

**Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. D. Kömpf**

**Familienplanung und Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft von
Multiple Sklerose Patientinnen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

Vorgelegt von
Peter Albrecht
aus Osnabrück

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Moser
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner
Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2007
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.12.2007
gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der medizinischen Fakultät-

Inhaltsangabe

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	
1.1 Definition und Geschichte der Multiplen Sklerose	5
1.2 Epidemiologie und Genetik	5
1.3 Pathologie und Immunpathogenese	7
1.4 Klinik, Verlauf und Prognose	7
1.5 Diagnose und Differentialdiagnose	9
1.6 Therapie	13
1.7 Multiple Sklerose und Schwangerschaft	16
1.8 Schwangerschaft und Multiple Sklerose	17
1.9 Medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose und Schwangerschaft	17
1.10 Stillen und Kontrazeption bei Multipler Sklerose	19
1.11 Genetische Beratung	20
1.12 Informationsmöglichkeiten für MS-Patienten	20
2. Ziele und Fragestellungen	23
3. Material und Methoden	
3.1 Das Studienkollektiv	25
3.2 Entwicklung des Fragebogens	26
3.3 Statistik	28
4. Ergebnisse	
4.1 Rückläufe der Fragebögen	29
4.2 Merkmale des Studienkollektivs	
4.2.1 Alter	30

4.2.2 Medikamentöse Behandlung	31
4.2.3 Verlaufsform	33
4.2.4 Einschränkung der Gehfähigkeit	34
4.3 Verlauf der Multiplen Sklerose während und nach der Schwangerschaft	
4.3.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs	36
4.3.2 Medikamentöse Therapie der MS vor der Schwangerschaft	37
4.3.3 Verlauf der Multiplen Sklerose während der Schwangerschaft	38
4.3.4 Verlauf der Multiplen Sklerose in der postpartalen Phase	40
4.4 Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft	45
4.5 Familienplanung bei MS-Patientinnen	51
5. Diskussion	
5.1 Die Patientinnen	60
5.2 Der Krankheitsverlauf während und nach der Schwangerschaft	62
5.3 Kenntnisstand von Patientinnen zum Thema MS und Schwangerschaft	66
5.4 Bedeutung der Multiplen Sklerose für die Familienplanung	69
5.5 Limitationen und Ausblick	70
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	73
8. Anhang	
8.1 Fragebogen Multiple Sklerose und Schwangerschaft	84
8.2 Ethikantrag	92
Danksagung	93
Lebenslauf	94

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AEP:	Akustisch evozierte Potentiale
DMSG:	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
hCG:	humanes Chriogonadotropin
ICD:	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification –
IL:	Interleukin
IVIG:	intravenöse Immunglobuline
MEP:	Magnetisch evozierte Potentiale
MRT:	Magnetresonanztomographie
MS:	Multiple Sklerose
MSFC:	Multiple Sclerosis Functional Composite
PML:	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
SEP:	Somatosensorisch evozierte Potentiale
Tab.:	Tabelle
Th1:	T Helfer 1 Zellen
Th2:	T Helfer 2 Zellen
TNF:	Tumor Nekrose Faktor
UK S-H:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VEP:	Visuell evozierte Potentiale
ZNS:	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Definition und Geschichte der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, mit unterschiedlicher Ausprägung von Demyelinisierung und axonalem Schaden (93). Sie ist heute in Deutschland die häufigste neurologische Erkrankung, die zu einer bleibenden Behinderung und Berentung im jungen Erwachsenenalter führt. Es ist unklar, ob die MS eine vergleichsweise „neue“ Zivilisationskrankheit darstellt, oder ob es sich um ein schon früher existierendes, nicht erkanntes Leiden handelt (78). So wird beispielsweise in der Island Saga von Thorlacr die Krankheit der Wikingerfrau Halar beschrieben, die rückblickend einer MS entsprochen haben könnte (90). Kesselring berichtet über den Fall des August Frederick d'Este, 1794-1848, eines unehelichen Enkels des englischen Königs Georg III., der seit dem 28. Lebensjahr unter rezidivierenden Sehstörungen, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen litt (55). Ebenso interessant ist in diesem Zusammenhang die Beschreibung des Krankheitsverlaufs Heinrich Heines durch den britischen Neurologen Jellinek (51). Dieser war gekennzeichnet durch das Auftreten unterschiedlicher neurologischer Symptome wie Lähmungen oder Sensibilitätsstörungen, die zu einer chronischen, fortschreitenden Behinderung führten. Beide Autoren gelangen in ihren Arbeiten zu dem Schluss, dass es sich bei den beschriebenen Erkrankungen jeweils um eine Multiple Sklerose gehandelt haben könnte.

1.2 Epidemiologie und Genetik

Das Hauptmanifestationsalter der Multiplen Sklerose liegt zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. Ein Auftreten vor dem 10. und nach dem 60. Lebensjahr ist selten, kommt jedoch vor. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei Frauen etwas niedriger als bei Männern (40). Insgesamt tritt die Multiple Sklerose ungefähr doppelt so häufig bei Frauen wie bei Männern auf, die Gründe hierfür sind unklar. Eine Beeinflussung der Immunabwehr durch Sexualhormone wird in diesem Kontext diskutiert (125, 2). Die Prävalenz der Multiplen Sklerose steht darüber hinaus in einem Zusammenhang zur ethnischen Zugehörigkeit. Bei Schwarzafrikanern handelt es sich

um eine extrem seltene Erkrankung, bei der schwarzen amerikanischen Bevölkerung ist das Erkrankungsrisiko im Vergleich zwar höher, jedoch noch deutlich unterhalb dessen der weißen amerikanischen Bevölkerung. Auch liegt die Erkrankungshäufigkeit in Indien, China oder Japan deutlich niedriger als beispielsweise bei der weißen europäischen Bevölkerung (59). Unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit spielen geographische Faktoren eine Rolle bei der Vorkommenshäufigkeit der Multiplen Sklerose. Die Prävalenzraten folgen offenbar einem Gradienten, die Erkrankung ist in Äquatornähe selten und nimmt in Richtung der Pole zu (71). Im Jahr 2004 lebten in Deutschland 82,5 Millionen Menschen, davon waren 42,1 Millionen (51%) weiblich (48). Die Anzahl der MS-Patienten wird in Deutschland auf ca. 120000 bis 140000 geschätzt, weltweit sind ca. 1 Millionen Menschen betroffen. (44). Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 3,5-5 pro 100000 Einwohner (35). Es gibt Hinweise dafür, dass die Krankheitshäufigkeit zunimmt, allerdings könnten auch andere Faktoren, wie beispielsweise eine verbesserte Diagnostik, oder eine vermehrte Anzahl von Neurologen in den Erhebungsgebieten, diese Entwicklung vortäuschen (69). Migrationstudien ergaben Hinweise dafür, dass bei genetisch prädisponierten Personen in den frühen Lebensjahren eine Multiple Sklerose durch einen Umweltfaktor ausgelöst werden kann. Die Migration vor dem 15. Lebensjahr in Gebiete mit niedrigem Erkrankungsrisiko, in denen die krankheitsauslösenden Umweltfaktoren selten sind, reduziert das Risiko, an einer MS zu erkranken, während die Auswanderung nach diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat (118). Familiäre Häufungen von MS-Erkrankungen kommen vor, die Multiple Sklerose ist jedoch keine „klassische“ Erbkrankheit nach Mendelschen Gesetzen. Vielmehr ist von einem komplizierten Erbgang auszugehen, mit der Beteiligung von mehreren Genen, modifizierenden Genen, epigenetischen Regulationsmechanismen, unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität (12, 14, 29, 73, 92, 120). Sadovnick und Mitarbeiter treffen, repräsentativ für die Ergebnisse vieler anderer Untersuchungen, folgende Feststellungen (97):

1. Genetische und nicht-genetische Faktoren spielen innerhalb einer Bevölkerung eine Rolle in der Ätiologie der Multiplen Sklerose.
2. Die familiäre Häufung von MS-Erkrankungen scheint genetischer Ursache zu sein, und
3. Die Multiple Sklerose ist oligogen.

1.3 Pathologie und Immunpathogenese

Die Multiple Sklerose stellt einen chronisch-entzündlichen Entmarkungsprozess im Zentralen Nervensystem dar. Die entscheidenden Strukturmerkmale sind fokale, scharf begrenzte Entmarkungsherde. Diese sind assoziiert mit Entzündung, astrozytärer Gliose und variabler Axondestruktion (111). Die Läsionen können im gesamten ZNS auftreten. Prädilektionsstellen sind die Sehnerven, der Hirnstamm, das Rückenmark, das Kleinhirn und die periventrikuläre weiße Substanz. Traditionell wird die MS als eine Autoimmunerkrankung gesehen, bei der autoreaktive T-Zellen gegen Myelinbestandteile des ZNS gerichtet sind. Die T-Zellen initiieren einen Entzündungsprozess, der zu einer sekundären Makrophagenrekrutierung führt. Es resultiert Myelindestruktion (15, 45, 64, 66).

Jüngere histopathologische Untersuchungen erbrachten Hinweise auf vier verschiedene Typen von Demyelinisierung (16, 61, 65). Für die Entmarkung bei Läsionstyp I wurden Produkte von aktivierten Makrophagen verantwortlich gemacht, beim Läsionstyp II der aktivierte terminale Komplementkomplex, der in Arealen aktiver Demyelinisierung nachgewiesen wurde. Zwei andere Entmarkungsmuster (III und IV) wiesen eher auf eine primäre Oligodendrozytendegeneration hin und wären mit einer virus-induzierten Demyelinisierung vereinbar. Detailliert sind diese Mechanismen noch nicht verstanden.

1.4 Klinik, Verlauf und Prognose

Die Multiple Sklerose ist gekennzeichnet durch das Auftreten entzündlicher Herde im gesamten ZNS, vorwiegend in der weißen Substanz. Die Läsionen entstehen an den unterschiedlichsten Lokalisationen, folglich kann die Symptomatik entsprechend vielgestaltig sein. Zu den typischen Symptomen gehören spastische Paresen, Extremitäten- und Gangataxie, Doppelbilder, Parästhesien, zentrale Visusminderung sowie Blasen- und Sexualstörungen. Pette beschrieb 1942 die Kombination aus blasser Sehnervenpapille, zerebellärer Ataxie und Pyramidenbahnzeichen als MS typisch, Charcot stellte die nach ihm benannte Trias aus Intentionstremor, skandierender Sprache und Nystagmus als charakteristisch für die MS heraus. Alle genannten Symptome finden sich häufig im Verlauf der Erkrankung, es gibt jedoch kein Symptom,

das spezifisch für die Multiple Sklerose ist (56). Aufgrund der Variabilität des Krankheitsverlaufes, ist dieser im Einzelfall nicht vorhersagbar. Drei Verlaufsformen lassen sich unterscheiden (36, 62). Der *schubförmige Verlauf* ist gekennzeichnet durch abgrenzbare Schübe mit vollständiger oder partieller Remission. In den Intervallen ist klinisch keine Krankheitsprogression zu registrieren. Als zweite, eigenständige Verlaufsform kommt es im Verlauf einer MS-Erkrankung mit zunehmender Krankheitsdauer häufig zum Übergang von einem initial schubförmigem Verlauf zu einem *sekundär chronisch progredienten* Verlauf. Dieser ist charakterisiert durch eine progressive Verschlechterung mit oder ohne gelegentliche Schübe. Und schließlich besteht bei ca. 10 % aller MS-Patienten ein *primär chronisch progredienter* Verlauf, der definiert ist durch eine progrediente Verschlechterung von Beginn der Krankheit an.

Die valide Erfassung des neurologischen Defizits und des Behinderungsgrades kann aufgrund der kombinierten neurologischen Defizite mit klinisch wechselnder Ausprägung schwierig sein. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Skalen entwickelt, von denen die bekannteste und gebräuchlichste die von Kurtzke entwickelte *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* ist (60). In diese Einteilung gehen die Ergebnisse einer standardisierten neurologischen Untersuchung ein, in der acht Funktionssysteme bewertet werden. Dabei stellt die Gehfähigkeit des Patienten, insbesondere bei mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung durch die Multiple Sklerose, ein entscheidendes Kriterium dar. Die EDSS ist skaliert von 0 bis 10. 0 Punkte bedeutet: Normale neurologische Untersuchung. 10 Punkte bedeutet: Tod durch MS. Einen kritischen Punkt stellt der EDSS-Wert von 6 dar. Dieser Wert zeigt den weitgehenden Verlust der Gehfähigkeit an. Mit anderen, moderneren Skalen wird versucht, gezielt funktionelle Beeinträchtigungen zu erfassen (105). Dazu gehört beispielsweise der *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*. Hiermit lassen sich getrennt Arm- und Beinfunktion sowie zusätzlich kognitive Beeinträchtigungen erfassen. Funktionelle Veränderungen werden empfindlicher angezeigt als durch die EDSS, die Inter- und Intraraterreliabilität ist höher (23, 82). Allerdings ist zur Erstellung des MSFC eine vergleichsweise aufwändige Testsituation notwendig, die unter anderem das Abspielen einer definierten Zahlenfolge von einem Tonband erfordert. Deshalb sind Tests wie der MSFC, im Gegensatz zur EDSS, nicht für die klinische Routine als bedside Test geeignet. Trotz der hohen Variabilität der Symptomatologie sind in der Bewertung des gesamten Krankheitsverlaufes eines MS-Patienten drei übergeordnete Aspekte

entscheidend. Zum einen die Schwere, Dauer und Häufigkeit von Schüben, zum anderen der Schweregrad einer bleibenden Behinderung und schließlich die Lebenserwartung des Patienten. Auf diese drei Aspekte wird im Folgenden kurz eingegangen. Die Schubrate ist individuell sehr unterschiedlich, im Allgemeinen gilt, dass die Häufigkeit schubartiger Verschlechterungen im jüngeren Lebensalter erhöht ist und im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Die Schubrate schwankt zwischen 0,14 und 1,1 pro Jahr, wobei Faktoren wie Art der Datenerhebung und Definition des Schubes in diese Abschätzung eingehen (30, 34). Der Schweregrad der Behinderung im Verlauf der Erkrankung ist im Einzelfall ebenfalls nicht vorhersagbar (94, 116). Die Lebenserwartung von MS-Patienten liegt heute nicht mehr wesentlich unter der von Nicht-MS-Erkrankten. In einer Studie von Pittock und Mitarbeitern starben innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren 14% aller Patienten, damit war die Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung gering erhöht (86). Ursächlich für diesen Unterschied sind sekundäre Komplikationen wie Bronchopneumonie, Lungenembolie, Urosepsis und Dehydratation (98). Darüber hinaus leiden MS-Patienten häufiger unter Depressionen, in einer dänischen Studie von 1992 lag die Suizidrate bei MS-Patienten bis zu 7-mal höher als in der Normalbevölkerung (108).

1.5 Diagnose und Differentialdiagnose

Obwohl dem klinisch tätigen Neurologen heute verschiedene apparative Zusatzuntersuchungen zur Verfügung stehen, basiert die Diagnose der Multiplen Sklerose nach wie vor auf klinischen Kriterien. Ausschlaggebend ist der Nachweis einer topischen und zeitlichen Dissemination. Schumacher und Mitarbeiter definierten 1965 Kriterien zur Diagnosestellung der MS, die festlegen, wann nach klinischen Aspekten die Diagnose MS als gesichert werden kann (103). Polytope, zeitlich versetzte Läsionen stellen dabei das ausschlaggebende Kriterium dar. In die Poser Kriterien von 1984 gingen zusätzlich die Ergebnisse der Liquordiagnostik ein (89). Die Liquoranalyse liefert dabei in Form einer Zellzahlerhöhung den direkten Nachweis einer Entzündung im ZNS (Abb. 1). Das Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinproduktion spiegelt den autoimmunologischen Charakter in der Ätiologie der Erkrankung wider.

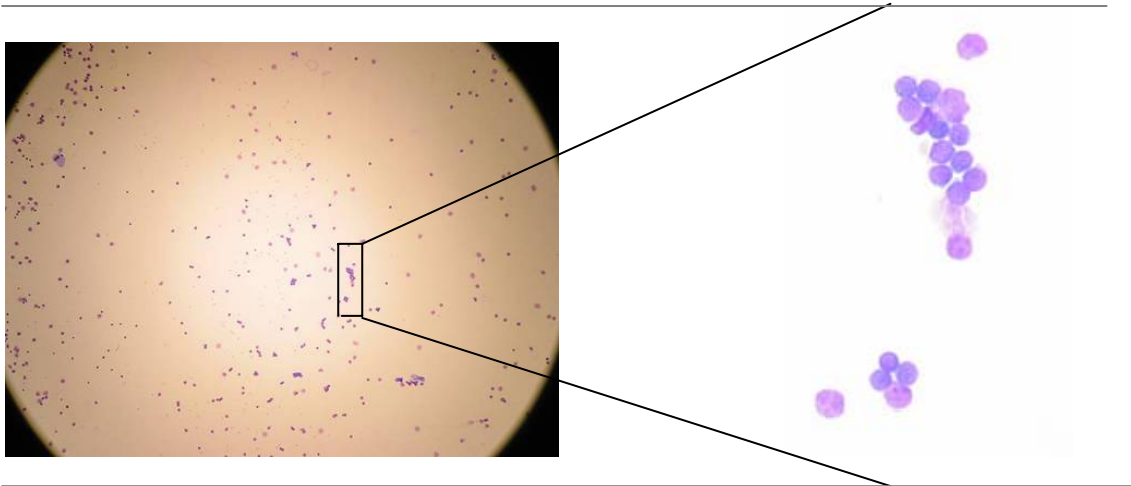


Abb. 1: Lymphomonozytäre Pleoytose im Liquor einer 23 jährigen Patientin mit gesicherter Multipler Sklerose. Liquorpunktion am 7.05.07. Zellzahl: 40/3. May-Grünwald und Giemsa Färbung. Links 10-fache Vergrößerung, rechts 40-fache Vergrößerung.

Der Nachweis einer topischen Dissemination kann darüber hinaus durch neurophysiologische Untersuchungen wie Magnetisch evozierte Potentiale (MEP), Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP), Akustisch evozierte Potentiale (AEP) oder Visuell evozierte Potentiale (VEP) geführt werden. Diese Untersuchungen können Hinweise für Läsionen des ZNS liefern, die zum Untersuchungszeitpunkt möglicherweise klinisch nicht symptomatisch sind (Abb. 2).

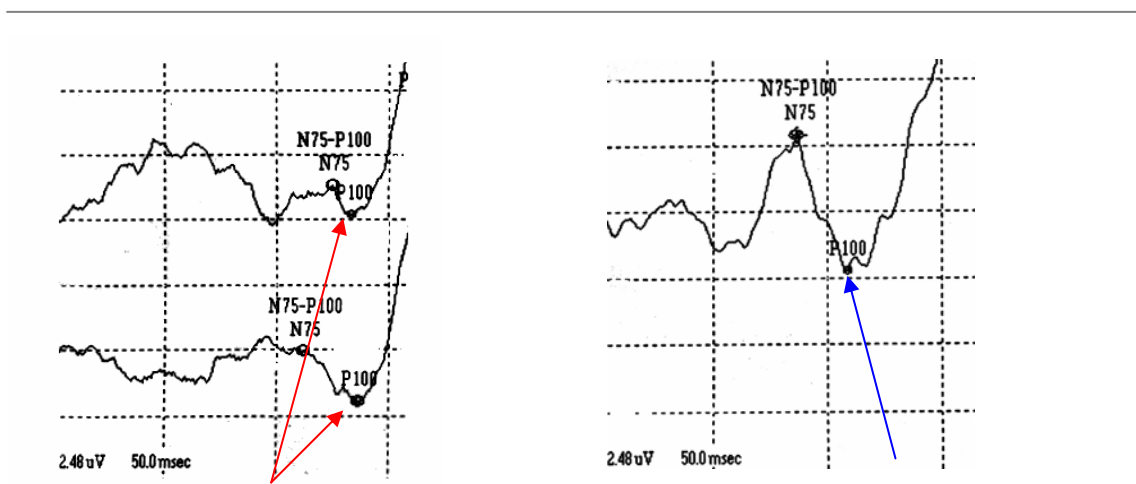


Abb. 2: Links: VEP der linken Sehbahn einer 26-jährigen Patientin mit gesicherter MS. Verlängerte P-100 Latenz auf 129 ms (Rote Pfeile). Rechts: P-100 Latenz mit 111 ms im Normbereich (blauer Pfeil).

Zunehmende Bedeutung gewann in den letzten 20 Jahren die bildgebende Diagnostik, speziell die Magnetresonanztomographie. Abb. 3 zeigt ein Beispiel für eine pathologische cranielle MRT bei einer MS-Patientin.

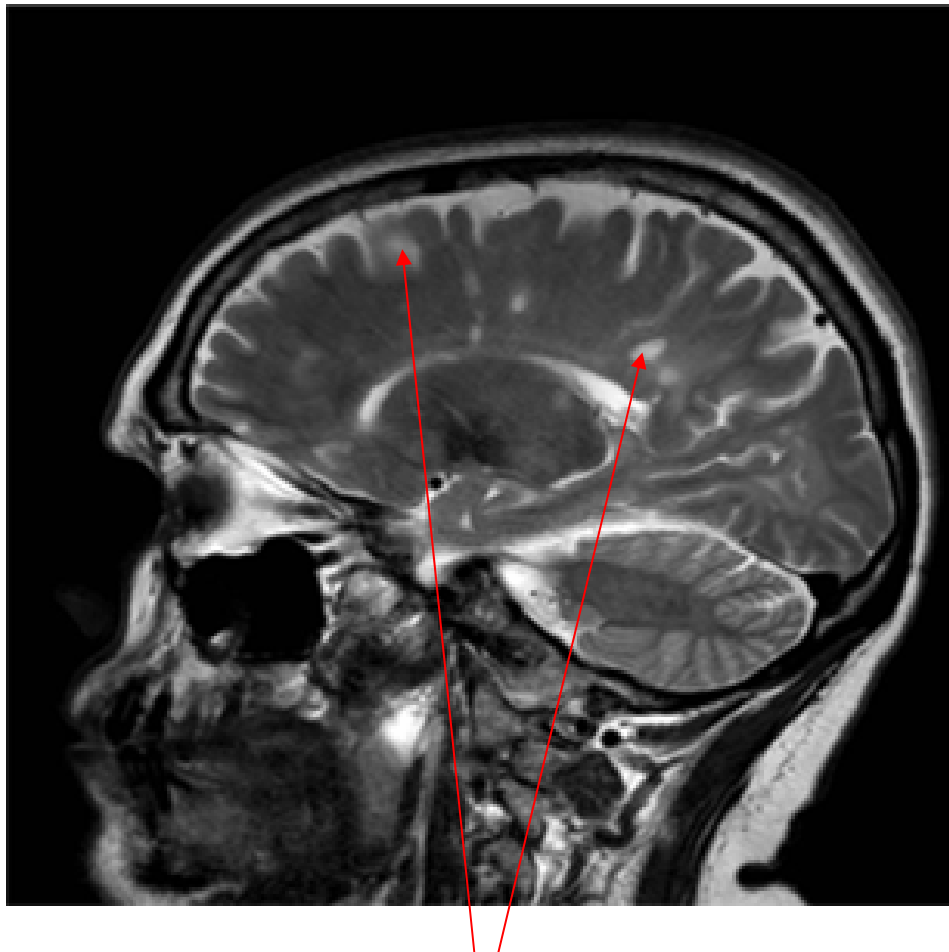


Abb. 3: Cranielle MRT einer 39-jährigen Patientin mit gesicherter Multipler Sklerose. Nachweis von mehreren Marklagerläsionen (rote Pfeile). Sagittalschnitt, T2 Wichtung.

