kann immer nur im Team erfolgreich sein. Ich danke von Herzen meinen langjährigen Kooperationspartnern, die mir gezeigt haben, dass man gemeinsam im Team wissenschaftliche Arbeit leisten kann. Besonders erwähnen möchte ich Prof. Dr. Tania Kümpfel und Prof. Dr. Kevin Rostásy, deren Ideen stets inspirierend waren.

Ich danke meiner Familie für ihren Langmut und ihr Verständnis, wenn die Forschung den Familienalltag auf den Kopf stellte.

Widmen möchte ich diese Arbeit zwei Menschen, die meinen wissenschaftlichen Weg lange begleitet haben, aber leider nicht mehr erleben durften, meine Habilitation endlich vollendet zu sehen. Meinem Vater Prof. Dr. Ingo Borchert und meiner Freundin Thyra Langhagen.