Die MR-Tomographie besitzt einen hohen Stellenwert in der Diagnosestellung der Multiplen Sklerose, ist jedoch in der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung nur eingeschränkt zu verwerten. Veränderungen in der MR-Tomographie des ZNS, korrelieren nur eingeschränkt mit dem klinischen Verlauf (5). 2001 wurden die nach Ian McDonald benannten Kriterien zur Diagnose der MS entwickelt, die die Ergebnisse der

MRT-Untersuchung einbeziehen (70). Eine revidierte Form erschien 2005 (88). Motivation zur Erstellung dieser Kriterien war es, die Erkrankung möglichst frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können. Die McDonald Kriterien sind zum jetzigen Zeitpunkt in der Diagnose der Multiplen Sklerose maßgeblich. Auch in ihnen spiegelt sich das Prinzip wider, dass der Nachweis einer Dissemination im Längs- und Querschnitt, sowie der Ausschluss anderer Ursachen, der Diagnosestellung zugrunde liegen. Die Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose ist breit. Sie umfasst ein weites Spektrum von Erkrankungen mit unterschiedlichen Ätiologien. Dazu gehören u.a.:

- Vaskulitiden und Kollagenosen, wie z.B. der Systemische Lupus Erythematoses,
- Erregerbedingte Entzündungen des ZNS, wie z.B. Neurolyues oder Neuroborreliose
- Stoffwechselerkrankungen
- Neurosarkoidose

Je nach klinischer Situation können auch eine Vielzahl anderer Erkrankungen initial an eine Multiple Sklerose denken lassen, wie z.B. das primäre ZNS-Lymphom, oder zerebrovaskuläre Erkrankungen wie z.B. rezidivierende cerebrale Embolien. Eine exakte und möglichst zügige Diagnosestellung der Multiplen Sklerose ist unter unterschiedlichen Blickwinkeln von Bedeutung. Der betreuende Arzt wünscht eine rasche und sichere Diagnose, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Der Patient, und auch die Angehörigen, möchten in vielen Fällen so schnell wie möglich eine Diagnose, damit ein Zeitraum der Ungewissheit und Unsicherheit beendet ist (50). Wie eigene Erfahrungen aus einer mehrjährigen Tätigkeit in der Spezialsprechstunde Multiple Sklerose der Klinik für Neurologie, des UK S-H, Campus Lübeck zeigen, haben einige Patienten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung bei einem Neurologen, bereits selbst den Verdacht, an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein. Häufig ist zu diesem Zeitpunkt, beispielsweise aufgrund fehlender zeitlicher oder räumlicher Dissemination, die Diagnose nicht zu stellen. Dies kann vom Patienten als diagnostische Unsicherheit und nicht nachvollziehbare Verzögerung wahrgenommen werden. Das verständliche Bedürfnis des Patienten nach einer raschen Diagnosestellung sollte allerdings nicht zu mangelnder Sorgfalt in der Diagnostik führen. Ist dann gegebenenfalls die Diagnose Multiple Sklerose gesichert, so sollte dies in einem ruhigen Setting, auf Wunsch des Patienten auch mit dem Partner oder anderen Angehörigen,

besprochen werden. Hierbei müssen die sich aus der Diagnose ergebenden Implikationen individuell in einem an der Gesamtsituation des Patienten orientierten Gespräch berücksichtigt werden. Es wird einem zumeist jungen Menschen die Diagnose einer Erkrankung mitgeteilt, die chronisch ist, die fortschreitenden Charakter hat und für die es derzeit keine Heilung gibt. Eine Diagnose, die Folgen für nahezu alle Aspekte der Biographie des Betroffenen hat, wie z.B. für die Familienplanung oder den beruflichen Werdegang.

1.6 Therapie

Die medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose basiert auf drei unterschiedlichen Therapieansätzen:

1. der Therapie des akuten Schubes
2. der verlaufsbeeinflussenden Langzeittherapie
3. der Therapie einzelner Symptome

Folgende Faktoren gilt es in der Behandlung eines Menschen, der an einer Multiplen Sklerose erkrankt ist, zu berücksichtigen: Behinderungsgrad, Krankheitsstadium, Verlaufsform, aktuelle Symptomatik, Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Kinderwunsch des Patienten. So individuell unterschiedlich und vielgestaltig die Krankheitsverläufe bei einer Multiplen Sklerose sind, so individuell ist die Behandlung des einzelnen Patienten. Zu den Beschwerden und Störungen die Ziel einer *symptomatischen Therapie* sein können, gehören Hirnnervenstörungen, Sprech- und Schluckstörungen, Epileptische Anfälle, Spastik und Klonus, extrapyramidale Symptome, Sensibilitätsstörungen und Missempfindungen, Schmerzen, Koordinationsstörungen und Schwindel, Tremor, Blasen- und Darmstörungen, Sexualfunktionsstörungen, Depression und Angst sowie Psychosen.

Die *Therapie des akuten Schubes* ist seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts die intravenöse hochdosierte Gabe von Methylprednisolon (7, 76, 77, 80). Glukokortikoide nehmen direkten Einfluß auf den Immun- und Entzündungsprozeß. Sie wirken entzündungshemmend, immunsuppressiv und antiödematös. Die derzeit von der Deutschen Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe empfohlene Behandlung des

akuten Schubs einer Multiplen Sklerose besteht in der intravenösen Gabe von 1g Methylprednisolon an drei aufeinander folgenden Tagen (77). In der *verlaufsmodifizierenden Therapie* der Multiplen Sklerose wurden mit zunehmend besserem Verständnis der Pathophysiologie in den letzten drei Dekaden entscheidende Fortschritte gemacht, so dass mittlerweile eine Reihe von wirksamen Substanzen zur Verfügung steht (63). Substanzen der ersten Wahl zur Basistherapie sind zum einen drei Interferon- β Präparate, davon zwei Interferon- β 1a Präparate (Rebif®, Avonex®), und ein Interferon- β 1b Präparat (Betaferon®), zum anderen Glatiramerazetat (Copaxone®), ein synthetisches Polymerisat aus den Aminosäuren L-Glutamin, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin. Für alle vier Substanzen wurden große Zulassungsstudien durchgeführt, die die Wirksamkeit belegten (18, 49, 52, 83, 109). Der Effekt besteht bei allen genannten Substanzen in einer Reduktion der Schubrate um ca. 30% sowie in einer Abschwächung der Schubschwere. Aus Gründen der Bioverfügbarkeit müssen diese Substanzen entweder subkutan oder intramuskulär appliziert werden. Medikamente der zweiten Wahl sind Azathioprin (z.B. Imurek®) und intravenöse Immunglobuline. Azathioprin ist ein Zytostatikum, ein Antimetabolit, das in den Purinnukleotidstoffwechsel eingreift. Anfang der 70er Jahre wurde Azathioprin in Deutschland in die Behandlung der Multiplen Sklerose eingeführt, nachdem es sich bereits in der Transplantationsmedizin bewährt hatte. Patzold und Mitarbeiter führten die erste kontrollierte Studie zum Einsatz von Azathioprin in der MS-Therapie durch, und konnten die Wirksamkeit des Azathioprin beim schubförmig progredienten Verlauf der Multiplen Sklerose zeigen (84). Allerdings handelte es sich um eine nicht randomisierte Untersuchung mit einem heterogenen Patientenkollektiv. In einer jüngeren Studie von Massacesi und Mitarbeitern konnte die Wirksamkeit von Azathioprin in der Behandlung der Multiplen Sklerose auch MR-tomographisch gezeigt werden (67). Azathioprin steht als Medikament der zweiten Wahl zur Langzeittherapie zur Verfügung. Es wird z.B. eingesetzt, falls Kontraindikationen für eine Therapie mit Interferon- β bestehen oder falls vom Patienten subkutane oder intramuskuläre Injektionen abgelehnt werden. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt das einzige zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassene Präparat, das oral eingenommen wird. Eine weitere Alternative stellt die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) dar. Kleinere Untersuchungen zeigen einen signifikanten Effekt auf die Reduktion der Schubrate (28). Immunglobuline sind nicht zugelassen zur Therapie der Multiplen Sklerose und kommen eher in Einzelfällen in

Betracht. Kommt es unter einer Basistherapie mit einer der oben erwähnten Substanzen zu einer raschen Verschlechterung des klinischen Bildes mit Zunahme der Schubfrequenz und Zunahme des Behinderungsgrads, so ist eine Eskalationstherapie möglich. Dafür steht Mitoxantron (Novantron®) zur Verfügung, ein Anthracendionderivat, das unter anderem eine Apoptose in B-Zellen induziert (43, 77, 104). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit insbesondere kardiotoxischen Nebenwirkungen besteht eine begrenzte kumulative Gesamtdosis von 140 mg pro m² Körperoberfläche. Seit Sommer 2006 ist in Deutschland als weitere Substanz zur Eskalationstherapie Natalizumab (Tysabri®) zugelassen, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Adhäsionsmolekül VLA-4 (87). Es sind allerdings unter der Behandlung mit Natalizumab als schwerste Nebenwirkung bis jetzt insgesamt drei Fälle von Progressiver Multifokaler Leukencephalopathie (PML) aufgetreten, so dass diese Substanz derzeit noch zurückhaltend eingesetzt wird (124). In der medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose basiert die Bewertung des Behandlungserfolges im Wesentlichen auf dem klinischen Verlauf. Dies gilt insbesondere für die Basistherapie, das heißt der verlaufsmodifizierenden Dauerbehandlung mit einem immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Präparat. Besteht also ein stabiler klinischer Verlauf unter einer Therapie, bei guter Verträglichkeit, so wird die jeweilige Behandlungsform fortgesetzt. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Möglichkeit besteht, vor Beginn einer Therapie Responder bzw. Non-Responder zu identifizieren, obliegt es der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes, die Effektivität einer Behandlungsform zu beurteilen (37). Allen Medikamenten ist gemeinsam, dass die Erkrankung durch die Behandlung nicht geheilt wird. Die Wirkung besteht in einer Modifikation des Krankheitsverlaufes. Damit ist eine längere Beobachtung zur Evaluation der Wirksamkeit einer Substanz, mindestens für ein Jahr, unabdingbar. Der therapeutische Nutzen ist dabei gegen die Nebenwirkungen der jeweiligen Behandlung abzuwägen. Diese können, abhängig von Medikament und Patient, beträchtlich sein. Beispielhaft genannt seien hier grippeartige Beschwerden die als Nebenwirkungen der Interferon-β Behandlung in unterschiedlicher Ausprägung auftreten, oder, als Extrembeispiel, eine schwere Herzinsuffizienz als Folge einer Mitoxantron Therapie. Die hohen Kosten, die beispielsweise eine Behandlung mit einem Interferon-β Präparat verursacht, seien hier nur am Rande erwähnt. Demgegenüber stehen erhebliche Kosteneinsparungen die eine effiziente Therapie zur

Folge hat, indem zum Beispiel ein Patient länger aktiv am Arbeitsleben teilnehmen kann. Die durch MS verursachten direkten Krankheitskosten in Deutschland werden auf ca. 500 Millionen € pro Jahr geschätzt, die indirekten jährlichen Kosten (Produktionsverlust durch Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitige Berentung) belaufen sich auf geschätzte 33.400 € pro Patient, oder mehr als 4 Milliarden € insgesamt (57).

1.7 Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Neurologische Erkrankungen die im Umfeld einer Schwangerschaft auftreten, lassen sich prinzipiell in drei Gruppen einteilen (11, 38, 53, 54): Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Erkrankungen, die durch die Schwangerschaft hervorgerufen werden, wie z.B. eine akute Hypophyseninsuffizienz oder eine Eklampsie. Die zweite Gruppe stellen neurologische Erkrankungen dar, die während der Schwangerschaft eine höhere Inzidenz aufweisen, beispielsweise die Sinusvenenthrombose. Die dritte Gruppe von neurologischen Erkrankungen besteht unabhängig von einer Schwangerschaft, ihr Verlauf kann jedoch durch die Schwangerschaft beeinflusst werden, wie zum Beispiel die Myasthenia Gravis. Zu dieser Gruppe gehört auch die Multiple Sklerose. In den zurückliegenden Jahren hat sich die Studienlage zu diesem Thema erweitert (10, 19, 20). Nach dem aktuellen Kenntnisstand kommt es unter der Schwangerschaft, insbesondere im 3. Trimenon zu einem eher günstigeren Verlauf der Multiplen Sklerose, mit einer Reduktion der Schubfrequenz. Im Puerperium ist der Krankheitsverlauf gekennzeichnet durch eine Zunahme der Krankheitsaktivität. Wie zusätzlich gezeigt wurde, haben weder Stillen noch eine Epiduralanalogie eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf einer Multiplen Sklerose. Ein Einfluss der Schwangerschaft auf den Gesamtverlauf der Multiplen Sklerose konnte dabei in keiner Untersuchung gezeigt werden. Trotz dieser mittlerweile vorliegenden Erkenntnisse, lässt sich nicht sagen, inwiefern junge Frauen, die an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, ihre Familienplanung konzipieren. Profitieren MS-Patientinnen überhaupt von diesen Forschungsergebnissen? Hat gleichsam ein Transport dieser Erkenntnisse aus der Ebene der Wissenschaft über die betreuenden Ärzte in die konkrete Lebensplanung der Betroffenen stattgefunden?

1.8 Schwangerschaft und Multiple Sklerose

Nachdem im vorherigen Abschnitt auf die Auswirkungen eingegangen wurde, die eine Schwangerschaft auf den Verlauf der MS-Erkrankung haben kann, soll in diesem Kapitel der Themenkomplex gewissermaßen von der gegenüberliegenden Seite aus betrachtet werden: Inwieweit beeinflusst eine MS-Erkrankung den Verlauf einer Schwangerschaft? So untersuchten Poser und Mitarbeiter 1983, ob die Fertilität von MS-Patientinnen gegenüber der Normalbevölkerung beeinträchtigt sei, und konnte diesbezüglich keine Unterschiede feststellen (91). Auch die Rate an kongenitalen Anomalien bei Kindern von MS-Patientinnen, sowie der Anteil an Fehlgeburten war gegenüber Frauen, die nicht an einer Multiplen Sklerose erkrankt waren, unverändert (26, 38, 74). Worthington und Mitarbeiter führten eine prospektive Studie über 3 Jahre durch und berichteten über eine normale Verteilung des Gewichtes sowie des Kopfumfanges bei Neugeborenen von Müttern, die an einer MS erkrankt waren (122). Diese Frauen wiesen keinen erhöhten Anteil an Kaiserschnitten auf, die Neugeborenensterblichkeit war ebenfalls nicht erhöht. Aktuelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit oder für ein niedrigeres Geburtsgewicht des Neugeborenen (8). Aus der Diagnose Multiple Sklerose der Mutter ergibt sich keine Indikation für die Durchführung einer erweiterten pränatalen Diagnostik. Es ist nicht eindeutig geklärt, inwieweit eine MS-Erkrankung möglicherweise einen Einfluss auf den eigentlichen Geburtsvorgang hat. Einige Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass die Erkrankung keinen Einfluss auf Wehen und Geburt hat (33). Die Autoren empfehlen, dass die Entscheidung über die Art der Geburt streng an gynäkologisch-geburtshilfliche Kriterien gebunden sein sollte. Eine norwegische Arbeitsgruppe fand in Ihren Untersuchungen neben einem erhöhten Anteil von Kaiserschnitten, dass bei MS-Patientinnen gehäuft die Geburt eingeleitet wurde. Darüber hinaus war die Wehentätigkeit häufiger reduziert (24, 25).

1.9 Medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose und Schwangerschaft

Zur verlaufsmodifizierenden Basistherapie der Multiplen Sklerose stehen heute als Medikamente der ersten Wahl drei immunmodulatorische Substanzen, Interferon- β 1a, Interferon- β 1b und Glatiramerazetat, zur Verfügung. In präklinischen Studien an

Primaten zeigte sich bei Exposition mit Interferon- β ein dosisabhängiger abortiver Effekt. Dieser Effekt konnte in Untersuchungen bei Patientinnen nicht gefunden werden (100, 115). In einer anderen, prospektiven Untersuchung von Boskovic und Mitarbeitern zeigte sich ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten bei Patientinnen, die schwanger wurden während einer Interferon- β Behandlung sowie ein geringeres Geburtsgewicht bei exponierten Neugeborenen. Es bestanden keine Unterschiede hinsichtlich Reife und Frühgeburtlichkeit. Zusammenfassend wird von den Autoren dieser und anderer Untersuchungen, sowie den Fachgesellschaften weiterhin empfohlen, eine Behandlung mit Interferon- β bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft zu beenden (13, 47). Entsprechend der aktuellen Fachinformationen der Hersteller, sollte eine ausreichende Verhütung bis zu drei Zyklen nach Absetzen der Interferon- β Behandlung gewährleistet sein. Wird eine MS-Patientin unter einer Behandlung mit Interferon- β schwanger, so stellt dies keine Indikation zu einem Schwangerschaftsabbruch dar. Für die Behandlung mit Glatiramerazetat liegen nur wenige Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Für die Dauer der Behandlung mit Glatiramerazetat wird eine suffiziente Kontrazeption empfohlen, bei Schwangerschaft ist die Therapie abzusetzen. Immunglobuline sind eine Behandlungsoption der 2.Wahl. Für die Anwendung in der Schwangerschaft und im Puerperium liegen einige wenige Untersuchungen vor. So fanden sich in einzelnen Untersuchungen Hinweise dafür, dass Immunglobuline in Schwangerschaft und Stillzeit positive Effekte auf den Krankheitsverlauf in Form einer Schubreduktion haben können (21, 41, 107). In einer retrospektiven Untersuchung von Achiron und Mitarbeitern zeigten sich ähnliche Ergebnisse (1). Die derzeit vorliegenden Studien genügen jedoch nicht den Anforderungen an große Therapiestudien. Ein teratogenes oder abortives Potenzial besteht nach heutigem Kenntnisstand nicht, allerdings gibt es keine kontrollierten Studien zur Unbedenklichkeit von IVIG bei Anwendung in der Schwangerschaft. Es werden deshalb zum jetzigen Zeitpunkt keine prinzipiellen Empfehlungen zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit IVIG in der Schwangerschaft gegeben (47, 77). Entscheidungen hierzu müssen im Einzelfall unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel der erhöhten Thrombosegefahr im Wochenbett, getroffen werden. Azathioprin, als weiteres Präparat der zweiten Wahl in der Basistherapie der Multiplen Sklerose ist wegen der Gefahr der Teratogenität bei gewünschter, möglicher oder zukünftig unter der Immunsuppression nicht auszuschließender Schwangerschaft kontraindiziert. Vor einer geplanten

Schwangerschaft oder Zeugung sollte Azathioprin drei Monate abgesetzt sein. Darüber hinaus können als Eskalationstherapie das Zytostatikum Mitoxantron, sowie seit kurzem, der humanisierte monoklonale Antikörper Natalizumab eingesetzt werden. Mitoxantron besitzt genotoxische Eigenschaften und ist bei Schwangerschaftswunsch mindestens sechs Monate vor Beendigung einer suffizienten Kontrazeption abzusetzen (85). Mitoxantron kann zudem die Fertilität beeinträchtigen, bei ca. 15% der weiblichen MS Patienten entwickelte sich in der Zulassungsstudie eine Amenorrhoe (43). Im Falle des Auftretens einer Schwangerschaft unter Mitoxantron Therapie, sollte eine genetische Beratung angeboten werden. Für die Behandlung mit Natalizumab und Schwangerschaft liegen noch keine Daten vor. Es besteht derzeit noch eine strenge Kontraindikation für die Therapie mit Natalizumab bei Kinderwunsch. Für die Behandlung des akuten Schubes während der Schwangerschaft und der postpartalen Phase, ist prinzipiell, wie auch sonst, die intravenöse, hochdosierte Gabe von Methylprednisolon, die Therapie der Wahl. Diese Behandlung sollte jedoch insbesondere im ersten Trimenon unter Abwägung der Schwere des Schubes und nur unter Einbeziehung des behandelnden Frauenarztes erfolgen. Es ist derzeit unklar, ob und in welcher Form eine Behandlung einer Multiplen Sklerose vor der Schwangerschaft einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patientinnen in der Schwangerschaft hat. Diese Frage soll ebenfalls in dieser Arbeit näher untersucht werden.

1.10 Stillen und Kontrazeption bei Multipler Sklerose

Nelson und Mitarbeiter führten eine retrospektive Studie mit 438 MS-Patientinnen durch, und befragten diese über den Beginn ihrer Erkrankung, die Schubrate sowie die Stillgewohnheiten (79). Ungefähr die Hälfte der Frauen stillte, im Durchschnitt über einen Zeitraum von 6,3 Monaten. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schubfrequenz zwischen beiden Gruppen. Orale Kontrazeptiva können von MS-Patientinnen unbedenklich verwendet werden. In kleineren Studien sind Hinweise dafür gefunden worden, dass eine hormonelle orale Kontrazeption möglicherweise einen eher günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf haben könnte. Dieser Effekt ist jedoch nicht gesichert, die Indikation zu einer oralen Kontrazeption sollte nicht von einer solchen möglichen Wirkung abhängig gemacht werden (3, 46).

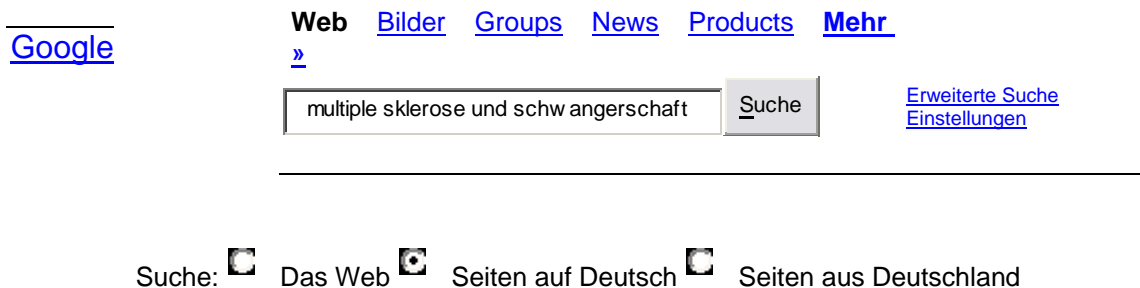
1.11 Genetische Beratung

Im Rahmen der Familienplanung könnte es für Frauen, die an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, von großem Interesse sein, zu wissen, welches Risiko für ein Kind besteht, einmal selbst an einer Multiplen Sklerose zu erkranken. Eine genetische Beratung im eigentlichen Sinne ist nicht möglich, da es sich bei der Multiplen Sklerose nicht um eine klassische Erbkrankheit handelt. Die Multiple Sklerose kommt zwar vermehrt familiär vor, es konnten bisher aber nur Genorte identifiziert werden, die die Empfänglichkeit, nicht jedoch die Krankheit selbst bestimmen (12). Die Informationen, die zur Beantwortung der Frage nach dem Erkrankungsrisiko für ein Kind zur Verfügung stehen, beruhen auf epidemiologischen Untersuchungen (20, 34, 92, 117, 120). Das Risiko an einer Multiplen Sklerose zu erkranken liegt demnach für Kinder, bei denen ein Elternteil an einer MS erkrankt ist, bei rund 3-5% (97). Unseres Wissens, existieren keine Untersuchungen die sich damit beschäftigen, inwieweit junge MS-Patientinnen sich mit diesem Thema im Rahmen einer Familienplanung auseinandersetzen. Wie sehr beeinflusst das Risiko, dass ein Kind einmal selber an einer Multiplen Sklerose erkranken könnte, die Familienplanung einer MS-Patientin? Was wissen die Patientinnen zu diesem Thema, inwieweit unterscheiden sich die Vorstellungen der Patientinnen von aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen? Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung dieser Fragen.

1.12 Informationsmöglichkeiten für MS-Patienten

Ärztliches Handeln und Behandlung erschöpft sich nicht in Diagnostik oder der Verabreichung von Medikamenten. Dies gilt insbesondere für eine komplexe Erkrankung wie der Multiplen Sklerose, die vielfältige Konsequenzen für nahezu alle Lebensbereiche der Betroffenen nach sich zieht. Hier ist ein multimodaler Ansatz notwendig, der in Zentren wie der Klinik für Neurologie des UK S-H verwirklicht ist. Dazu gehört, dass neben der ärztlichen Expertise auf universitär-wissenschaftlichem Niveau alle diagnostischen und therapeutischen Verfahren vorgehalten werden. Dieses Know-how wird den Patienten, in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Neurologen, zugänglich gemacht, unter anderem in Form einer MS-Spezialsprechstunde. Eine der vordringlichen Aufgaben einer solchen

Spezialsprechstunde ist es, die Patienten zu speziellen Fragen in Zusammenhang mit Ihrer MS-Erkrankung zu beraten. Einige Beispiele für derartige Fragestellungen sind die Themen Multiple Sklerose und Schwangerschaft, Multiple Sklerose und Impfung, oder Multiple Sklerose und Sexualität. Darüber hinaus werden regelmäßig größere Patienteninformationsveranstaltungen durchgeführt, in deren Rahmen beispielsweise schon auf die genannten Themen eingegangen wurde. Zusätzlich besteht in der Klinik für Neurologie eine Spezialambulanz Multiple Sklerose. Hier werden die Patienten von speziell ausgebildeten Sozialarbeiterinnen beraten und unterstützt, etwa in der Suche nach einem passenden Arbeitsplatz. Ferner wurden Selbsthilfegruppen für MS-Patienten ins Leben gerufen, bei deren Treffen in regelmäßigen Abständen ein ärztlicher Mitarbeiter der MS-Spezialsprechstunde für medizinische Fragen zur Verfügung steht. Neben den Möglichkeiten, die ein Zentrum wie die Uniklinik Lübeck bietet, werden die Patienten von niedergelassenen Neurologen über Jahre betreut und beraten. Außerdem bieten Organisationen wie die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, (DMSG) Informationen, beispielsweise in Form von Broschüren an (121). Das Medium mit dem breitesten Informationsangebot ist das Internet. Bei Eingabe des Stichwortes „Multiple Sklerose und Schwangerschaft“ in der Suchmaschine „Google®“ wurden 429.000 Treffer gefunden (Abb. 4).



Ergebnisse 1 - 10 von ungefähr **429.000** Seiten auf **Deutsch** für **multiple sklerose und schwangerschaft** . (0,09 Sekunden)

Abb. 4: *Ergebnisumfang bei Eingabe des Suchbegriffes „Multiple Sklerose und Schwangerschaft“ in der Suchmaschine „Google®“ am 27.05.07.*

Unter Verwendung desselben Suchbegriffes zum gleichen Zeitpunkt, und Benutzung

anderer Suchmaschinen, fanden sich vergleichbar umfangreiche Trefferlisten, beispielsweise bei „Alta Vista®“ 217.000 Ergebnisse, bei „Fireball®“ 130.756 Treffer. Dabei finden sich sehr unterschiedliche Links, die von seriösen Institutionen, etwa den Fachgesellschaften, bis zu dubiosen Angeboten mit finanziellem, teilweise offensichtlich betrügerischerem Hintergrund reichen. Daneben findet sich eine große Vielfalt von Chatrooms und Foren, in denen Betroffene diskutieren. Auch Pharmafirmen betreiben bzw. unterstützen Websites, die als Informationsmöglichkeiten für Patienten konzipiert sind. Insgesamt ist eine Orientierung für Patienten und Angehörige in dieser Informationsvielfalt schwierig. Daher kommt der Tätigkeit des betreuenden Arztes auch unter diesem Blickwinkel eine entscheidende Bedeutung zu. Die ärztliche Beratung sollte die maßgebliche Instanz für die Patienten sein. Doch über welches Wissen bezüglich der Erkrankung verfügen Patienten tatsächlich? Es liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor, die sich damit befassen, inwiefern Patienten über die Erkrankung oder bestimmte Aspekte der Erkrankung informiert sind. Einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage, soll die vorliegende Arbeit leisten.

2. Ziele und Fragestellungen

Die Diagnose einer Multiplen Sklerose stellt für die Patienten einen schweren, schicksalhaften Einschnitt in der Biographie dar. Die bis zu diesem Zeitpunkt bestehende Lebensplanung wird in Frage gestellt. Es handelt sich um eine Erkrankung, die häufig junge Frauen betrifft. Frauen, deren Familienplanung möglicherweise noch nicht abgeschlossen ist, die einen Kinderwunsch haben oder gerade schwanger sind. Eine junge Frau, die an einer Multiplen Sklerose leidet, könnte sich im Hinblick auf die Familienplanung Fragen stellen, die für andere Frauen gleichen Alters keine Bedeutung haben. Mögliche Beispiele dafür sind:

- Hat die Schwangerschaft einen Einfluss auf den Verlauf meiner MS-Erkrankung?
- Führt die MS-Erkrankung zu einem erhöhten Risiko für mein Kind oder für mich in der Schwangerschaft und bei der Geburt?

Auch andere Aspekte der Erkrankung, die über die eigentliche Schwangerschaft und Geburt hinausgehen, könnten die Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft beeinflussen:

- Könnte die MS als chronische Erkrankung zu einer zunehmenden Behinderung führen, die auch die Versorgung meines Kindes beeinträchtigt?
- Besteht für mein Kind ein höheres Risiko einmal selbst an einer Multiplen Sklerose zu erkranken?

Eine systematische Untersuchung, auf welcher Grundlage MS-Patientinnen ihre Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft treffen, existierte bisher nicht. Wie häufig bestehen beispielsweise, aus ärztlicher Sicht, irrationale Ängste, inwiefern fließen berechtigte Sorgen in die Familienplanung ein? Sind die Kernaussagen der wissenschaftlichen Erkenntnisse, die zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft bis zum heutigen Zeitpunkt gewonnen wurden, in das Wissen und die Entscheidungsfindung von Patientinnen eingeflossen? Wo kann der Arzt aufklären, wo sind Informationsdefizite der Patientinnen und damit letztlich auch der Gesellschaft? Zusammenfassend lässt sich damit die erste von zwei Fragen, die mit dieser Arbeit untersucht werden sollen, wie folgt formulieren:

Inwieweit beeinflusst die MS-Erkrankung bei Patientinnen die Familienplanung?

Somit wäre ein mögliches Ergebnis dieser Arbeit, Daten zu gewinnen, die eine bessere, gezieltere Beratung der Patientinnen ermöglichen. Das wiederum könnte dazu führen, dass Patientinnen ihre eigenen Entscheidungen zur Familienplanung auf der Grundlage einer besseren Information, im Rahmen einer kompetenten ärztlichen Begleitung treffen könnten.

Darüber hinaus soll, als zweites Ziel dieser Arbeit, ein Aspekt der medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft untersucht werden. Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung. Somit wird eine Basistherapie, Verträglichkeit vorausgesetzt, abhängig vom Krankheitsverlauf, und damit der Wirksamkeit der Therapie, über Jahre fortgesetzt. Die Beurteilung der Wirksamkeit orientiert sich dabei ausschließlich an klinischen Kriterien, wie beispielsweise der Anzahl der Schübe oder einem Auftreten bzw. Fortschreiten von Behinderung. Besteht nun bei einer Patientin ein Kinderwunsch, so wird diese Behandlung abgesetzt. Es entsteht also die Ausnahmesituation, dass eine gut verträgliche und wirksame Dauerbehandlung, zumindest vorübergehend, beendet wird. Welche Auswirkung hat das auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft? Wie ist die Krankheitsprogression, wie ist die Schubrate im Vergleich zu Patientinnen, die vor der Schwangerschaft nicht behandelt wurden? Kommt es möglicherweise zu einem Rebound-Effekt? Sind die stabile Phase während der Schwangerschaft oder die Phase der vermehrten Krankheitsaktivität postpartal, für die es in Studien Hinweise gibt, im Vergleich stärker oder schwächer ausgeprägt? Es soll also konkret die folgende zweite Fragestellung untersucht werden:

Führt die medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose vor der Schwangerschaft zu einer veränderten Krankheitsentwicklung während Schwangerschaft und Wochenbett, im Vergleich zu MS-Patientinnen, die vor der Schwangerschaft nicht behandelt wurden?

Ein mögliches Ergebnis wären Daten, die dazu beitragen könnten, die Therapie der Multiplen Sklerose in diesem speziellen Kontext zu optimieren.

3. Material und Methoden

3.1 Das Probandenkollektiv

Bevor Patientendaten für diese Untersuchung in irgendeiner Form gesichtet oder verwendet wurden, wurde bei der hiesigen Ethikkommission ein Ethikantrag gestellt, der positiv beschieden wurde (AZ 06-157). Zur Patientenauswahl wurden zunächst sämtliche Patienten, die seit dem Jahr 2000 Kontakt mit der Klinik für Neurologie hatten, betrachtet. Dabei wurden sowohl Patienten berücksichtigt, die sich innerhalb dieses Zeitraumes stationär in der Klinik befanden, als auch Patienten die sich in der neurologischen Poliklinik vorgestellt hatten. Initial kamen alle Patienten in Frage, die nach dem ICD 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) als G35 (Multiple Sklerose) verschlüsselt waren. Nun wurden in einem nächsten Schritt alle männlichen Patienten ausgeschlossen. Weiterhin kamen aufgrund der Fragestellung nur Patientinnen in Betracht, die 1950 oder später geboren wurden. Anschließend wurden die Akten dieser Patientinnen sorgfältig gesichtet. Ziel war es, die Patientinnen zu erfassen, bei denen eine Multiple Sklerose eindeutig gesichert war. Das jetzt erhaltene Kollektiv umfasste 300 Patienten. Diese Patientinnen war gemeinsam, dass sie:

- An einer Multiplen Sklerose erkrankt waren
- Weiblich waren
- In einem Alter waren, in dem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung MS Medikamente zur Basistherapie zur Verfügung standen

3.2 Entwicklung des Fragebogens

Von den Patientinnen sollten nun die Informationen gewonnen werden, die eine Beantwortung der auf Seite 23 und 24 formulierten Fragen ermöglichen. Wir entschieden uns dafür, den Patientinnen zu diesem Zweck einen Fragebogen zugehen zu lassen. Diese Methode bietet verschiedene Vorteile:

- Die Studienteilnehmerinnen können die Fragebögen in Ruhe zu einem von ihnen gewählten Zeitpunkt ausfüllen. Das wäre beispielsweise bei einem Telefoninterview nicht möglich.
- Durch die anonyme schriftliche Befragung werden Fragen zu diesem Themenkomplex, die von den Studienteilnehmerinnen möglicherweise als peinlich und schambesetzt empfunden werden, eher wahrheitsgemäß beantwortet. Außerdem ist zu erwarten, dass der anonyme Charakter der Befragung zu einer höheren Beteiligung an dieser Untersuchung führt (31).
- Da alle Studienteilnehmerinnen den gleichen Fragebogen ausfüllen, ist eine problemlose Vergleichbarkeit der Antworten gegeben.
- Als chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung führt die Multiple Sklerose im Verlauf der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu schweren Behinderungen, die eine selbständige Mobilität schwierig bis unmöglich machen. Aus diesem Grund wäre eine Befragung und Untersuchung eines Patientenkollektivs dieser Größe in der Klinik, mit der damit verbundenen Anreise, für einige Patientinnen eine enorme Belastung. Somit wäre in der Folge eine niedrigere Beteiligung zu erwarten.

Ein Fragebogen zu diesem Themenkomplex existierte bisher nicht, und musste daher erst entwickelt werden. Der Fragebogen hatte mehreren Anforderungen zu genügen. Zunächst einmal sollte er so konzipiert sein, dass anschließend die Informationen extrahiert werden können, die eine Beantwortung der gestellten Fragen ermöglichen. Außerdem müssen die Fragen für die Teilnehmerinnen verständlich formuliert sein. Weitschweifige und komplexe Fragen könnten zum einen zu einer falschen Beantwortung führen, zum anderen wäre eine reduzierte Motivation der Teilnehmerinnen die Folge. Damit einhergehend würde sich auch die Rücklaufquote der Fragebögen reduzieren. Aus den gleichen Gründen galt es, den Umfang des

Fragebogens in einem überschaubaren Rahmen zu halten. Die zu benötigende Zeit zum Beantworten der Fragen, sollte eine Dauer von 10-15 Minuten nicht überschreiten, da die Belastbarkeit und das Durchhaltevermögen der Patientinnen krankheitsbedingt reduziert sein können. Wäre ein längerer Zeitraum erforderlich, würde auch dies vermutlich zu einer niedrigeren Rücklaufquote führen (31). Unter Berücksichtigung dieser Anforderungen wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Inke König vom hiesigen Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Direktor Prof. Dr. A. Ziegler, ein solcher Fragebogen entwickelt. Der vollständige Fragebogen ist im Anhang aufgeführt. Er besteht aus insgesamt 31 Fragen, gegliedert in drei Unterabschnitte (A-C). Zu folgenden Informationskomplexen wurden Fragen gestellt:

- Fragen zu soziodemographischen Daten der Studienteilnehmerin, wie beispielsweise Fragen nach Zahl der Kinder und Schwangerschaften.
- Fragen zu Fakten der Krankengeschichte, z.B. nach Art und Dauer einer medikamentösen Therapie.
- Fragen nach Ansichten der Teilnehmerinnen, beispielsweise, wie sich nach Vermutung der Teilnehmerinnen, eine MS-Erkrankung im Allgemeinen auf eine Schwangerschaft auswirkt.

Die Teilnehmerinnen hatten entweder die entsprechende, ihrer Meinung nach richtige Antwort anzukreuzen, oder trugen eine Zahl in das Antwortkästchen ein. Freie Antworten waren nicht zugelassen. Im ersten Abschnitt des Fragebogens, -Abschnitt A-, wurden demographische Daten erhoben. In der letzten Frage dieses Abschnitts wurde danach gefragt, ob eine MS-Erkrankung bei der Teilnehmerin besteht. Falls dies nach Meinung der Teilnehmerin nicht der Fall sein sollte, war die Befragung für die jeweilige Teilnehmerin beendet. Für diese Frage entschieden wir uns aus folgendem Grund: Es könnte der theoretische Fall bestehen, dass trotz Vorliegen einer Multiplen Sklerose die Empfängerin des Fragebogens der Ansicht ist, möglicherweise gar nicht an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein. Beispielsweise wurde dieser Patientin die Diagnose nicht in einer ausreichend eindeutigen Form mitgeteilt, oder die Patientin verneint aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von Verdrängungsmechanismen, die Diagnose einer Multiplen Sklerose. Im nächsten Teil des Fragebogens, Abschnitt B, der dann tatsächlich nur von Teilnehmerinnen ausgefüllt wird, die sich ihrer Erkrankung bewusst

sind, folgten Fragen zum bisherigen Krankheitsverlauf, bisher durchgeführten medikamentösen Behandlungen und dem derzeitigen Grad der Einschränkung durch die Erkrankung. Des Weiteren wurden in diesem Abschnitt Fragen zur persönlichen Familienplanung sowie zu eigenen Ansichten zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft gestellt. Der Abschnitt beschloss mit den Fragen, ob die Patientin Kinder habe oder derzeit schwanger sei, und ob zum Zeitpunkt der letzten Schwangerschaft die Diagnose einer Multiplen Sklerose bereits bestand. Nur wenn eine dieser Frage bejaht wurde, war ab diesem Punkt ein weiteres Ausfüllen des Fragebogens erforderlich. Hintergrund ist, dass ab diesem Punkt, im letzten Abschnitt des Fragebogens, Teil C, Fragen zum Krankheitsverlauf während und nach der Schwangerschaft gestellt wurden. Der Fragebogen ging den Patientinnen per Post zu. Anbei befand sich ein Anschreiben, in dem die Patientinnen ausführlich über das Ziel der Untersuchung informiert wurden. Darüber hinaus wurde ausführlich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung selbstverständlich völlig freiwillig ist. Zusätzlich befand sich anbei ein bereits frankierter und an die Klinik für Neurologie adressierter Briefumschlag. So konnten die Teilnehmerinnen die ausgefüllten Fragebögen anonym und ohne für sie entstehende Kosten zurücksenden.

3.3 Statistik

In Zusammenarbeit mit Frau Dr. Inke König vom hiesigen Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Direktor Prof. Dr. Andreas Ziegler, erfolgte die Auswertung mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows Vs. 15.0. Als statistische Tests kamen der Chi-Quadrat-Test und Fisher`s Exact-Test zur Anwendung. Es wurde wiederholt eine binäre logistische Regression durchgeführt. P-Werte wurden ab einem Wert von kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Rückläufe der Fragebögen

Im November 2006 wurden an 300 MS Patientinnen Fragebögen zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft verschickt. Davon wurden 154 Fragebögen ausgefüllt zurückgesandt. Somit lag die Rücklaufquote bei knapp über der Hälfte (51,3%). Es gaben vier Studienteilnehmerinnen an, nicht unter einer Multiplen Sklerose zu leiden. Damit lagen nun 150 auswertbare Fragebögen vor. Das untenstehende Diagramm illustriert diesen Prozess (Abb. 5).

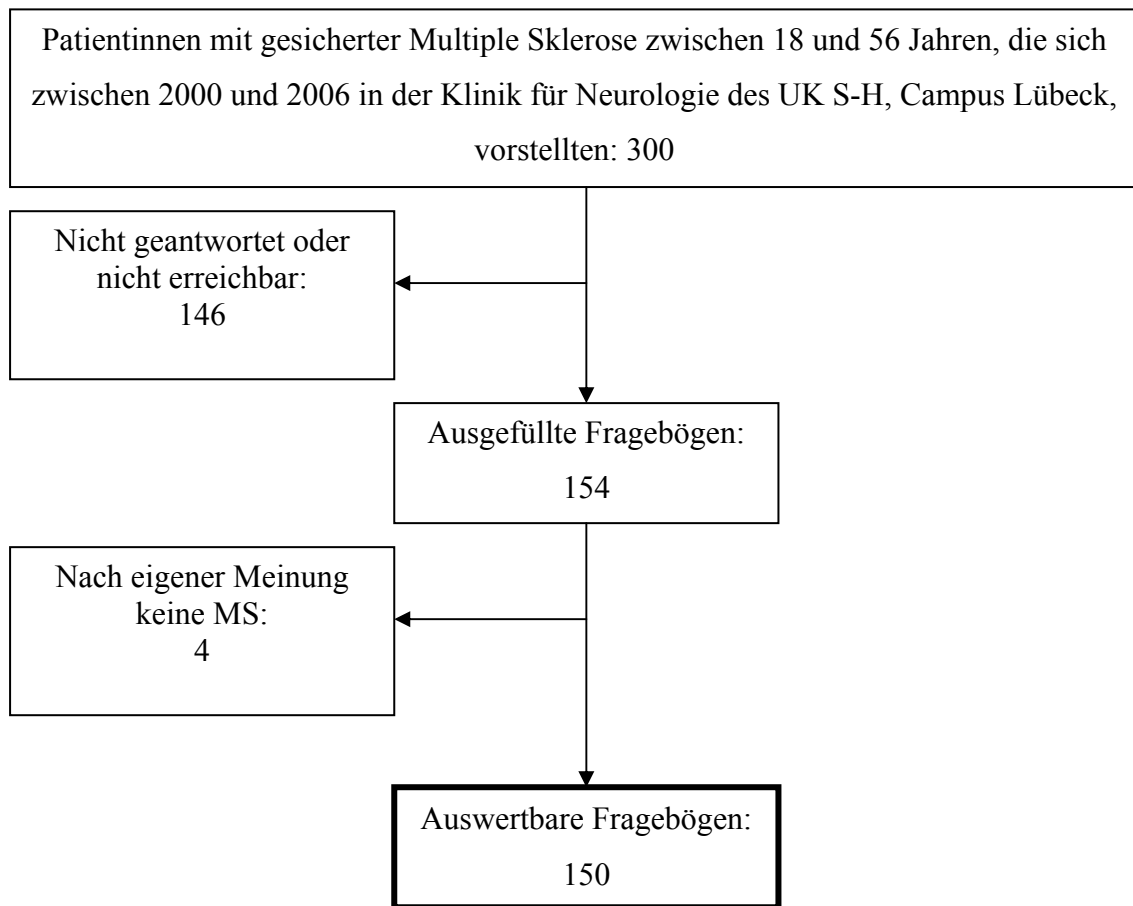


Abb. 5: Flussdiagramm zur Darstellung der Datengewinnung.

Innerhalb dieser 150 Fragebögen, wurden jedoch vereinzelt Fragen formal nicht korrekt oder gar nicht beantwortet, so dass die Anzahl der verwertbaren Antworten für einzelne Fragen zwischen 141 und 150 pro Frage schwankte.

4.2 Merkmale des Studienkollektivs

4.2.1 Alter

Das Alter der 154 Patientinnen die an der Studie teilnahmen, lag zwischen 18 und 56 Jahren, Mittelwert = 39,3; Median = 40; SD = 9,0 (Abb. 6).

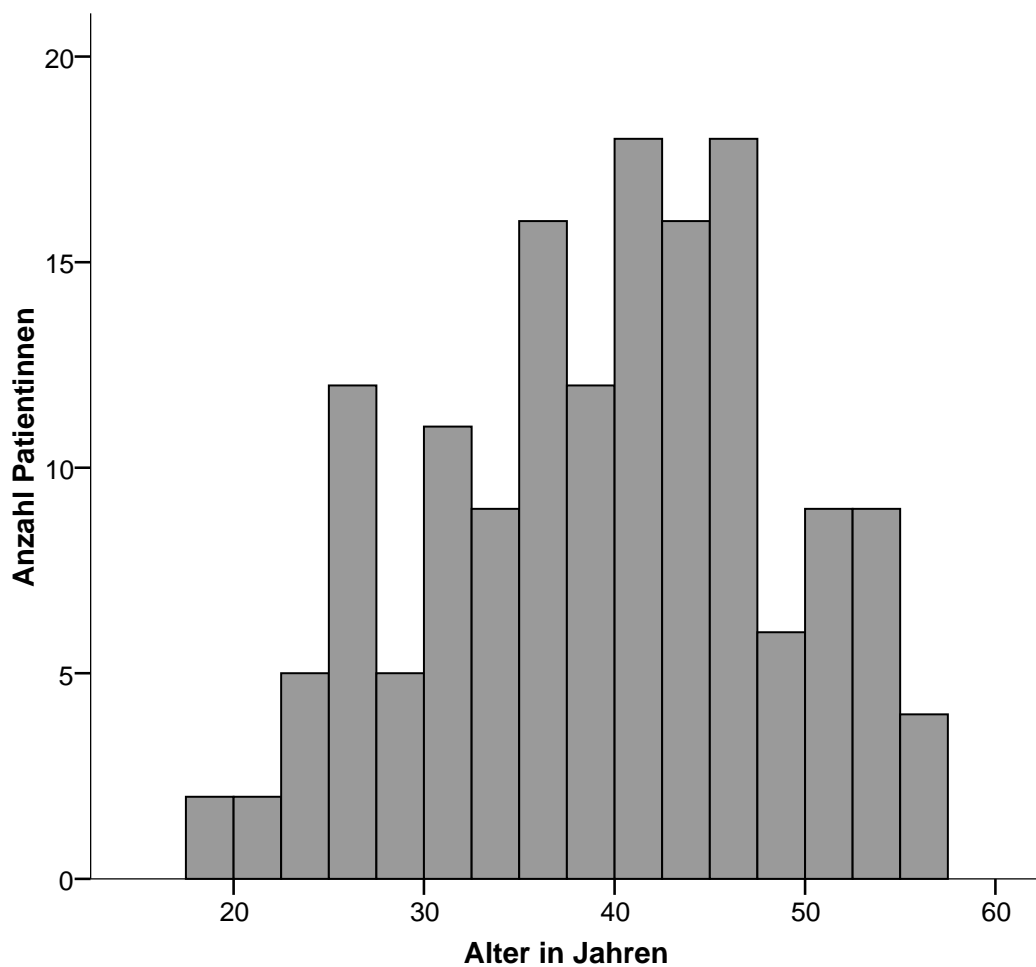


Abb. 6: Altersverteilung der Patientinnen. Zu beachten ist, dass nur MS-Patientinnen im Alter zwischen 18 und 56 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen wurden.

4.2.2 Medikamentöse Behandlung

Von allen 149 Patienten, die die Frage nach der aktuellen medikamentösen Therapie beantworteten, wurden 92 Patientinnen (61,7%) zum Zeitpunkt der Befragung mit einem der aufgeführten immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Präparate behandelt (Abb. 7).

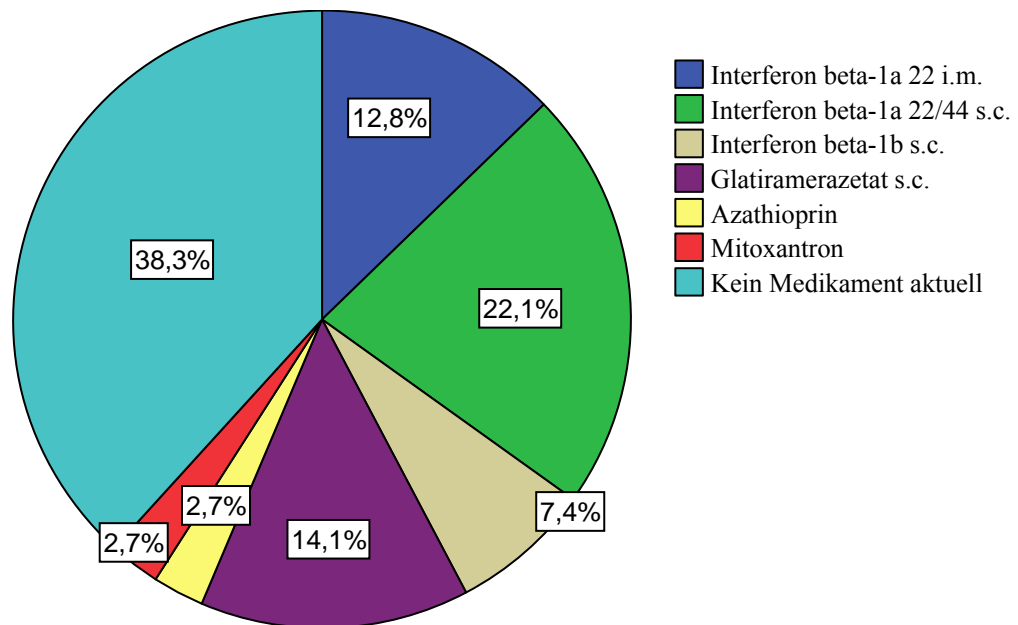


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der aktuellen medikamentösen Therapie der Multiplen Sklerose innerhalb des untersuchten Kollektivs.

In der Betrachtung der bisherigen Therapiedauer zum Zeitpunkt der Untersuchung, aufgeteilt nach den jeweiligen Substanzen, zeigt sich, dass die Patientinnen, die mit Azathioprin behandelt werden die längste Behandlungsdauer aufweisen (N=4; Median: 87 Monate). Erklärt wird dieser Umstand dadurch, dass Azathioprin die erste pathophysiologisch orientierte Langzeitbehandlung darstellte. Im Gegensatz dazu besteht für Mitoxantron, einer immunsuppressiven Eskalationstherapie, die erst seit 2004 zugelassen ist, die kürzeste Behandlungsdauer (N=4; Median: 14 Monate). Darüber hinaus handelt es sich bei der Therapie mit Mitoxantron um eine Behandlung bei der aufgrund kardiotoxischer Nebenwirkungen eine limitierte kumulative Gesamtdosis besteht. Dies trägt ebenfalls zu einer kurzen Behandlungsdauer bei (Abb. 8).

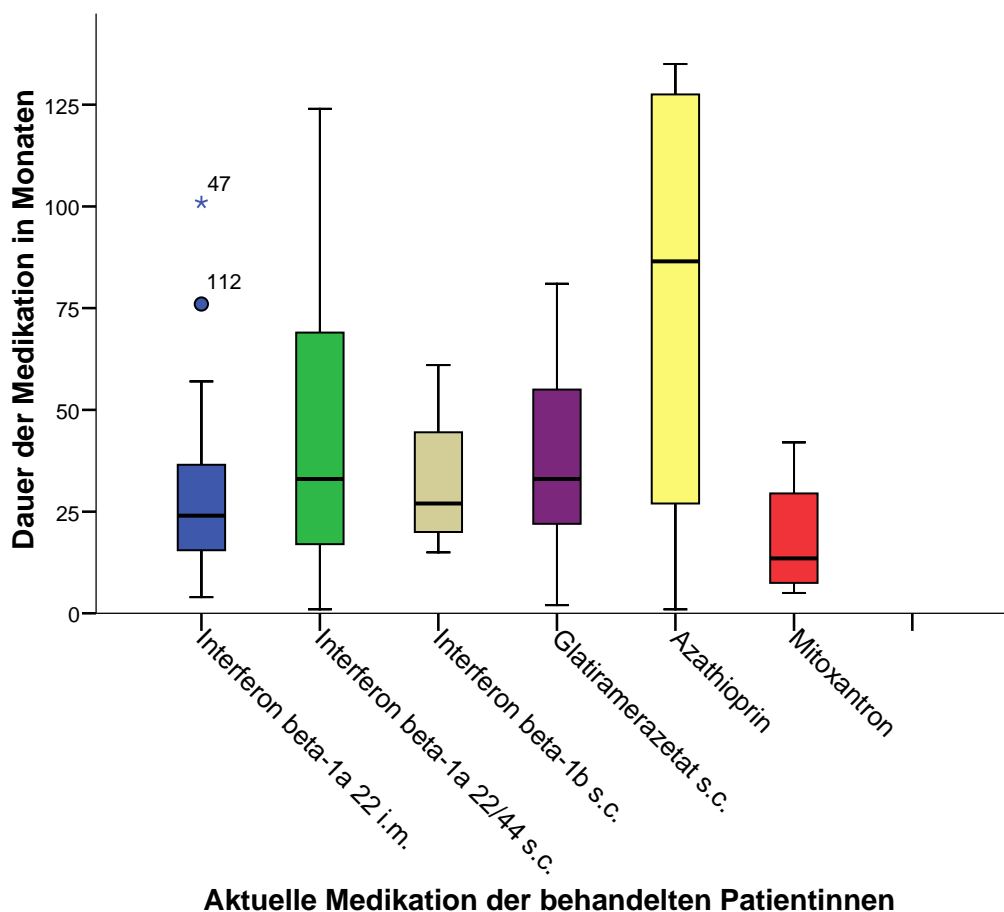


Abb. 8: Medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose. Behandlungsdauer mit den einzelnen Substanzen in Monaten.

4.2.3 Verlaufsform

Die Frage nach der Verlaufsform der Multiplen Sklerose wurde von 147 Patientinnen beantwortet. Dabei gaben 90 Patientinnen (61,2%) an, unter einem schubförmigen Verlauf zu leiden. Ein sekundär chronisch progredienter Verlauf bestand bei 20 Patientinnen (13,6%), ein primär chronisch progredienter Verlauf bei 6 Patientinnen (4,1%). 31 Patientinnen (21,1%) hatten keine Vermutung, welche Verlaufsform bei Ihnen vorliegt (Abb. 9).

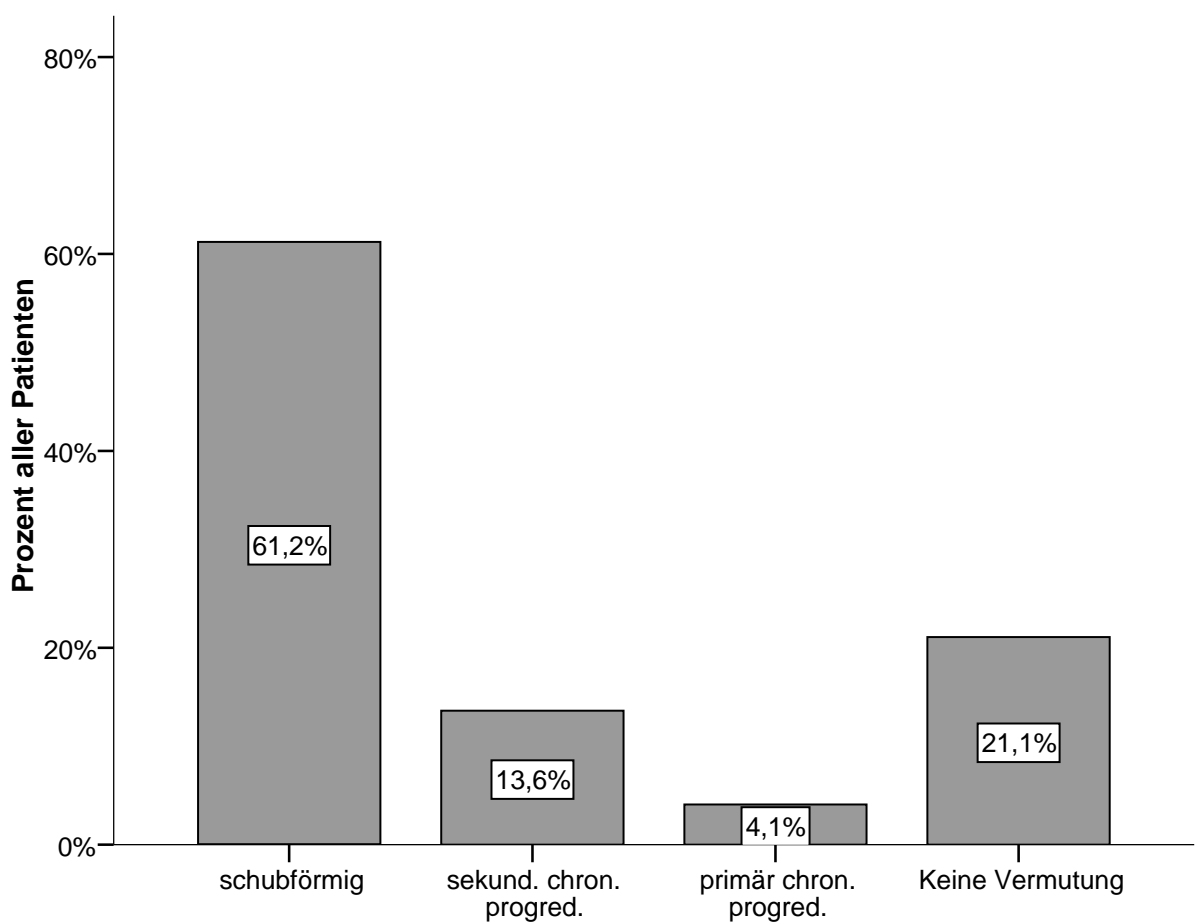


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Antworten auf die Frage nach der Verlaufsform der MS-Erkrankung.

Bei Aufteilung des gesamten Studienkollektivs am Median (39) in zwei Altersgruppen, Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren (N=74) und Patientinnen im Alter zwischen 40 und 56 Jahren (N=80), ergibt sich für die Verteilung der Verlaufsformen ein anderes Bild. Ein schubförmiger Verlauf bestand in der Gruppe der jüngeren Patientinnen bei 50 Patientinnen (67,5%), in der Gruppe der älteren Patientinnen bei 40 Patientinnen (50%). Der Hauptunterschied zwischen den Altersgruppen besteht in dem mehr als doppelt so hohen Anteil der Patientinnen mit einem sekundär chronisch progredientem Verlauf in der Gruppe der Patientinnen zwischen 40 und 56 Jahren gegenüber der Gruppe der jüngeren Patientinnen (N=15; 10,2% gegenüber N=5; 3,4%; Abb. 10). Der Unterschied der relativen Häufigkeiten des sekundär chronisch progredienten Verlaufs in den beiden Altersgruppen war statistisch signifikant (Fisher's Exact-Test, $p=0,012$).

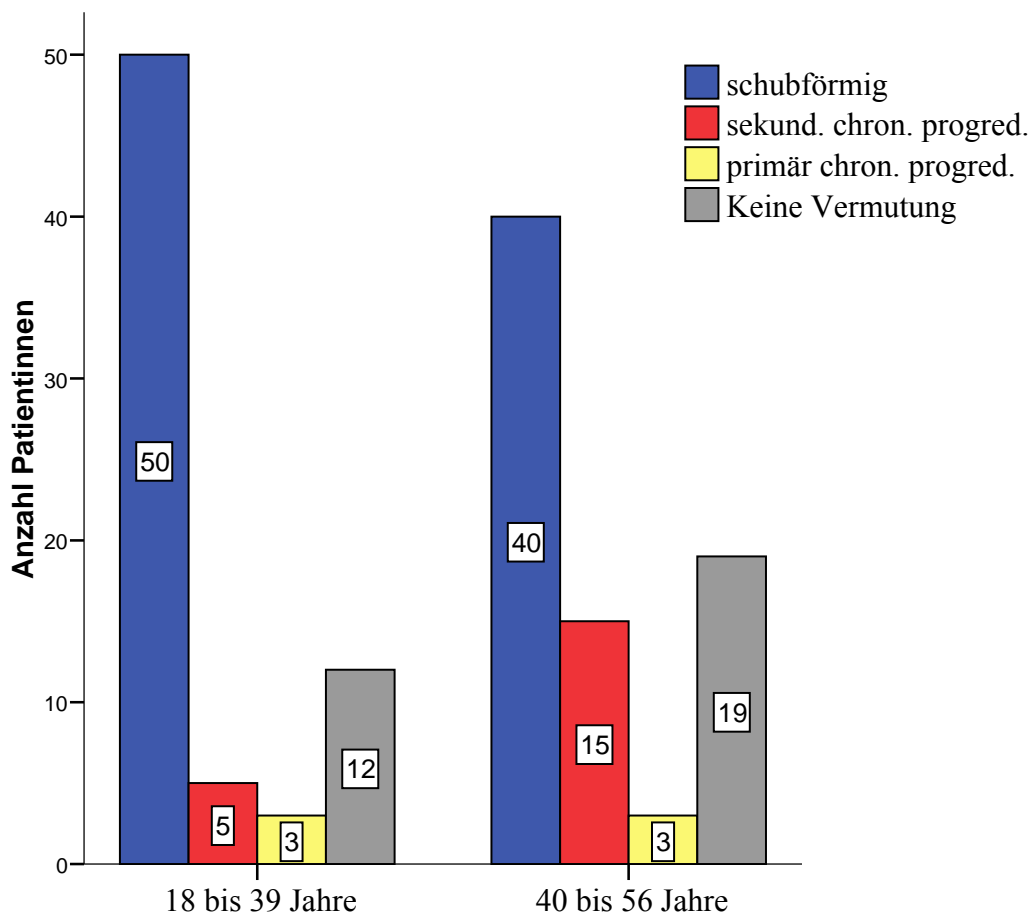


Abb. 10: Verteilung der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in den Altersgruppen von 18 bis 39 Jahren und von 40 bis 56 Jahren.

4.2.4 Einschränkung der Gehfähigkeit

Angelehnt an die EDSS (**E**xpanded **D**isability **S**tatus **S**cale), wurden die Patientinnen zu einer etwaigen krankheitsbedingten Einschränkung ihrer Gehfähigkeit befragt. Es wurden sechs Antwortmöglichkeiten vorgegeben, von 1, keine Einschränkung der Gehfähigkeit, bis 6, maximale Einschränkung der Gehfähigkeit. Von allen Patientinnen, die diese Frage beantworteten (N=150) gaben 68 Patientinnen (45,3%) an keine, und 36 (24%) Patientinnen an, nur eine leichte Einschränkung der Gehfähigkeit als Folge der Erkrankung zu bemerken. Bei jeweils 17 Patientinnen (11,3%) bestand eine mäßige bzw. deutliche Einschränkung der Gehfähigkeit, und 3 Patientinnen (2%) litten unter einer sehr starken Einschränkung der Gehfähigkeit. Eine maximale Einschränkung mit völliger Gehunfähigkeit wurde von 9 Patientinnen (6%) angegeben (Abb. 11). Der Median lag bei 2, Mittelwert = 2,2; SD = 1,5.

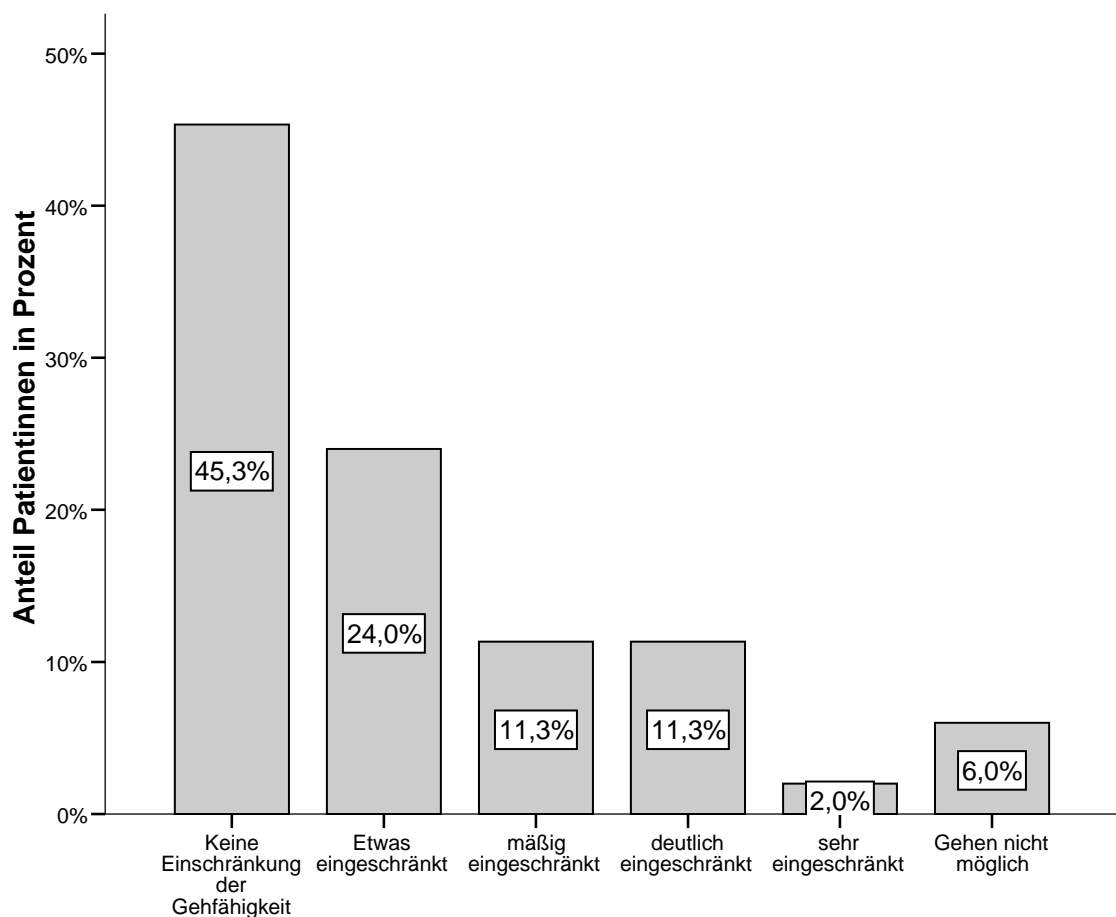


Abb. 11: Prozentuale Aufteilung aller Patientinnen nach der Antwortverteilung zur Einschränkung der Gehfähigkeit.

4.3 Verlauf der Multiplen Sklerose während und nach der Schwangerschaft

4.3.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

Die Beurteilung des Verlaufes einer Multiplen Sklerose während einer Schwangerschaft ist nur den Studienteilnehmerinnen möglich, die zwei Bedingungen erfüllen: Zum einen müssen diese Patientinnen mindestens einmal schwanger gewesen sein, zum anderen muss die Diagnose einer Multiplen Sklerose zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bereits bestanden haben (Abb. 12).

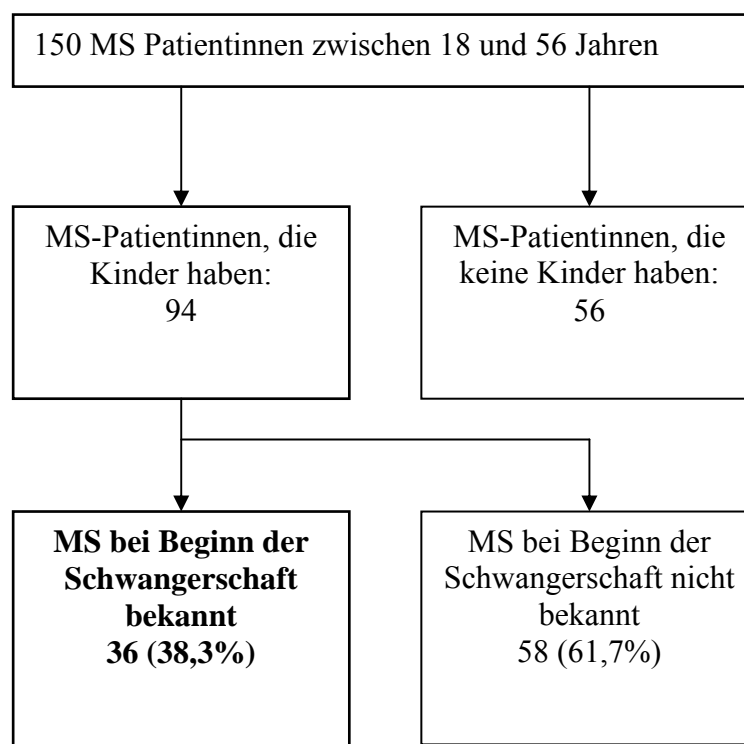


Abb. 12: Diagramm zur Selektion der Patientinnen, die relevante Antworten geben können zum Verlauf einer Multiplen Sklerose während und nach einer Schwangerschaft.

Dabei ist zu beachten, dass in diese Zahl von 36 Patientinnen, auch drei Patientinnen eingingen, die zum Zeitpunkt der Studie schwanger waren und folglich den Zeitraum noch nicht überschauen konnten. Ferner konnten auch die Fragen zu dem Krankheitsverlauf 6 Monate nach der Schwangerschaft nicht von allen Patientinnen beantwortet werden, da für vier Patientinnen diese Kollektivs dieser Zeitraum zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht vorüber war.

4.3.2. Medikamentöse Therapie der MS vor der Schwangerschaft

Von 34 Patientinnen, die die Frage nach der medikamentösen Behandlung vor der Schwangerschaft beantworteten, gaben 15 Patientinnen an, mit einem der aufgeführten Medikamente behandelt worden zu sein, 18 Patientinnen gaben an, nicht medikamentös behandelt worden zu sein. Bei einer Patientin wurde die Diagnose MS während der Schwangerschaft gestellt, folglich wurde vor der Schwangerschaft dieser Patientin keine medikamentöse Behandlung einer Multiplen Sklerose durchgeführt. Die Dauer der Behandlung lag im Mittel bei 26,4 Monaten, Median 30 Monate, SD 13 Monate. Das Minimum der Behandlungsdauer lag bei 4 Monaten, das Maximum bei 43 Monaten (Abb. 13).

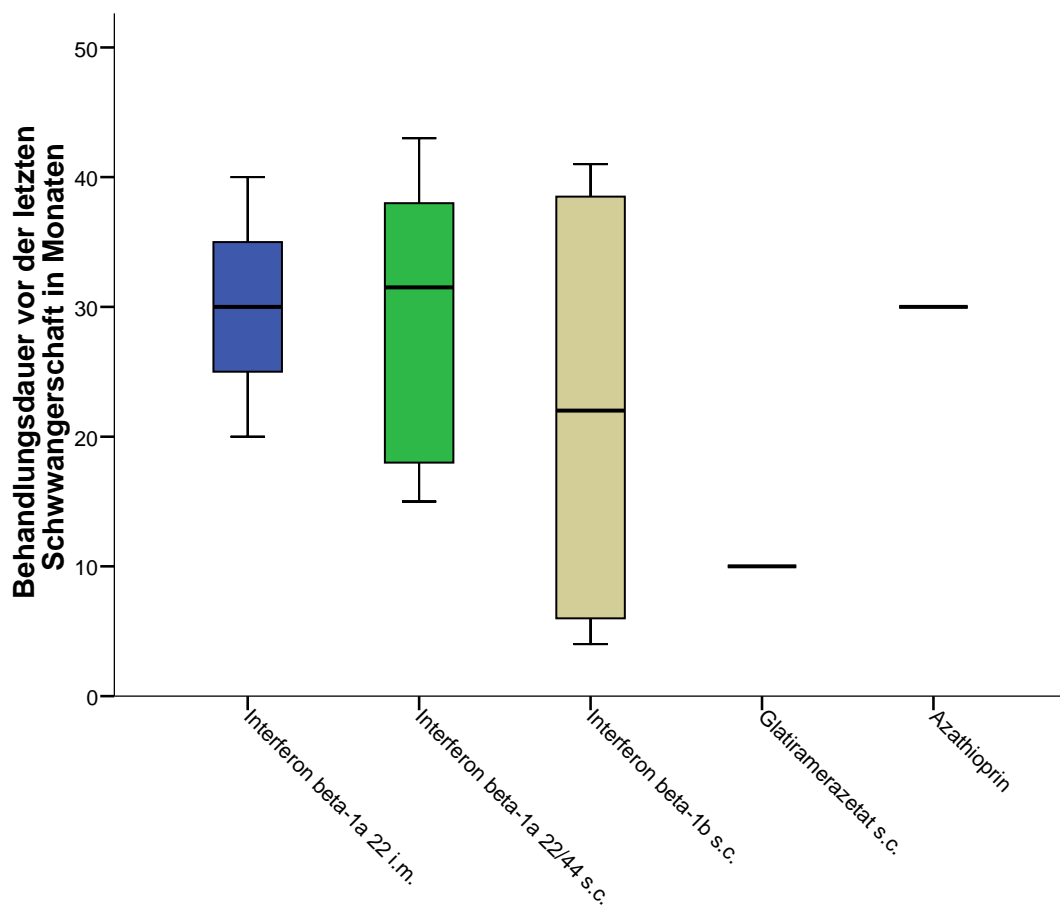


Abb. 13: Dauer der medikamentösen Therapie von MS-Patientinnen, die vor ihrer letzten Schwangerschaft behandelt wurden. Zu beachten ist, dass mit Glatirameracetat und Azathioprin jeweils nur eine Patientin behandelt wurde.

4.3.3 Verlauf der Multiplen Sklerose während der Schwangerschaft

Gefragt nach der Einschätzung der Schubhäufigkeit während der Schwangerschaft gaben von 35 Patientinnen, 26 Patientinnen (74%) an, eher seltener Schübe erlitten zu haben, als in der Zeit vor der Schwangerschaft. 9 Patientinnen (26%) gaben an, dass in diesem Zeitraum genauso häufig Schübe wie vor der Schwangerschaft oder mehr Schübe als vor der Schwangerschaft aufgetreten seien (Abb. 14).



Abb. 14: Schubfrequenz während der Schwangerschaft, im Vergleich zum vorherigen Zeitraum. Angaben der Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der letzten Schwangerschaft die Diagnose einer Multiplen Sklerose bestand (N=35).

Eine Aufteilung der Patientinnen in zwei Gruppen, abhängig von einer medikamentösen Behandlung der MS vor der Schwangerschaft, ergibt folgendes Bild: In der Gruppe der 15 vor der Schwangerschaft behandelten Patientinnen, gaben 6 Patientinnen (40%) an, während der Schwangerschaft so häufig Schübe wie vor der Schwangerschaft oder häufiger Schübe erlitten zu haben. 9 Patientinnen dieser Gruppe (60%) gaben an, dass in der Schwangerschaft eher seltener Schübe aufgetreten seien. Bei den 18 Patientinnen, die vor der Schwangerschaft nicht behandelt wurden, gaben 3 Patientinnen (16,7%) an, so häufig Schübe wie vor der Schwangerschaft oder häufiger Schübe als vor der Schwangerschaft erlitten zu haben. 15 Patientinnen (83,3%) berichteten, dass in der Schwangerschaft Schübe eher seltener aufgetreten seien. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,112$; Abb. 15).

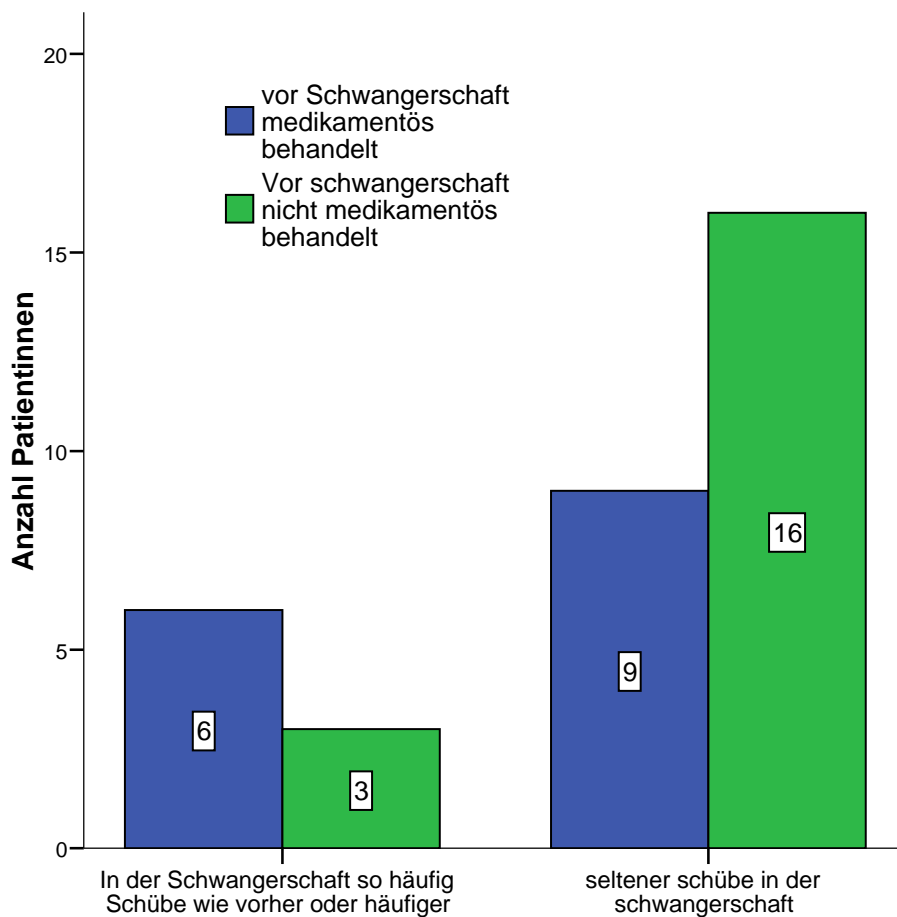


Abb. 15: Medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose vor der Schwangerschaft, aufgeteilt nach Schubfrequenz in der Schwangerschaft.

4.3.4 Verlauf der Multiplen Sklerose in der postpartalen Phase

Die Frage nach dem Verlauf der MS-Erkrankung in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft wurde von insgesamt 35 Patientinnen beantwortet. Für vier Patientinnen (12%) war zum Zeitpunkt der Untersuchung dieser Zeitraum von sechs Monaten nach der Schwangerschaft noch nicht vorbei. Es gaben zu dieser Frage insgesamt 10 Patientinnen (29%) an, in den sechs Monaten nach der Schwangerschaft keinen Unterschied des Verlaufs der Multiplen Sklerose im Vergleich zur Schwangerschaft bemerkt zu haben. 19 Patientinnen (54%) berichteten über eine Zunahme der MS-Symptome und 2 Patientinnen (6%) über eine Abnahme der MS-Symptome (Abb. 16).

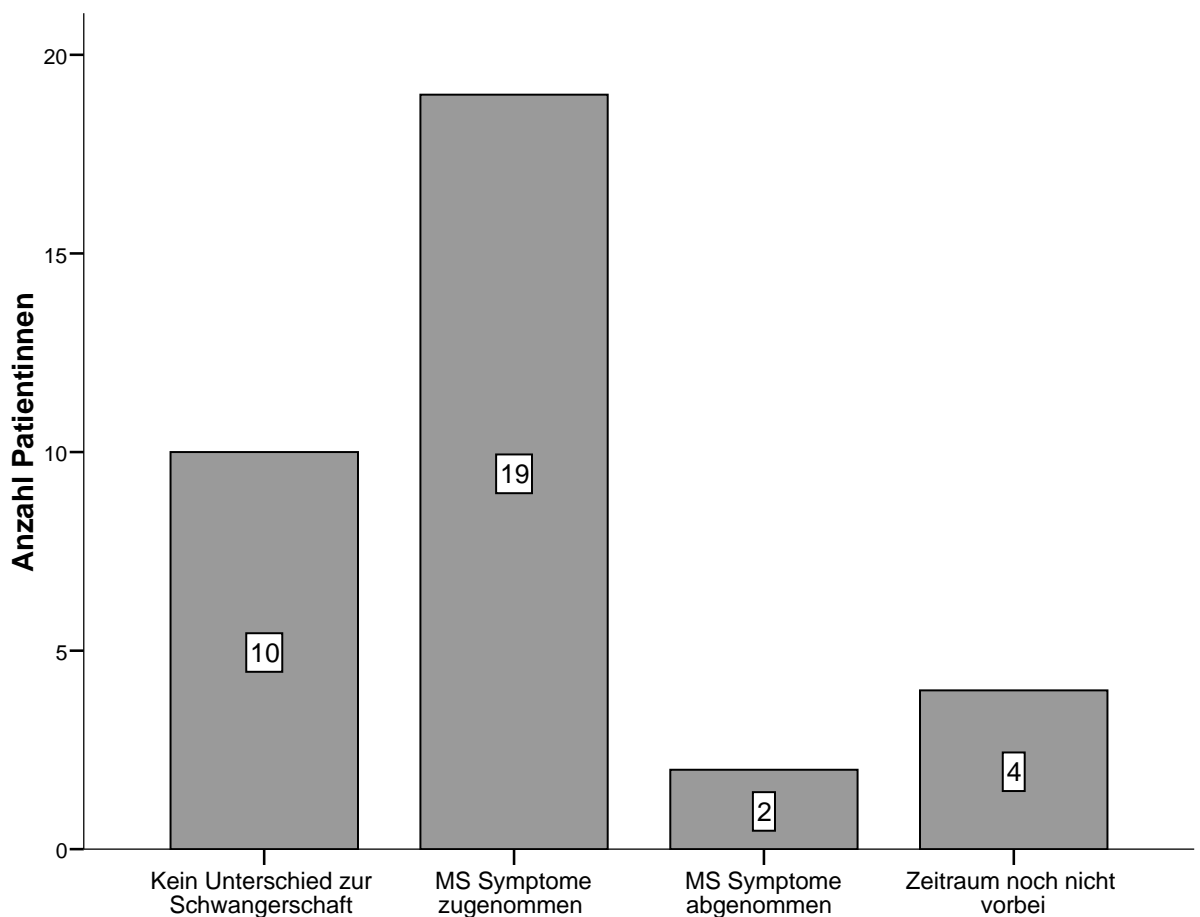


Abb. 16: Auftreten von MS-Symptomen in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft, im Vergleich zur Schwangerschaft.

Unterteilt man die Patientinnen die entweder eine Zunahme oder Abnahme der MS-Symptome in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft bemerkt haben in die Gruppen vorbehandelter und nicht vorbehandelter Patientinnen, so finden sich nahezu identische Verteilungen. Von den vorbehandelten Patientinnen (N=10), berichteten 9 Patientinnen (90%) über eine Zunahme, eine Patientin (10%) in dieser Gruppe bemerkte eine Abnahme der MS-Symptome. Bei den nicht vorbehandelten Patientinnen (N=11), gaben 10 Patientinnen (91%) an eine Zunahme, und eine Patientin (9%) gab an, eine Abnahme der Symptome bemerkt zu haben (Abb. 17).

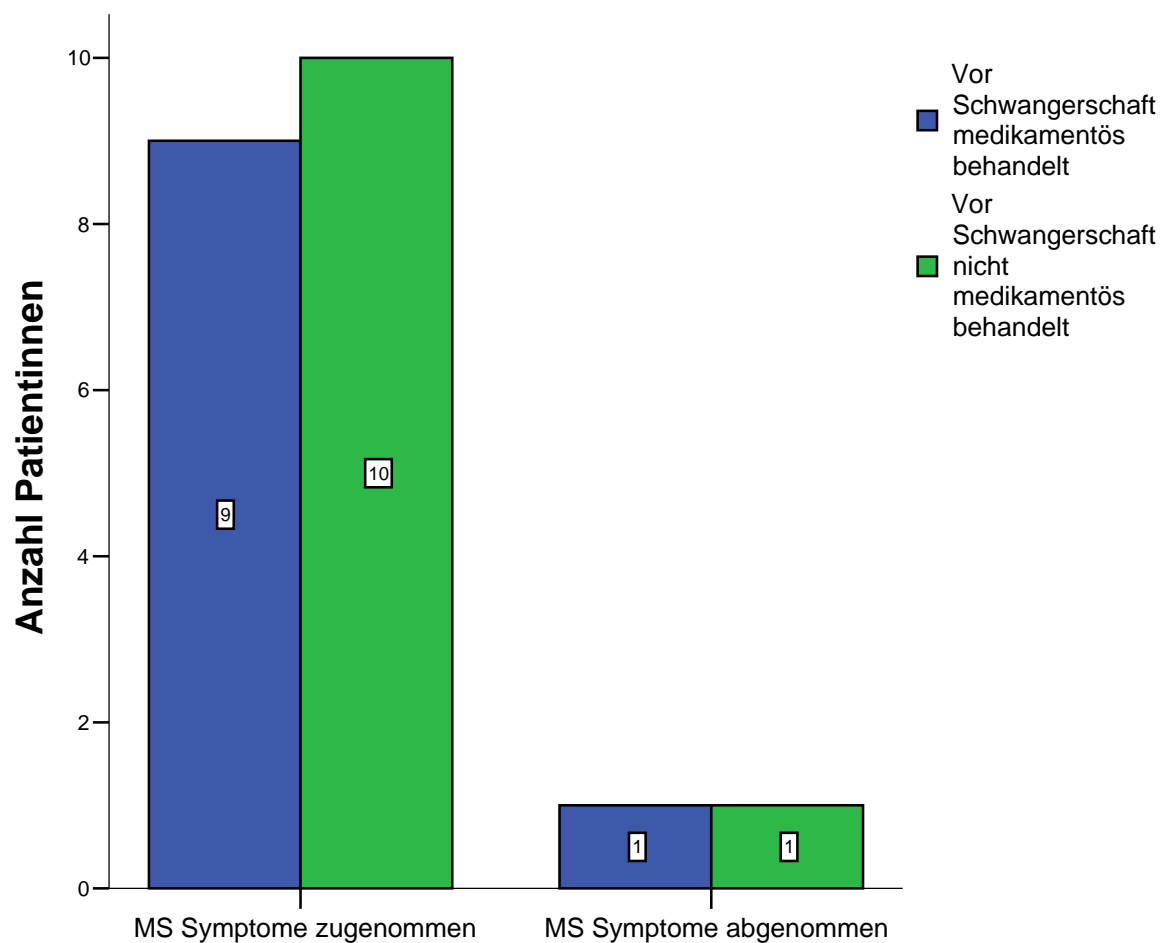


Abb. 17: Auftreten von Symptomen der Multiplen Sklerose in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft, im Vergleich zur Schwangerschaft. Vergleich der Patientinnen, die vor der Schwangerschaft behandelt wurden, mit Patientinnen, die nicht behandelt wurden. Es wurden nur die Patientinnen berücksichtigt, die entweder eine Zunahme oder eine Abnahme der Symptome angaben.

Die Schubfrequenz der Patientinnen zeigte in der Mehrzahl der Fälle eine Zunahme in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft. Von 35 Patientinnen die hierzu Angaben machten, war für 4 Patientinnen (11,5%), dieser Zeitraum noch nicht vorbei. 6 Patientinnen (17%), gaben an, in diesem Zeitraum so häufig Schübe wie während der Schwangerschaft erlitten zu haben. Über eine Zunahme der Schubfrequenz berichteten 21 Patientinnen (60%), während 4 Patientinnen (11,5%), in diesem Zeitraum eher weniger Schübe erlitten (Abb. 18).

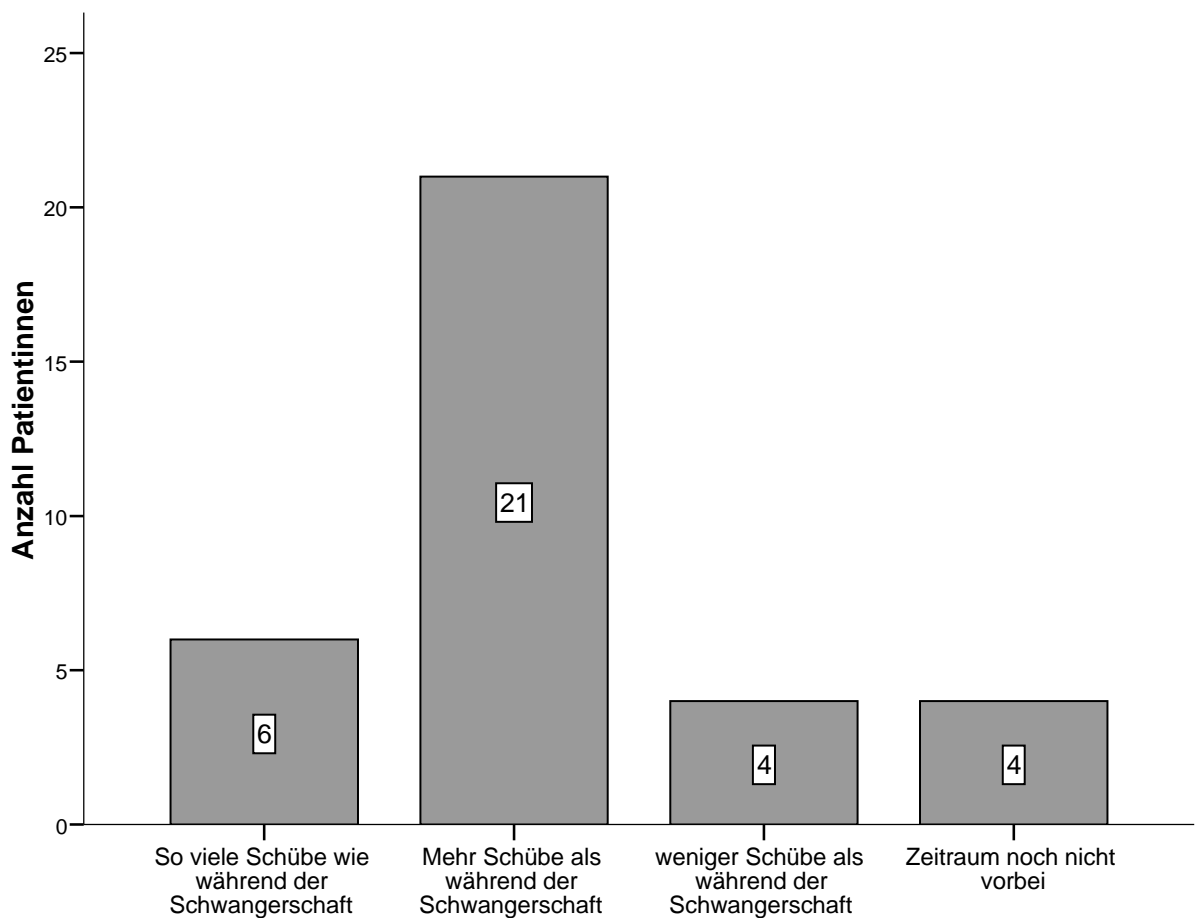


Abb. 18: Schubfrequenz in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft.

Bei Aufteilung der Patientinnen in eine Gruppe vorbehandelter Patientinnen (N=11) und eine Gruppe nicht vorbehandelter Patientinnen (N=18), zeigt sich, dass die Schubfrequenz bei allen Patientinnen, die vor der Schwangerschaft medikamentös behandelt wurden, in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft so hoch wie während der Schwangerschaft oder höher als während der Schwangerschaft war. In der Gruppe der nicht vorbehandelten Patientinnen, berichteten 15 Patientinnen (83%), so häufig Schübe wie während der Schwangerschaft oder häufiger Schübe als während der Schwangerschaft erlitten zu haben. 3 Patientinnen (17%), gaben an, dass in diesem Zeitraum eher seltener Schübe aufgetreten seien. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen abhängig von einer Vorbehandlung findet sich nicht ($p=0,208$; Fishers Exakt Test), bei ohnehin problematisch kleiner Stichprobe (Abb. 19).

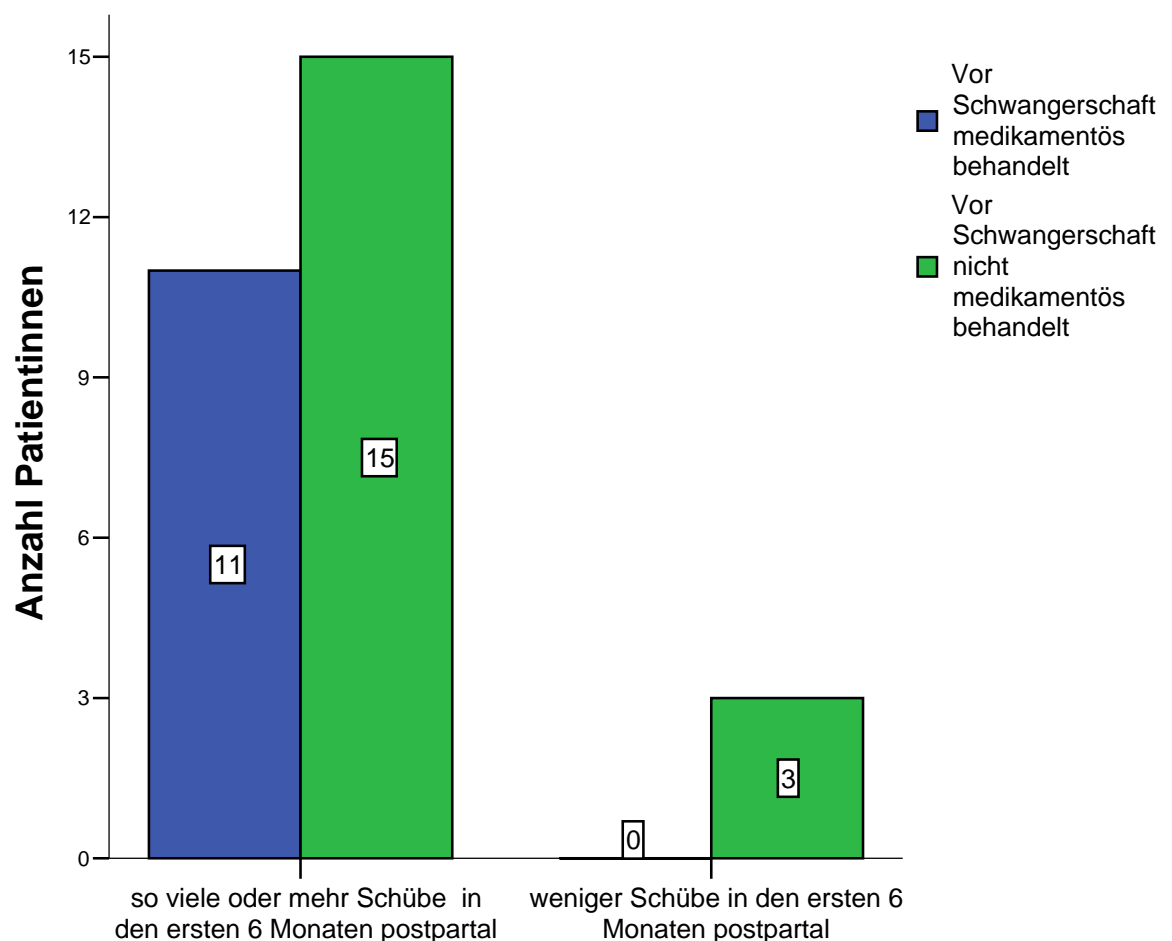


Abb. 19: Schubfrequenz in den ersten 6 Monaten nach der Geburt bei behandelten und nicht behandelten Patientinnen.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass es nach den Angaben der Patientinnen in der Schwangerschaft zu einer Reduktion der Schubfrequenz kam. Die postpartale Phase war gekennzeichnet durch eine Verschlechterung des Erkrankungsverlaufes, in Form einer Symptomzunahme und Erhöhung der Schubfrequenz. Der Faktor einer medikamentösen Behandlung vor der Schwangerschaft hat weder auf die Schubfrequenz während der Schwangerschaft, verglichen mit dem Zeitraum vorher, noch auf die Schubfrequenz in den ersten sechs Monaten postpartal, verglichen mit der Schwangerschaft, einen signifikanten Einfluss. Auf der Grundlage, der Angaben der Patientinnen lassen sich die relativen Häufigkeiten bezüglich der Schubfrequenz in der Schwangerschaft sowie der Schubfrequenz in den ersten 6 Monaten betrachten (Tab. 1).

	Postpartal mehr Schübe	Postpartal weniger Schübe	Gesamt
Während Schwangerschaft mehr Schübe	7	0	7
Während Schwangerschaft weniger Schübe	20	3	23
Gesamt	27	3	30

Tab. 1: Kreuztabelle Schubfrequenz in der Schwangerschaft * Schubfrequenz in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft.

Entsprechend läge die relative Häufigkeit einer niedrigeren Schubfrequenz in der Schwangerschaft, verglichen mit dem vorherigen Zeitraum bei $1/30 \cdot 23 = 0,77$. Die relative Häufigkeit für eine mindestens genauso hohe oder höhere Schubfrequenz, in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft im Vergleich zur Schwangerschaft läge bei $1/30 \cdot 27 = 0,9$. Allerdings muss einschränkend hinzugefügt werden, dass die Stichprobe mit 30 Patientinnen zu klein ist, als dass sich hieraus eine Aussage für das Gesamtkollektiv ableiten ließe.

4.4 Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Den Studienteilnehmerinnen wurden jeweils vier Fragen zum Themenkomplex Multiple Sklerose und Schwangerschaft gestellt, mittels derer der Kenntnisstand der Patientinnen zu diesem Thema erfasst werden sollte. Es handelte sich dabei um die Fragen 13 bis 16 des Fragebogens, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine MS-Erkrankung auf einen Schwangerschaftsverlauf aus?
- Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf eine MS-Erkrankung aus?
- Was vermuten Sie, wie wirken sich die ersten drei Monate nach einer Geburt auf den Verlauf einer MS-Erkrankung bei der Mutter aus?
- Was vermuten Sie, wie wirkt sich Stillen auf den Verlauf einer MS-Erkrankung aus?

Zu jeder Frage wurden vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben, von denen nur eine zutraf. Wird pro richtige Antwort ein Punkt verteilt, so ergibt sich für alle Patientinnen die in Abb. 21 dargestellte Punktverteilung. Von 146 Patientinnen beantworteten 7 Patientinnen (4,8%) alle 4 Fragen zutreffend. Keine richtige Antwort gaben 49 Patientinnen (33,6%). 38 Patientinnen (26%) beantworteten eine Frage, 35 Patientinnen (24%) zwei Fragen und 17 Patientinnen (11,6%) drei Fragen korrekt (Abb. 20). Der Mittelwert der Summe aller korrekt beantworteten Fragen lag bei 1,28; Median = 1; SD=1,18.

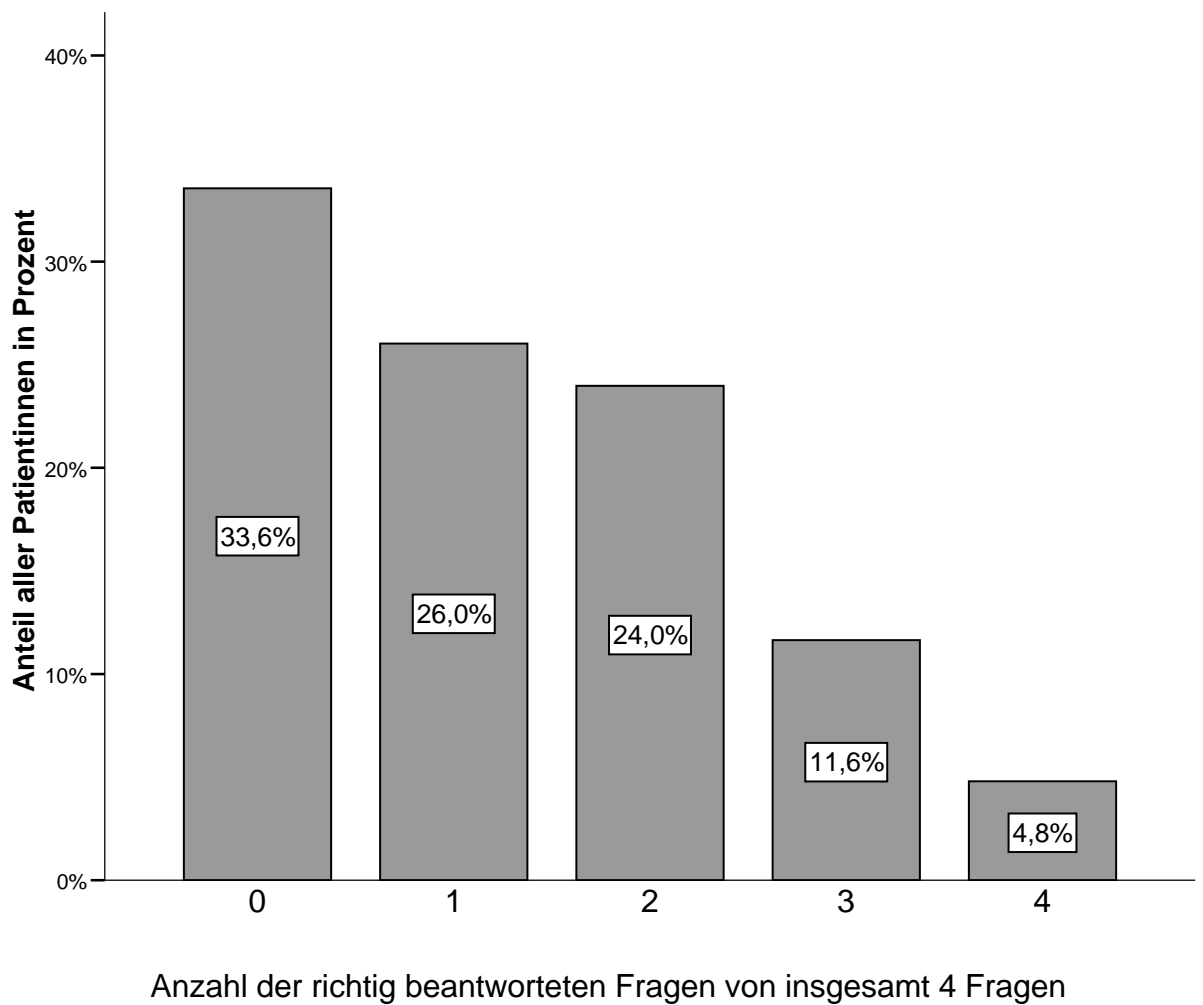


Abb. 20: *Prozentuale Anteile der Patientinnen aufgeteilt nach der Summe der zutreffenden Antworten zu den vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft. Maximal erreichbar waren bei richtigen Antworten auf alle vier Fragen vier Punkte, keine richtige Antwort bedeutete Null Punkte.*

Die prozentuale Verteilung der richtigen Antworten aller Patientinnen aufgeteilt auf die einzelnen Fragen zum Themenkomplex MS und Schwangerschaft ist in Abb. 21 dargestellt. Außerdem wurde der prozentuale Anteil an Patientinnen dargestellt, die die Frage nach der Verlaufsform der bei Ihnen vorliegenden MS-Erkrankung beantworten konnten. Es zeigte sich, dass annähernd 80% aller Patientinnen die Verlaufsform ihrer MS-Erkrankung bekannt war, jedoch nur zwischen 25% und 40% aller Patientinnen die Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft zutreffend beantworteten.

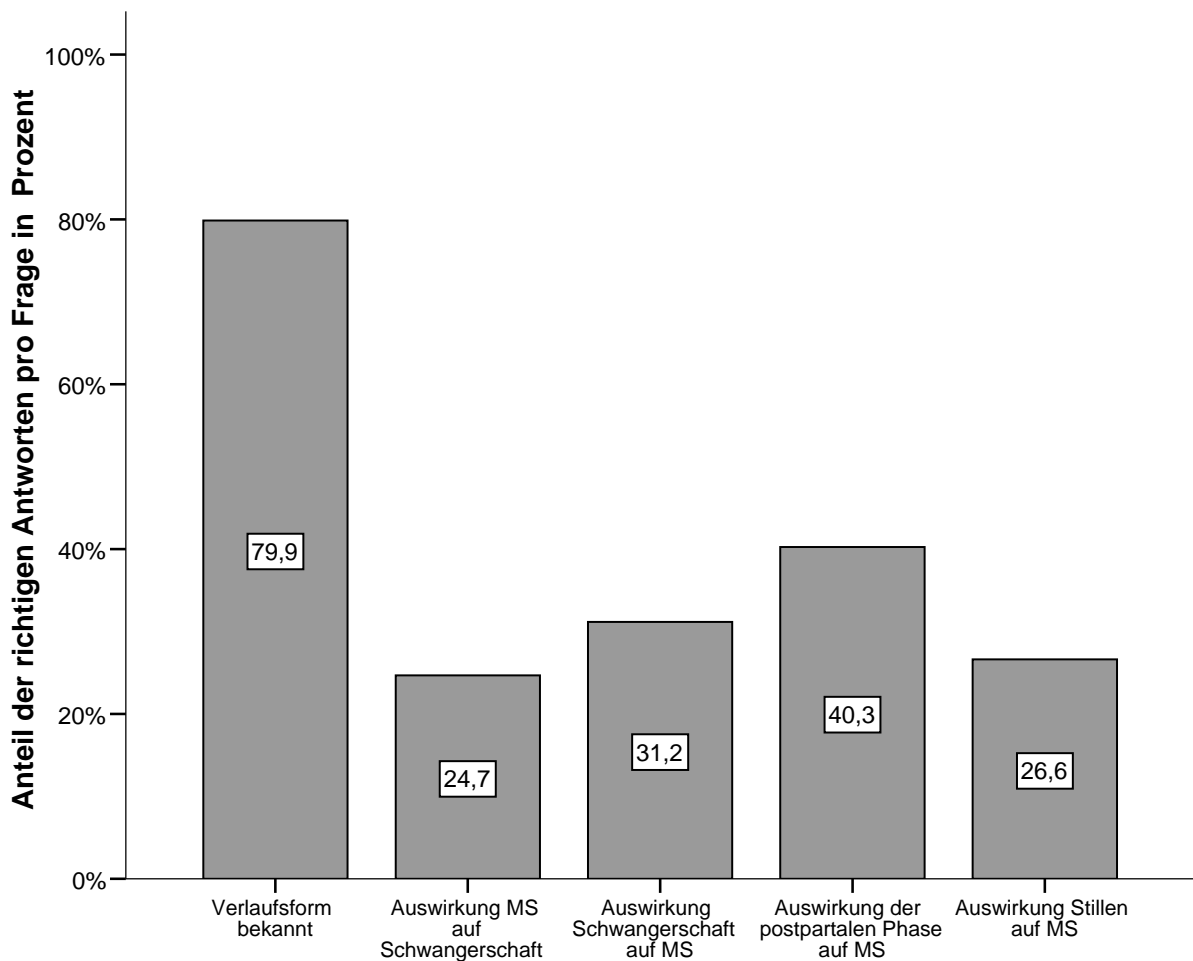


Abb. 21: Darstellung der richtigen Antworten in Prozent auf die einzelnen Fragen zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft sowie zur Kenntnis der eigenen Verlaufsform aller Patientinnen.

Der Vergleich der prozentualen Anteile an korrekten Antworten auf die vier Schwangerschaftsfragen bei Patientinnen die Kinder haben (N=94), aufgeteilt in die Gruppe von Patientinnen bei denen die Diagnose einer Multiplen Sklerose bei ihrer letzten Schwangerschaft nicht bestand (N=58; 61,7%) und der Gruppe von Patientinnen, bei denen die Diagnose MS zum Zeitpunkt Ihrer letzten Schwangerschaft bereits bestand (N=36; 38,3%), zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abb. 22). Der Kenntnisstand in der letzteren Gruppe ist bezüglich des Themas Multiple Sklerose und Schwangerschaft im Vergleich mit der Gruppe der Pat. bei denen die MS zum Zeitpunkt der letzten Schwangerschaft nicht bestand, signifikant höher ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Dieser Unterschied bestand nicht für die Kenntnis der Verlaufsform.

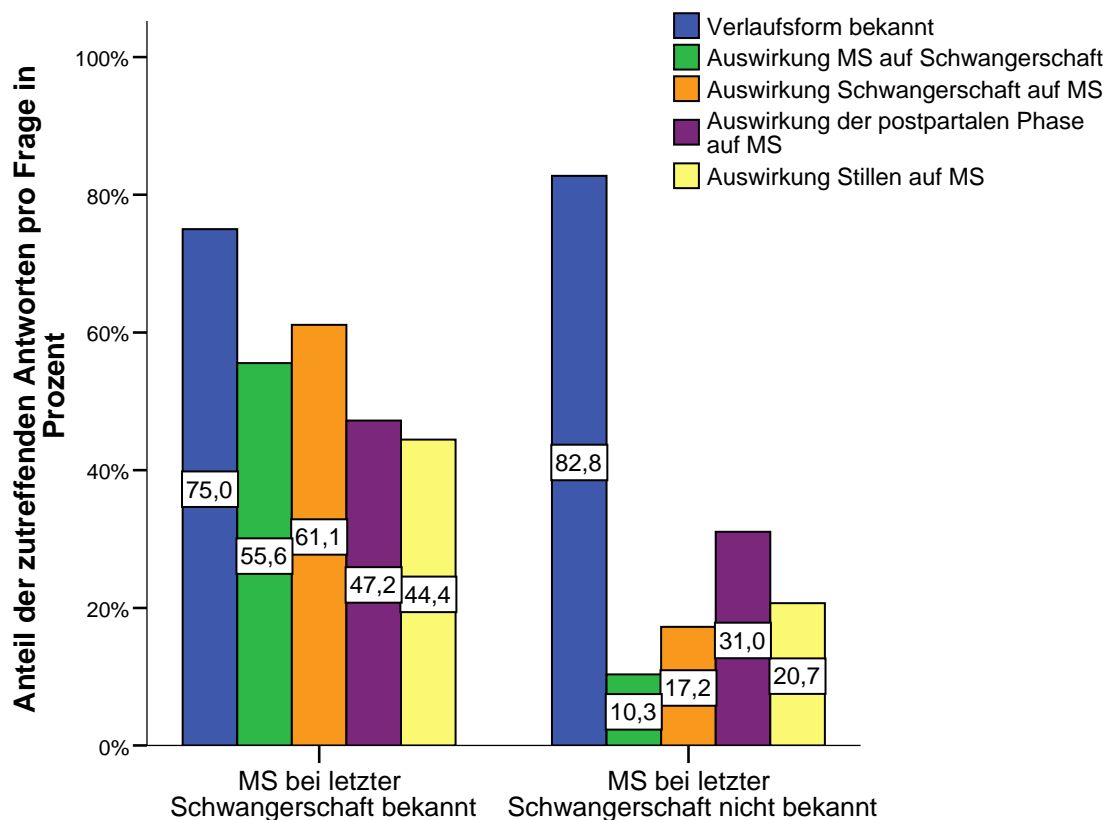


Abb. 22: Prozentuale Verteilung der zutreffenden Antworten auf die vier Wissensfragen zum Thema Schwangerschaft und MS sowie auf die Frage nach der Verlaufsform. Aufteilung in Patientinnen, bei denen die Diagnose MS bei der letzten Schwangerschaft bekannt bzw. nicht bekannt war.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit sich anhand der individuellen Merkmale einer Patientin vorhersagen lässt, ob eine Patientin gut oder schlecht informiert ist. Zu diesem Zweck wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung basierte auf der Anzahl der korrekten Antworten auf die vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft und erfolgte am Median, der bei 1 lag. Es resultierte eine Gruppe gut informierter Patientinnen, (N=67; 43,5%) und eine Gruppe schlecht informierter Patientinnen, (N=87; 56,5%). In einem nächsten Schritt wurden die Merkmale betrachtet, deren Einfluss auf den Grad der Informiertheit untersucht werden sollte. Bei diesen Merkmalen handelte es sich um das Alter der Patientinnen, die Einschränkung der Gehfähigkeit, eine etwaige derzeitige medikamentöse Behandlung, sowie das Wissen um die eigene Verlaufsform. Die Patientinnen wurden nun in Bezug auf jedes dieser Merkmale jeweils in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die Aufteilung erfolgte wiederum am Median. Dieses Vorgehen ist darin begründet, dass es sich sowohl bei der abhängigen Variable, dem Grad der Informiertheit, als auch bei den Kovariaten, mit Ausnahme des Merkmals Alter, um qualitative Merkmale handelt. Somit bietet sich zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen, die Durchführung einer binären logistischen Regression an. Es zeigt sich, dass von den untersuchten Merkmalen lediglich das Merkmal Alter in Bezug auf den Grad des Kenntnisstandes einer Patientin schwach signifikant ist ($p=0,038$). Das bedeutet, bei einem negativen Regressionskoeffizient von $-0,766$; dass jüngere Patientinnen offenbar besser zu diesem Themenkomplex informiert sind. Die anderen untersuchten Faktoren waren diesbezüglich nicht signifikant (Tab. 2).

	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Alter	-0,766	0,038
Gehfähigkeit	-0,645	0,055
Derzeit medikamentös behandelt	-0,510	0,168
Eigene Verlaufsform bekannt	0,733	0,103

Tab 2: Binäre logistische Regression, abhängige Variable: Grad der Informiertheit. Kovariaten: Alter, Einschränkung der Gehfähigkeit, derzeitige medikamentöse Behandlung und das Wissen um die eigene Verlaufsform.

Somit ist zusammenfassend festzuhalten: Frauen, die an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, sind insgesamt schlecht zu dem Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft informiert. Ein Merkmal das hochsignifikant bezüglich des Kenntnisstandes war, ist die Tatsache, ob bei einer Patientin, die schon einmal schwanger war, zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bereits die Diagnose Multiple Sklerose bestand. Es ist anzunehmen, dass Patientinnen dieser Gruppe, aufgrund der eigenen Erfahrungen signifikant häufiger die Fragen zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft richtig beantworten können. Daneben ist der Faktor Alter signifikant, offenbar sind jüngere Patientinnen besser zu diesem Thema informiert. Andere Faktoren, wie Einschränkung der Gehfähigkeit, eine derzeitige medikamentöse Behandlung oder das Wissen um die eigene Verlaufsform sind diesbezüglich nicht signifikant.

4.5 Familienplanung bei MS-Patientinnen

Zur Analyse der Antworten auf die Frage ob derzeit ein Kinderwunsch besteht, wurden nur die Angaben der Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren herangezogen, (N=71; Abb. 23). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 3 Patientinnen schwanger (4,2%), weitere 3 Patientinnen (4,2%) hatten aktuell einen Kinderwunsch und wollten zu diesem Zeitpunkt schwanger werden. 21 Patientinnen (29,6%) hatten zwar prinzipiell einen Kinderwunsch, wollten jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht schwanger werden. Unentschlossen in dieser Frage zeigten sich 14 Patientinnen, (19,7%), und eher keinen Kinderwunsch zu haben, gaben 16 Patientinnen (22,5%) an. Definitiv kein Kinderwunsch bestand bei 14 Patientinnen (19,7%).

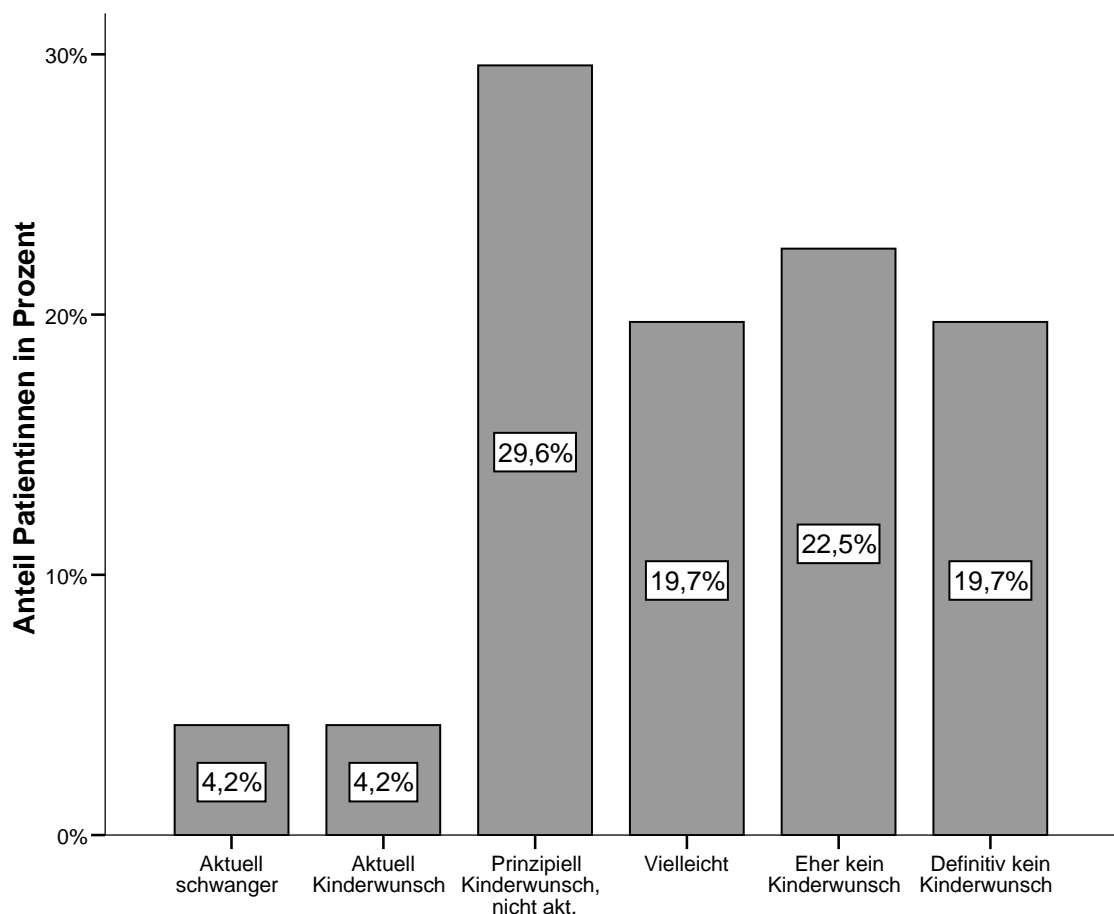


Abb. 23: Prozentuale Verteilung der Antworten auf die Frage nach einem Kinderwunsch bei 71 MS-Patientinnen im Alter von 18 bis 39 Jahren.

Die Verteilung der Angaben zur Bedeutung der MS-Erkrankung in der Familienplanung wurde ebenfalls in der Gruppe der jungen Patientinnen analysiert (N=71). Die Frage die den Patientinnen hierzu gestellt wurde lautete: „Beeinflusst die Tatsache, dass Sie an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, Ihre Entscheidung möglicherweise schwanger zu werden?“. Die Tatsache an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein, beeinflusste die Entscheidung möglicherweise schwanger zu werden bei 18 von 71 Patientinnen (25,4%) gar nicht, und bei 10 Patientinnen (14,1%) kaum. Bei 23 Patientinnen (32,4%) beeinflusste die Tatsache, an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein, diese Entscheidung teilweise, bei 13 Patientinnen (18,3%) stark und für 7 Patientinnen (9,9%) spielte diese Tatsache die entscheidende Rolle in der Einstellung gegenüber einer möglichen Schwangerschaft (Abb. 24).

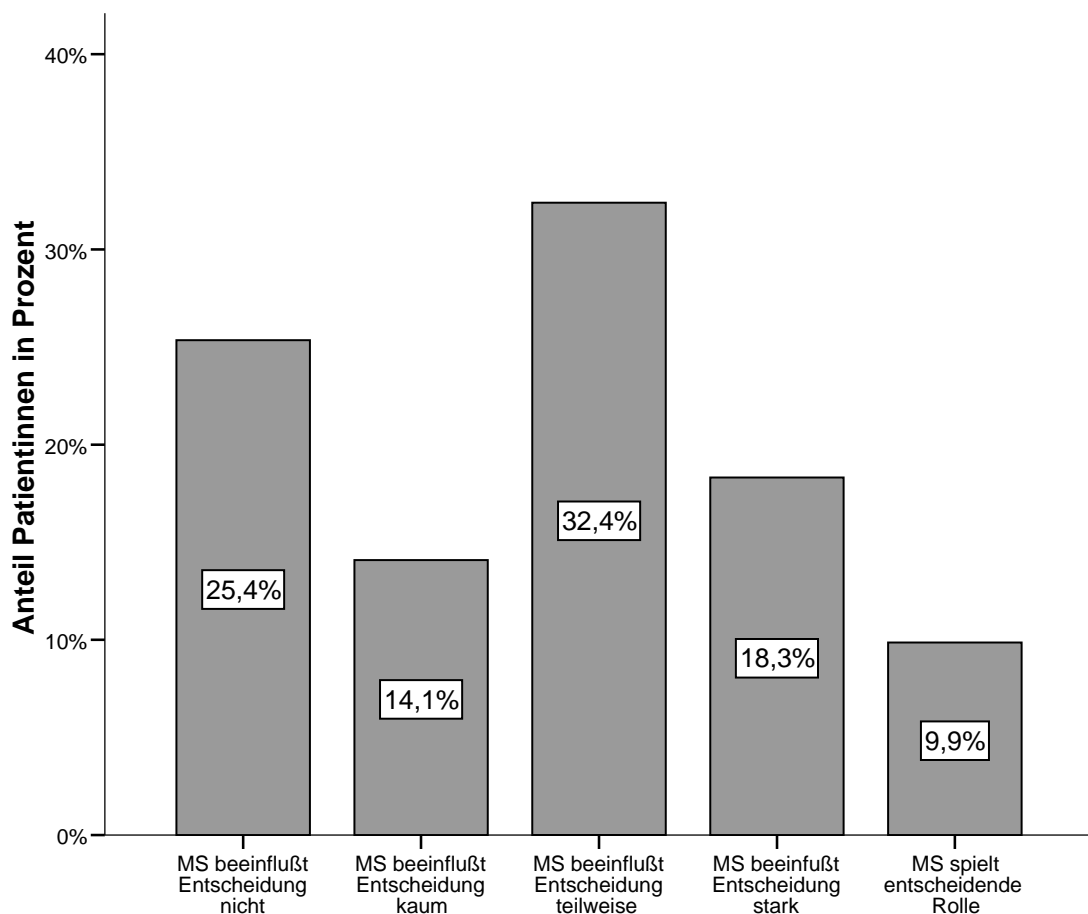


Abb. 24: Einfluss der Multiplen Sklerose auf eine mögliche Schwangerschaftsentscheidung. Es wurden nur die Antworten der Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren dargestellt.

Wie ist der Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft in Abhängigkeit von der aktuellen Familienplanung? Zu diesem Zweck wurde der Mittelwert der Anzahl an zutreffenden Antworten zu den vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft gegen die Antworten aller Patientinnen im Alter von 18 bis 39 Jahren (N=71) auf die Frage nach der aktuellen Familienplanung aufgetragen. Insbesondere die Patientinnen, die aktuell einen Kinderwunsch haben oder gerade schwanger sind, sowie die Patientinnen, die derzeit eher keine oder definitiv keine Kinder bekommen möchten, waren schlecht informiert. Patientinnen, die hinsichtlich der weiteren Familienplanung unentschieden sind, wiesen den höchsten Kenntnisstand auf (Abb. 25).

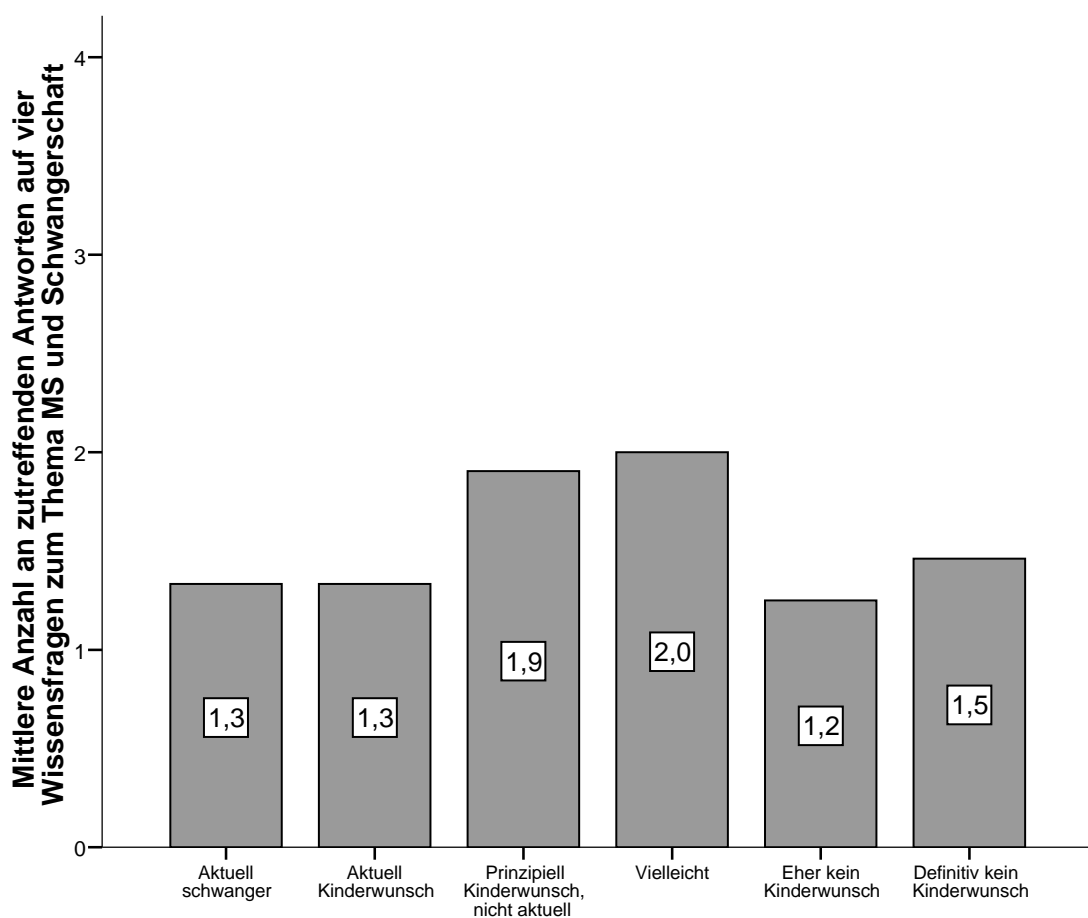


Abb. 25: Mittelwerte der Anzahl an zutreffenden Antworten auf insgesamt vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft, aufgetragen gegen die Antworten zur Frage nach einem möglichen Kinderwunsch. Erreichbar wäre bei zutreffenden Antworten auf alle 4 Fragen ein maximaler Wert von 4, bei keiner zutreffenden Antwort läge der Wert bei 0.

Ebenso interessant ist die Betrachtung des Kenntnisstandes zum Thema MS und Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Bedeutung der MS-Erkrankung für einen möglichen Schwangerschaftswunsch. Analog zu der vorherigen Darstellung wurden hierzu ebenfalls die Mittelwerte der Anzahl an korrekten Antworten zu den vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft gebildet. Diese wurden aufgetragen gegen die Untergruppen der Patientinnen, aufgeteilt nach den Antworten auf die Frage nach der Bedeutung der MS für einen möglichen Schwangerschaftswunsch. Abb. 26 zeigt, dass die MS-Patientinnen, bei denen die MS die Entscheidung für eine mögliche Schwangerschaft kaum beeinflusst, den höchsten Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft aufweisen.

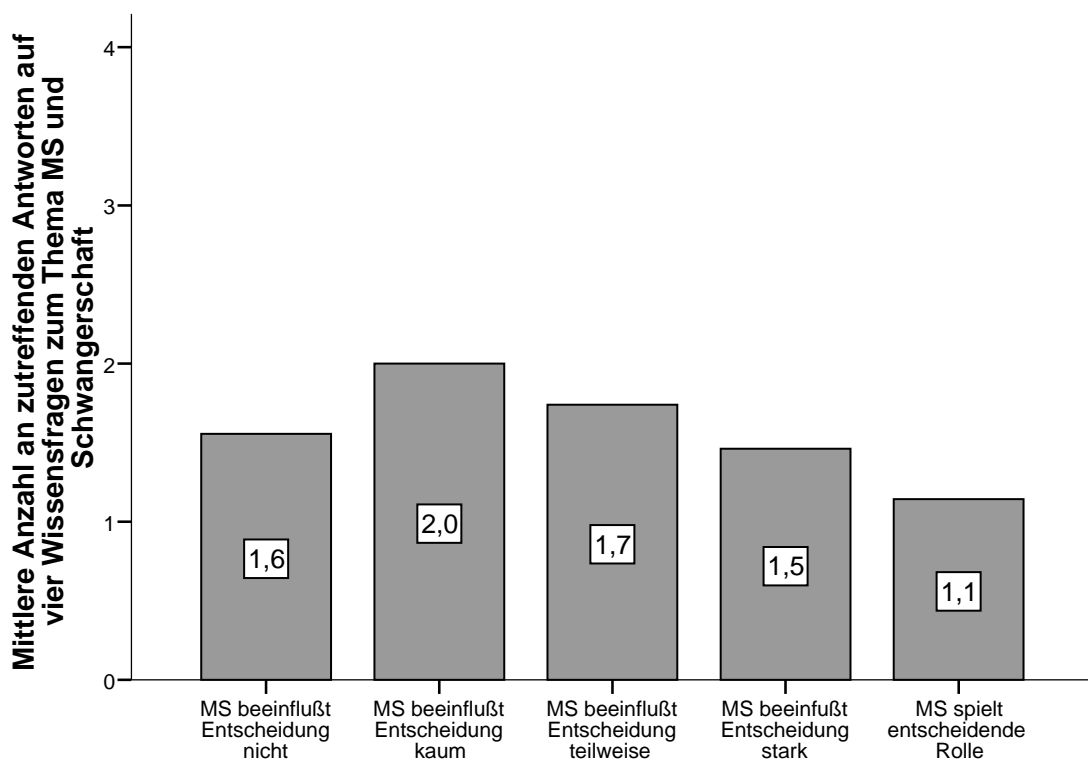


Abb. 26: Mittelwerte der Anzahl an zutreffenden Antworten zu den vier Fragen zum Thema MS und Schwangerschaft aufgetragen gegen die Antworten zur Frage nach der Bedeutung der MS für eine Schwangerschaftsentscheidung. Erreichbar wäre bei zutreffenden Antworten auf alle 4 Fragen ein maximaler Wert von 4.

Zur Einschätzung anderer Faktoren, die die Familienplanung beeinflussen, wurden die Patientinnen gefragt, inwieweit ihrer Meinung nach für ein Kind, bei dem ein Elternteil an einer MS erkrankt ist, das Risiko besteht, dass das Kind selbst einmal an einer MS erkrankt. Von 71 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren waren 21 Patientinnen (29,6%) der Ansicht, dass dieses Risiko nicht erhöht sei. 35 Patientinnen (49,3%) hielten dieses Risiko für etwas und 3 Patientinnen (4,2%) für stark erhöht. Insgesamt 12 Patientinnen (16,9%) hatten zu dieser Frage keine Vermutung (Abb. 27).

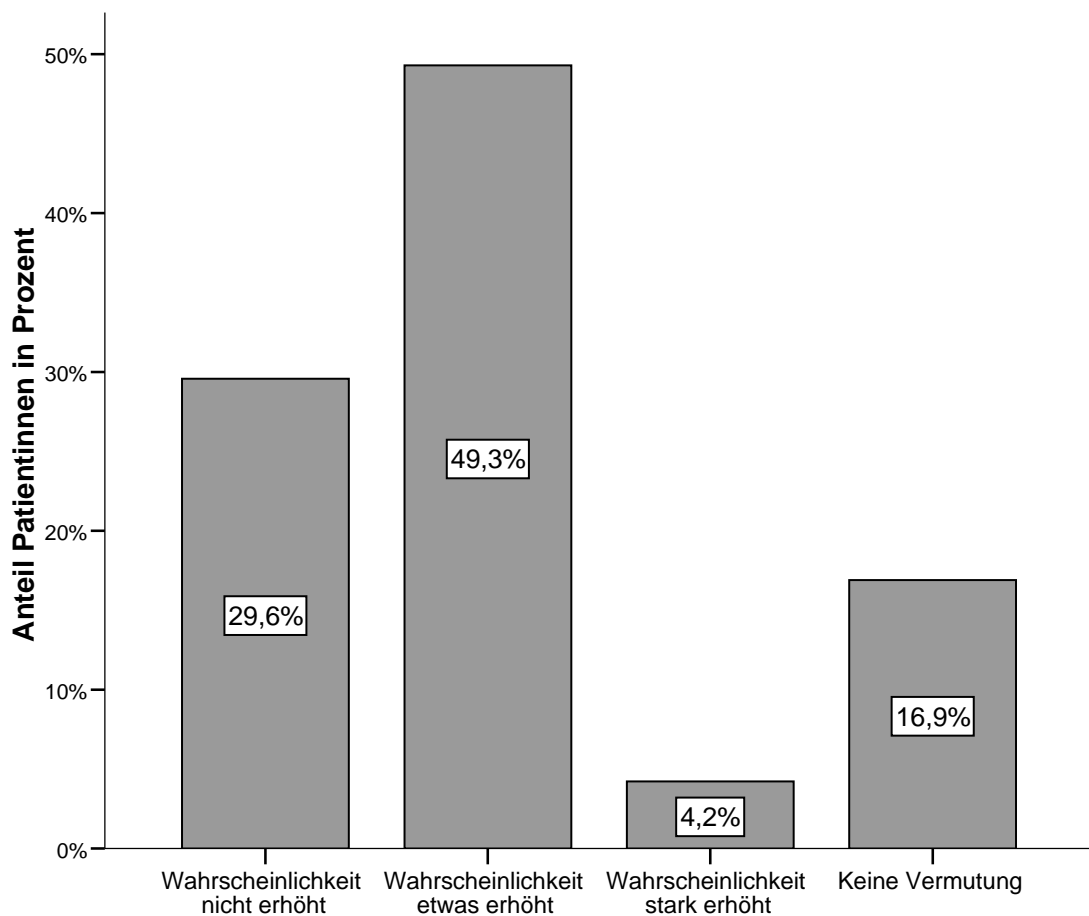


Abb. 27: Prozentuale Verteilung der Antworten aller Patientinnen zwischen 18 und 39 Jahren auf die Frage, ob für ein Kind, bei dem ein Elternteil an einer MS erkrankt ist, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, einmal selbst an einer MS zu erkranken.

Darüber hinaus wurden die Patientinnen gefragt, inwieweit ihrer Ansicht nach die MS-Erkrankung eines Elternteils in der Zukunft die Versorgung eines Kindes gefährden könnte. Von 71 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren waren 11 Patientinnen (15,5%) der Ansicht, nein, eine mögliche Gefährdung der Versorgung eines Kindes durch die Erkrankung eines Elternteils besteht nicht. 22 Patientinnen (31%) gaben an, dass diese Möglichkeit vielleicht besteht und 38 Patientinnen (53,5%) waren der Meinung ja, vermutlich gefährdet die MS-Erkrankung eines Elternteils die Versorgung eines Kindes (Abb. 28).

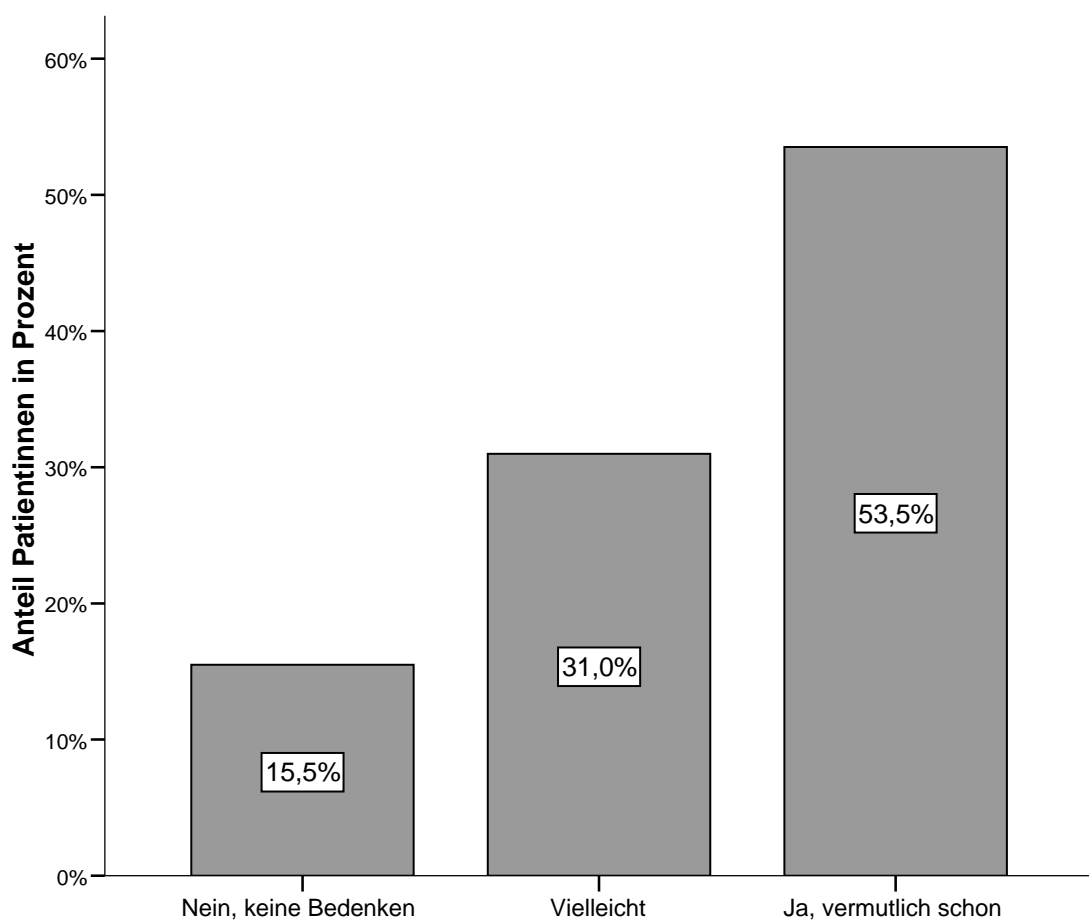


Abb. 28: Prozentuale Verteilung der Antworten aller Patientinnen im Alter von 18 bis 39 Jahren auf die Frage, ob eine MS-Erkrankung eines Elternteils in der Zukunft die Versorgung eines Kindes gefährden kann.

Abschließend wurden einzelne Merkmale der Patientinnen in Hinblick auf die Familienplanung näher betrachtet. Zu diesem Zweck wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt, abhängige Variable war die Familienplanung. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe von Patientinnen, bei denen eher ein Kinderwunsch bestand (N=38) und eine Gruppe von Patientinnen, bei denen eher kein Kinderwunsch bestand (N=36). Kovariaten waren:

- Einschränkung der Gehfähigkeit,
- Aktuelle medikamentöse Behandlung
- Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft

Wie die Analyse zeigte, war das Merkmal Einschränkung der Gehfähigkeit diesbezüglich signifikant ($p = 0,007$), der Regressionskoeffizient (1,461) war positiv. Das heißt, Patientinnen deren Gehfähigkeit gar nicht oder kaum eingeschränkt war, gehörten signifikant häufiger der Gruppe von Patientinnen an, die eher einen Kinderwunsch haben. Die anderen zwei untersuchten Merkmale, (Aktuelle medikamentöse Behandlung, Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft) waren diesbezüglich nicht signifikant ($p = 0,519$ und $p = 0,159$; Tab.3)

	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft	-0,750	0,519
Gehfähigkeit	1,461	0,007
Derzeit medikamentös behandelt	0,353	0,159

Tab. 3: Binäre logistische Regression, abhängige Variable: Kinderwunsch. Kovariaten: Einschränkung der Gehfähigkeit, derzeitige medikamentöse Behandlung und Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft

Wie verhalten sich dieselben Merkmale in Bezug auf die Bedeutung der MS-Erkrankung für einen möglichen Kinderwunsch von MS-Patientinnen? Hierzu wurde ebenfalls eine binäre logistische Regression durchgeführt, abhängige Variable war der Einfluss der MS-Erkrankung auf eine mögliche Schwangerschaftsentscheidung. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe von Patientinnen, bei denen die Multiple Sklerose keine oder eine geringe Rolle für die Familienplanung spielt (N=28), und eine Gruppe von Patientinnen, bei denen die Erkrankung eine wichtige oder entscheidende Rolle bei der Familienplanung spielt (N=46). Kovariaten waren wiederum:

- Einschränkung der Gehfähigkeit,
- Aktuelle medikamentöse Behandlung
- Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft

Sowohl die Einschränkung der Gehfähigkeit ($p = 0,004$; Regressionskoeffizient = 1,860) als auch das Merkmal ob derzeit eine medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose besteht ($p = 0,016$; Regressionskoeffizient = -1,423) waren diesbezüglich signifikant. Das bedeutet, besteht keine oder eine geringe Einschränkung der Gehfähigkeit, so hat die MS-Erkrankung eher keine oder wenig Bedeutung für eine mögliche Schwangerschaftsentscheidung. Besteht zum Zeitpunkt der Befragung eine medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose, so spielt die Erkrankung eine wichtige oder definitive Rolle in der Familienplanung. Der Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft war diesbezüglich nicht signifikant ($p = 0,423$; Tab. 4).

	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft	-0,471	0,423
Gehfähigkeit	1,860	0,004
Derzeit medikamentös behandelt	-1,423	0.016

Tab. 4: Binäre logistische Regression, abhängige Variable: Bedeutung der Multiplen Sklerose für einen Kinderwunsch. Kovariaten: Einschränkung der Gehfähigkeit, derzeitige medikamentöse Behandlung und Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft.

Somit lässt sich zusammenfassend feststellen: In der Gruppe der jungen Patientinnen zwischen 18 und 39 Jahren ist die Tatsache, an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein für die Familienplanung von unterschiedlicher Bedeutung. Bei Patientinnen, die derzeit einen Kinderwunsch haben spielt diese Tatsache die größte Rolle, bei Patientinnen die derzeit schwanger sind, hat die MS-Erkrankung die geringste Bedeutung für die Familienplanung. Interessanterweise, wiesen die Patientinnen, die bezüglich der Familienplanung einen definitiven Standpunkt vertraten, also entweder derzeit einen konkreten Kinderwunsch hatten oder definitiv keinen Kinderwunsch hatten, den niedrigsten Kenntnisstand zum Thema MS und Schwangerschaft auf. Ebenso verfügten die Patientinnen, die bezüglich der Bedeutung der MS für die Familienplanung einen extremen Standpunkt vertraten, (MS-Erkrankung spielt keine Rolle für die Familienplanung und MS-Erkrankung spielt die entscheidende Rolle für die Familienplanung), über das geringste Wissen zum Thema MS und Schwangerschaft. Rund die Hälfte aller Patientinnen schätzte das Risiko, das für ein Kind eines an einer Multiplen Sklerose erkrankten Elternteils besteht, selbst an einer Multiplen Sklerose zu erkranken, falsch ein, oder hatte hierzu keine Vermutung. Nur ca. 15% aller Patientinnen war der Ansicht, dass die MS-Erkrankung nicht die Versorgung eines Kindes gefährden könne, und hatten diesbezüglich keine Bedenken. Dies stellt offenbar für die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen eine ernsthafte Sorge dar.

5. Diskussion

5.1 Die Patientinnen

Die Qualität einer klinischen Untersuchung hängt nicht zuletzt von der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs ab. Ziel dieser Untersuchung war es, alle MS-Patientinnen im Alter zwischen 18 und 56 Jahren einzuschließen, die zwischen 2000 und 2006 Kontakt mit der Klinik für Neurologie des UK S-H, Campus Lübeck hatten. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 51,3 %, was für eine Studie dieser Art einen guten Wert darstellt (31). Es stellt sich jedoch die Frage, ob diese Stichprobe repräsentativ ist, für alle MS-Patientinnen in diesem Lebensalter. Sollte dies nicht der Fall sein, so wäre eine Verallgemeinerung der Ergebnisse, gewonnen auf der Basis der Antworten der Patientinnen in dieser Studie, problematisch. Unter diesem Aspekt soll im Folgenden das Studienkollektiv im Hinblick auf die Merkmale Verlaufsform und krankheitsbedingte Einschränkung der Gehfähigkeit kritisch betrachtet werden. In einer Untersuchung zum natürlichen Verlauf der Multiplen Sklerose von Thompson und Mitarbeitern wiesen bis zu 90% aller MS-Patienten zu Beginn der Erkrankung einen Schubförmigen Verlauf auf, ca. 10% der Patienten nahmen einen primär chronisch-progredienten Verlauf (110). In einer Studie von Weinshenker und Mitarbeitern ging nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von ca. 10 bis 15 Jahren, bei etwa 30% der Patienten ein initial schubförmiger Verlauf in eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform über (116). Die Analyse der Verteilung der unterschiedlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in der vorliegenden Untersuchung zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Beispielsweise lag der Anteil der Patientinnen mit einem schubförmigen Krankheitsverlauf in der Gruppe der Patientinnen zwischen 18 und 39 Jahren in dieser Untersuchung bei 67,5%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil dieser Patientinnen schon einen langjährigen Krankheitsverlauf aufweist. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ältere Patientinnen signifikant häufiger unter einem sekundär chronisch progredientem Krankheitsverlauf leiden. Darüber hinaus ist beispielsweise der Anteil der Patientinnen, bei denen ein primär chronisch progredienter Verlauf besteht, erwartungsgemäß über alle Altersgruppen hinweg konstant. Unter Berücksichtigung des Anteils von insgesamt 21% aller Patientinnen, denen die eigene Verlaufsform ihrer MS-Erkrankung nicht bekannt war, ist somit festzustellen, dass das

untersuchte Patientinnenkollektiv hinsichtlich des Merkmals Verlaufsform repräsentativ ist. Diese Aussage trifft ebenfalls auf das Merkmal der krankheitsbedingten Einschränkung der Gehfähigkeit zu. Von allen Patientinnen, die auf die Frage nach der Einschränkung der Gehfähigkeit antworteten, gaben nur 6% an, unter einer maximalen Einschränkung der Gehfähigkeit zu leiden, während bei 69% aller Patientinnen keine oder eine geringe Einschränkung der Gehfähigkeit bestand. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen größerer Studien zum natürlichen Verlauf der Multiplen Sklerose. So konnten beispielsweise Flachenecker und Mitarbeiter 2005 in einer epidemiologischen Studie mit 3223 Patienten zeigen, dass nach einer mittleren Krankheitsdauer von 12,6 Jahren noch 69% der Patienten uneingeschränkt gehfähig waren, und 10% der Patienten nicht mehr gehfähig waren (35). 1994 haben Rodriguez und Mitarbeiter in einer Querschnittsstudie 162 Patienten in Minnesota untersucht (94). Hierbei zeigte sich bei einer medianen Krankheitsdauer von 15,4 Jahren eine mediane EDSS von 3,5. Ein Wert von 3,5 in der EDSS bedeutet, dass die Gehfähigkeit uneingeschränkt besteht. 57% der Patienten wiesen eine EDSS von $\leq 4,5$ auf. Die Mehrzahl der Patienten (72%) war selbständig, ein Anteil von 14% aller Patienten war abhängig vom Rollstuhl. 10 Jahre später zeigte sich bei einer erneuten Erhebung im gleichen Gebiet eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der EDSS (86). Eine hiermit sehr gut vergleichbare Verteilung der krankheitsbedingten Behinderung findet sich in unserem Patientenkollektiv wieder, das somit auch hinsichtlich des Merkmals der krankheitsbedingten Einschränkung der Gehfähigkeit repräsentativ ist. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass sich unser Patientenkollektiv in zwei Punkten von den Patientenkollektiven der erwähnten Studien unterscheidet. Zum einen nahmen entsprechend der Fragestellung keine männlichen MS-Patienten an dieser Untersuchung teil, zum anderen wurde eine Altersbeschränkung von 18 bis 56 Jahren gewählt. Insbesondere der Umstand, dass keine MS-Patientinnen im Alter von 57 Jahren oder älter an dieser Studie teilnahmen, könnte die Ursache dafür sein, dass der Anteil der nicht mehr gehfähigen Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung mit 6% noch unterhalb der Anteile der nicht mehr gehfähiger Patienten von 10 % bzw. 14% in den hier zitierten Studien lag. Insgesamt betrachtet ist jedoch das untersuchte Studienkollektiv hinsichtlich der Merkmale Verlaufsform und Einschränkung der Gehfähigkeit repräsentativ. Somit ist davon auszugehen, dass das Kollektiv auch hinsichtlich anderer Merkmale eine für MS-Patientinnen in diesem Alter repräsentative Stichprobe darstellt.

5.2 Der Krankheitsverlauf während und nach der Schwangerschaft

Relevante Aussagen zum Verlauf der Multiplen Sklerose während Schwangerschaft und Puerperium können nur Patientinnen machen, die zwei Voraussetzungen erfüllen: Zum einen müssen diese Patientinnen mindestens einmal schwanger gewesen sein, und zum anderen muss zumindest während der letzten Schwangerschaft die Diagnose einer Multiple Sklerose bereits bestanden haben. Nach Analyse der Antworten dieser Patientengruppe lässt sich zusammenfassend feststellen, dass in der Eigenwahrnehmung der Patientinnen während der Schwangerschaft ein eher günstigerer Verlauf der Multiplen Sklerose besteht und die Multiple Sklerose im Puerperium gekennzeichnet ist durch einen eher ungünstigen Verlauf, der sich in einer Symptomzunahme oder einer Erhöhung der Schubfrequenz äußern kann. Da diese Schlussfolgerungen jedoch allein auf den Antworten der Patientinnen basieren, stellt sich die Frage, inwieweit diese Angaben tatsächlich echten, klinisch fassbaren Veränderungen der Aktivität der entzündlichen ZNS-Erkrankung Multiple Sklerose entsprechen, oder möglicherweise nur Ausdruck einer veränderten subjektiven Wahrnehmung der Patientinnen im Rahmen der außergewöhnlichen Situation einer Schwangerschaft und des anschließenden postpartalen Zeitraums sind.

Studien zum Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose in Schwangerschaft und Puerperium stützen unsere Ergebnisse. So konnten Birk und Mitarbeiter (10) zeigen, dass es in der Schwangerschaft, insbesondere im 3. Trimenon, zu deutlich weniger Schüben kommt. Im Wochenbett traten bei 20-40% der Patientinnen neue Schübe auf. Eine Beeinflussung des Behinderungsgrades nach langer Krankheitsdauer im Vergleich zu Patientinnen, die nicht schwanger waren, fand sich nicht. Eine wegweisende Arbeit zu diesem Thema legten Confavreux und Mitarbeiter 1998 vor (19), die PRIMS Studie (Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis). In diese Studie wurden 254 Frauen, die an MS erkrankt waren, während 269 Schwangerschaften in 12 europäischen Ländern eingeschlossen. Die Frauen wurden während der Schwangerschaft und bis zu 12 Monate nach der Geburt beobachtet. Die Schubrate in jedem Trimenon wurde verglichen mit der Schubrate im Jahr vor der Schwangerschaft. Klinische Untersuchungen mit Erstellung der EDSS wurden durchgeführt. Wesentliche Ergebnisse dieser Studie waren, dass die Schubrate während der Schwangerschaft, insbesondere im 3. Trimenon, deutlich abnahm, mit einer anschließenden Erhöhung der

Schubfrequenz in den ersten drei Monaten postpartal. Andere Studien bestätigten diese Ergebnisse. So zeigten sowohl Cook und Mitarbeiter (22) als auch Runmarker und Mitarbeiter (96), den günstigen Einfluß einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose. Die Daten zur postpartalen Phase sind in den unterschiedlichen Untersuchungen nicht eindeutig, allerdings wurde in den meisten Studien ein ungünstigerer Krankheitsverlauf mit Zunahme der Schubrate gesehen (95, 99, 114, 119). Neben diesen epidemiologischen Studien liegen nur wenige Arbeiten vor, in denen apparative Untersuchungsverfahren zum Verlauf der Multiplen Sklerose während der Schwangerschaft eingesetzt wurden. So wurden in einer niederländischen Studie an einem sehr kleinen Patientinnenkollektiv vor, während und nach der Schwangerschaft wiederholt cerebrale Magnetresonanztomographien durchgeführt (113). Als wesentliches Ergebnis fanden sich bildmorphologisch Hinweise für eine reduzierte Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft mit einer Zunahme der Krankheitsaktivität in den ersten Monaten nach der Geburt. Saraste und Mitarbeiter analysierten den Liquor von 6 Patientinnen vor, während und nach der Schwangerschaft und fanden insbesondere einen Anstieg der Zellzahl postpartal (102). Dieser Befund wurde als Korrelat einer erhöhten Krankheitsaktivität im Puerperium gedeutet. Insgesamt ist festzustellen, dass die gegensinnigen Auswirkungen von Schwangerschaft und Wochenbett auf den Krankheitsverlauf einer Multiplen Sklerose, wie in den erwähnten Studien gezeigt, offenbar auch bei den Patientinnen unserer Untersuchung bestanden, und diese Effekte auch von den Patientinnen so wahrgenommen wurden. Dies stellt einen wichtigen Aspekt der gesamten vorliegenden Arbeit dar: Trotz der methodisch bedingten Limitationen einer Untersuchung mittels Fragebogen bestätigt die Analyse unserer Daten die Ergebnisse anderer, insbesondere klinischer Studien. Somit erlauben unsere Ergebnisse Rückschlüsse auf die tatsächliche klinische Situation. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Berechnung der relativen Häufigkeiten für das seltenere Auftreten eines MS-Schubes in der Schwangerschaft im Vergleich zum vorherigen Krankheitsverlauf. Basierend auf den Antworten der Patientinnen, betrug die relative Häufigkeit, dass während der Schwangerschaft, im Vergleich zum bisherigen Krankheitsverlauf, weniger Schübe auftreten 0,77. Die relative Häufigkeit einer höheren Schubfrequenz in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft betrug 0,9. Obgleich diese Werte kritisch betrachtet werden müssen, da es sich zum einen um relative Häufigkeiten in einer Stichprobe von nur 30 Patientinnen handelt, zum anderen

die zugrunde liegenden Daten auf den subjektiven Angaben der Patientinnen basieren, spiegeln sie doch die Tendenz zum günstigeren Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft wider. In der schon oben zitierten PRIMS-Studie von Confavreux und Mitarbeitern (19), lag die Schubrate vor der Schwangerschaft bei 0,7 (SD 0,9) Schüben pro Jahr, pro Patientin in dem Jahr vor der Schwangerschaft. Die Schubrate während der Schwangerschaft betrug im ersten Trimenon 0,5 (SD 1,5); im zweiten Trimenon 0,6 (SD 1,6). und im dritten Trimenon 0,2 (SD 1,0). Vor dem Hintergrund dieser Daten erscheint die von uns errechnete relative Häufigkeit einer geringeren Schubfrequenz in der Schwangerschaft im Vergleich zu dem vorhergehenden Zeitraum von 0,77 in der Tendenz plausibel. Aus epidemiologischer Sicht bestehen nach der aktuellen Studienlage mittlerweile keine Zweifel mehr an der günstigen Wirkung, die eine Schwangerschaft auf den Verlauf einer Multiplen Sklerose hat. Die in dieser Arbeit gewonnenen Daten stützen diesen Zusammenhang. Immunologisch sind die Ursachen für die dargestellten Auswirkungen von Schwangerschaft und Wochenbett auf den Verlauf der zellvermittelten Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose nicht völlig geklärt. In der Schwangerschaft treten eine Vielzahl von physiologischen Veränderungen auf, zu denen auch eine Verschiebung der Immunlage gehört. Diese Verschiebung ist notwendig zur Tolerierung der genetisch inkompatiblen Fetoplazentaren Einheit und somit zur Vermeidung einer Abstoßung des Fötus (17). Mit Beginn der Schwangerschaft findet eine Verschiebung des immunologischen Gleichgewichtes von Th1-Zellen hin zugunsten von immunmodulatorischen Th2-Zellen statt. Entzündungshemmende Zytokine, wie Interleukin-10, werden vermehrt produziert und lassen zellvermittelte Immunerkrankungen milder verlaufen (4, 42). Als Folge dieser Veränderungen, kommt es zu einem günstigeren Verlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft, insbesondere im 3. Trimenon mit der beschriebenen Reduktion der Schubrate. Durch den Wegfall der während der Schwangerschaft produzierten immunsuppressiven Hormone und Zytokine kommt es entsprechend im Wochenbett zur Schubhäufung. Dieser schwangerschaftsbedingte, die Krankheit günstig beeinflussende Effekt, mit anschließender Zunahme der Krankheitsaktivität postpartal, wurde auch für andere T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise die Rheumatoide Arthritis oder die Hashimoto-Thyroiditis beschrieben (75). Th2-vermittelte Autoimmunerkrankungen, wie der systemische Lupus erythematoses, zeigen in Übereinstimmung mit den beschriebenen immunologischen Veränderungen

entsprechend einen eher ungünstigen Krankheitsverlauf unter der Schwangerschaft (81). Elenkov und Mitarbeiter haben eine Reduktion von IL-12 und TNF- α am Ende der Schwangerschaft, verglichen mit der postpartalen Phase, beobachtet und erwägen einen hieraus resultierenden Effekt auf den Krankheitsverlauf von MS-Patientinnen während und nach der Schwangerschaft (32). Andere Autoren diskutieren zusätzlich die Rolle die ein erhöhter Cortisolspiegel in der Schwangerschaft in Bezug auf die Aktivität der MS spielt, insbesondere im Hinblick auf einen entzündungshemmenden Effekt (58). Auch der Estriol-Spiegel, der über die gesamte Schwangerschaft hindurch ansteigt, rückte so vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit (68, 106, 125, 126). Weitere Substanzen deren Wirkung in diesem Zusammenhang diskutiert wird, sind unter anderem Alpha-Feto-Protein und HCG (39). Letztlich sind diese Mechanismen noch nicht detailliert verstanden. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die hieraus resultierenden Effekte auf den Verlauf einer Multiplen Sklerose Erkrankung offenbar so ausgeprägt sind, dass sie nicht nur in großen prospektiven Kohortenstudien erkennbar werden, sondern, wie die vorliegende Untersuchung zeigt, auch von den Patientinnen selbst eindeutig so wahrgenommen werden. Somit erlaubt es diese Erkenntnis beispielsweise dem klinisch tätigen Arzt in der Beratung einer MS-Patientin mit Kinderwunsch neben den Ergebnissen der oben genannten großen Studien, auch auf die Analyse der subjektiven Eindrücke von anderen Patientinnen hinzuweisen, die letztlich die gleichen Effekte von Schwangerschaft und Wochenbett auf den Verlauf einer Multiplen Sklerose widerspiegeln.

Die beiden häufigsten Gründe eine immunmodulatorische Basistherapie zu beenden, sind fehlende Wirksamkeit sowie lokale Reaktionen an den Injektionsstellen (112). In einer Studie von Wu und Mitarbeitern fanden sich nach einer 12-monatigen Unterbrechung einer Behandlung mit Interferon β -1a sowohl klinisch als auch magnetresonanztomographisch Hinweise für eine Zunahme der Krankheitsaktivität im Vergleich zu dem vorhergehenden Zeitraum von 12 Monaten unter Behandlung (123). Untersuchungen zur Auswirkung der Beendigung einer medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose vor der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft existierten bisher nicht. In der vorliegenden Arbeit wurden die Antworten zum Erkrankungsverlauf während Schwangerschaft und Wochenbett von Patientinnen, die vor der Schwangerschaft mit einer Basistherapie behandelt wurden, mit den Antworten der Patientinnen, die vor der Schwangerschaft

nicht behandelt wurden verglichen. Diese zwei Gruppen waren hinsichtlich der Merkmale Alter, Einschränkung der Gehfähigkeit und Verlaufsform gut vergleichbar. Die Analyse der Antworten ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs zwischen diesen Gruppen. Es ist jedoch an dieser Stelle kritisch darauf hinzuweisen, dass die Art der Datengewinnung mittels Fragebogen für diese Fragestellung sicher nur bedingt geeignet ist. Außerdem handelte es sich um kleine Gruppen von Patientinnen, so dass möglicherweise ein etwaiger bestehender Effekt aufgrund der kleinen Stichprobe nicht nachgewiesen werden konnte.

Trotz dieser fraglos bestehenden methodischen Limitationen, ist festzuhalten, dass in der Eigenwahrnehmung beide Gruppen von Patientinnen, sowohl vor der Schwangerschaft behandelt als auch nicht behandelt, gleichermaßen über einen günstigeren Verlauf der Erkrankung in der Schwangerschaft berichteten. Das ist insbesondere bemerkenswert für die Gruppe der Patientinnen, die vor der Schwangerschaft, teilweise langjährig, medikamentös therapiert wurden. Es entsteht bei Schwangerschaft die auf den ersten Blick paradoxe Situation, dass bei Frauen, die unter einer chronischen Erkrankung leiden, eine Therapie pausiert wird und dennoch, nicht nur objektiv klinisch sondern auch in der Eigenwahrnehmung, ein günstigerer Krankheitsverlauf resultiert.

5.3 Kenntnisstand von Patientinnen zum Thema MS und Schwangerschaft

Die Analyse des Kenntnisstandes von Patientinnen zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft, erbrachte ein überraschendes Ergebnis. MS-Patientinnen sind über die Auswirkungen von Schwangerschaft und Wochenbett auf den Verlauf ihrer Erkrankung kaum informiert. Das trifft auch für die Kenntnis über die Auswirkungen einer Multiplen Sklerose auf die Schwangerschaft und der Bedeutung des Stillens für die Multiple Sklerose zu. Die Verteilung richtiger und falscher Antworten auf die Fragen zu diesen Themen entsprach annähernd einer Zufallsverteilung. Nur eine Untergruppe von Patientinnen verfügte diesbezüglich über einen signifikant höheren Kenntnisstand. Es handelte sich um die Patientinnen, die bereits eine Schwangerschaft erlebt hatten und bei denen zu Beginn der Schwangerschaft die Diagnose Multiple Sklerose bereits bestand. Ein weiterer, aber nur schwach signifikanter Faktor, der von Bedeutung war, ob eine MS Patientin gut oder schlecht zu diesem Themenkomplex informiert ist, war

das Alter einer Patientin. So besaßen Patientinnen im Alter von 18 bis 39 Jahren eher einen höheren Kenntnisstand, und Patientinnen zwischen 40 und 56 Jahren waren im Vergleich eher schlechter informiert. Dieser Umstand erscheint durchaus plausibel, geht man davon aus, dass die Familienplanung bei Frauen im Alter von 40 Jahren und älter zumeist abgeschlossen ist. Alle anderen untersuchten Faktoren, wie Einschränkung der Gehfähigkeit oder die Tatsache ob eine Medikamentöse Therapie der Multiple Sklerose bestand, wirkten sich nicht signifikant auf den Kenntnistand zu diesem Thema aus. Besonders erstaunlich erscheint der Umstand, dass Patientinnen, die derzeit einen Kinderwunsch hegen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, zu diesem Thema nicht besser informiert sind als andere Patientinnen. Eine Multiple Sklerose manifestiert sich in den meisten Fällen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (20, 34), mithin in einer Lebensphase, in der Überlegungen zur Familienplanung von Bedeutung sind. Somit wäre zu erwarten, dass bei jungen Frauen, die an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, das Bedürfnis besteht, sich gezielt zu diesem Thema zu informieren. Es wäre somit zu erwarten, dass diese Frauen folglich einen soliden Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft aufweisen. Dies ist jedoch nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht der Fall, selbst bei Patientinnen, die einen konkreten Kinderwunsch haben. Dieser Diskrepanz könnten prinzipiell zwei Ursachen zugrunde liegen. Zum einen wäre es möglich, dass für die betroffenen Frauen keine Informationsmöglichkeiten bestehen, zum anderen wäre es denkbar, dass zwar Informationsmöglichkeiten vorhanden sind, diese jedoch nicht geeignet sind, Patientinnen ausreichend Wissen zu diesem Thema zu vermitteln. Betrachten wir die Informationsquellen, aus denen eine Frau schöpfen kann, die an einer Multiplen Sklerose leidet und sich bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung zu dem Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft informieren möchte: Selbsthilfeorganisationen wie die DMSG bieten Informationen im Internet, oder in Form von Broschüren und Mitgliederzeitschriften an (121). Pharmafirmen, wie die Hersteller der derzeit auf dem Markt befindlichen immunmodulatorischen Substanzen, informieren Patienten direkt zum Beispiel in Form von Internetauftritten und Broschüren oder indirekt, wie beispielsweise durch finanzielle Unterstützung von Informationsveranstaltungen. Auch Themen wie Multiple Sklerose und Schwangerschaft werden in den jeweiligen Medien gezielt angesprochen. Dies gilt insbesondere für die vier Konzerne, die Hersteller der immunmodulatorischen Präparate sind. Die Websites dieser Pharmafirmen, die der

Patienteninformation dienen sollen, tragen Namen wie „MS-gateway.de“ (BayerSchering) oder „MS-life.de“ (BiogenIdec). Auch die beiden anderen Hersteller immunmodulatorischer Präparate zur Basistherapie der Multiplen Sklerose, Sanofi-aventis und MerckSerono, sind im Internet mit Patienteninformationsplattformen vertreten. Bei kritischer Betrachtung dieses Engagements der Industrie sollte nicht vergessen werden, dass letztlich für die Konzerne finanzielle Interessen im Mittelpunkt stehen. Insbesondere in der Therapie der Multiplen Sklerose besteht ein gigantischer Markt mit enormen Einnahmemöglichkeiten für die Industrie. Dies wird deutlich in der Betrachtung der Jahresgeschäftsberichte der einzelnen Konzerne. So betragen die gesamten Einnahmen im Jahr 2005 von BiogenIdec, des Herstellers von Avonex®, einem Interferon- β 1a Präparates, 2,423 Milliarden US-Dollar. Von dieser Summe entfielen allein 1,543 Milliarden US-Dollar auf die Einnahmen durch den Verkauf von Avonex® (9). Der Konzern MerckSerono nahm durch Produktverkäufe im Jahr 2006 2,498 Milliarden US-Dollar ein, davon entfielen 1,4517 Milliarden US-Dollar auf den Verkauf von Rebif®, einem Interferon- β 1a Präparat (72). Die Einnahmen für Sanofi-Aventis im Jahr 2005 aus dem Verkauf des Medikamentes Copaxone®, betragen 902 Millionen Euro, ein Zuwachs im Vergleich zum Vorjahr um 24,1% (101). Der Konzern Schering, nach Fusion im Dezember 2006 BayerSchering AG, erzielte 2006 Gesamteinnahmen von 5,667 Milliarden Euro. Von dieser Summe stammten aus dem Verkauf des Interferon- β 1b Präparates, Handelsname Betaferon®, in den USA Betaseron®, Einnahmen in Höhe von 991 Millionen Euro (6). Für die Konzerne BayerSchering, MerckSerono und BiogenIdec stellen diese Präparate, die nur zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen sind, die Substanzen in der jeweiligen Produktpalette der Konzerne dar, die die höchsten Einnahmen erzielen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass insbesondere für Forschungsaktivität im Bereich der Therapie der Multiplen Sklerose die potentielle Gefahr einer Verquickung der Interessen von Medizin und Wissenschaft auf der einen Seite und den Interessen der Pharmaindustrie auf der anderen Seite besteht. Vor dem Hintergrund der genannten Summen müssen die Informationsangebote, die die Industrie für Patienten bereithält, kritisch betrachtet werden. Die wichtigste und entscheidende Informationsquelle für jeden Patienten ist der betreuende Arzt. Obgleich auf medizinisch-wissenschaftlicher Ebene gerade in den zurückliegenden Jahren eine Fülle von Erkenntnissen zum Themenkomplex Multiple Sklerose und Schwangerschaft gewonnen wurde, ist es offenbar uns, den Ärzten, nicht

gelingen, den Patientinnen diese Informationen zu vermitteln. Dieses Erkenntnis ist insbesondere deshalb hervorzuheben, da es sich bei der Multiplen Sklerose um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel im Verlauf der Erkrankung über Jahre zu wiederholten Arztbesuchen führt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass ein Transfer von Wissen aus der medizinisch-wissenschaftlichen Sphäre in die konkrete Lebenswelt der Patientinnen nur unzureichend oder gar nicht stattgefunden hat. Ein solcher Transfer liegt im Verantwortungsbereich der betreuenden Ärzte, deren Rolle hierbei kritisch zu sehen ist.

5.4 Bedeutung der Multiplen Sklerose für die Familienplanung

Zur Analyse möglicher Einflüsse einer Multiplen Sklerose auf die Familienplanung wurden nur die Antworten der Patientinnen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren, (Trennung des gesamten Patientinnenkollektivs am Altersmedian) berücksichtigt. In der Gruppe dieser Patientinnen war die Tatsache an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein für die Familienplanung von unterschiedlicher Bedeutung. Bei Patientinnen, die derzeit einen Kinderwunsch haben, spielte die Tatsache an einer Multiplen Sklerose erkrankt zu sein die wichtigste Rolle in der Familienplanung, bei Patientinnen die derzeit schwanger sind, hat die Erkrankung die geringste Bedeutung für die Familienplanung. Dabei zeigte sich, dass das Merkmal der Einschränkung der Gehfähigkeit signifikant im Hinblick auf die Bedeutung der Erkrankung für die Familienplanung war. Ebenfalls war das Merkmal, ob derzeit eine medikamentöse Behandlung der Multiple Sklerose besteht, in dieser Hinsicht signifikant. Interessanterweise, wiesen die Patientinnen, die bezüglich der Familienplanung einen definitiven Standpunkt vertraten, also entweder derzeit einen konkreten Kinderwunsch hatten oder definitiv keinen Kinderwunsch hatten, den niedrigsten Kenntnisstand zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft auf. Ebenso verfügten die Patientinnen, die bezüglich der Bedeutung der MS für die Familienplanung einen extremen Standpunkt vertraten, (MS-Erkrankung spielt keine Rolle für die Familienplanung und MS-Erkrankung spielt die entscheidende Rolle für die Familienplanung), über das geringste Wissen zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft. Dieser Unterschied, der allerdings nicht signifikant war, könnte darin begründet sein, dass sich MS-Patientinnen, die hinsichtlich eines etwaigen Kinderwunsches noch nicht

entschieden sind, möglicherweise differenzierter mit ihrer Erkrankung auseinandergesetzt und besser informiert haben. Knapp die Hälfte der jungen MS-Patientinnen, schätzte das Risiko, dass das Kind eines an einer Multiplen Sklerose erkrankten Elternteils, später einmal selbst an einer MS erkrankt, als etwas erhöht ein. Da dieses Risiko bei ca. 3-5% liegt, ist diese Einschätzung als zutreffend zu werten (97). Andersherum betrachtet zeigen die Antworten, dass die Mehrheit aller MS-Patientinnen im Alter von 18-39 Jahren das mögliche Risiko für ein Kind, selbst einmal an einer Multiplen Sklerose zu erkranken, falsch einschätzte oder hierzu keine Vermutung hatte. Ein Aspekt, der in der Familienplanung junger MS-Patientinnen von Bedeutung sein könnte, ist die Frage, ob die Erkrankung die Versorgung eines Kindes gefährden kann. Unsere Ergebnisse zeigen, dass dies mehr als die Hälfte der Patientinnen vermutet. Nur ca. 15% aller Patientinnen war der Ansicht, dass die Erkrankung nicht die Versorgung eines Kindes gefährden könne, und hatten diesbezüglich keine Bedenken. Insgesamt stellt dieser Aspekt der Erkrankung in der Familienplanung eine ernstzunehmende Sorge dar. Eine individuelle Prognose der Krankheitsentwicklung ist nicht möglich, dem betreuenden Arzt bleibt allenfalls der Verweis auf die Ergebnisse von Studien zum Krankheitsverlauf größerer Kohorten. Diese mögen eventuell gutartigere Krankheitsverläufe beschreiben als eine Patientin erwarten würde, wie zum Beispiel die Arbeit von Pittock und Mitarbeitern, nach der nach einem Zeitraum von 10 Jahren noch mehr als zwei Drittel aller MS-Patienten gehfähig waren (86). Auch die vorliegende Studie zeigte bei 70% aller Patientinnen keine oder nur eine diskrete Einschränkung der Gehfähigkeit.

5.5 Limitationen und Ausblick

Zur Beantwortung der Frage ob die Familienplanung von MS-Patientinnen sich tatsächlich von der Familienplanung anderer Frauen gleichen Alters unterscheidet, hätte idealerweise eine Kontrollgruppe von 150 Frauen entsprechenden Alters in die Untersuchung mit einbezogen werden müssen. Dies wird in Folgestudien noch ergänzt werden. Trotz des Studienkollektivs von 150 Patientinnen, war die Untergruppe von Patientinnen, die Angaben zum Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose in Schwangerschaft und Wochenbett machen konnten mit rund 30 Patientinnen eher klein. Dies führte zu einer Einschränkung der „statistischen Power“ der Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit. Eine Vergrößerung des Gesamtkollektivs in einem überregionalen Rahmen unter Einbeziehung von benachbarten Universitätskliniken ist in Planung. Darüber hinaus sollten Patientinnen prospektiv vor, während und nach der Schwangerschaft klinisch und magnetresonanztomographisch untersucht werden. So könnte ein möglicherweise doch bestehender Effekt der medikamentösen Therapie vor der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der MS in der Schwangerschaft, der in dieser Untersuchung nicht gefunden werden konnte, aufgrund der optimierten Methodik gegebenenfalls nachgewiesen werden. Ferner könnten im Rahmen eines solchen Studiendesigns zusätzlich Bestimmungen immunologischer Parameter erfolgen, z.B. mit Erfassung der Th1-Zellen/Th2-Zellen-Konstellation oder des Estriolspiegels. Eine Zusammenarbeit mit der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie dem Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin ist für ein solches Projekt anzustreben. Ein weiterer Erkenntnisgewinn zu diesen Mechanismen wäre insbesondere vor dem Hintergrund möglicher zukünftiger therapeutischer Optionen von großem Interesse (27). Kein derzeit zur Verfügung stehendes Medikament erreicht einen vergleichbar starken Effekt der Schubfrequenzreduktion wie er im dritten Trimenon der Schwangerschaft auftritt.

6. Zusammenfassung

Die höchste Inzidenzrate der Multiplen Sklerose besteht für Frauen im gebärfähigen Alter. Eine medikamentöse Basistherapie der Multiplen Sklerose wird während der Schwangerschaft in der Regel ausgesetzt. Es liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Untersuchungen dazu vor, ob eine vor der Schwangerschaft bestehende medikamentöse Therapie Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf während Schwangerschaft und postpartaler Phase hat. Darüber hinaus ist bis heute nicht untersucht worden, inwieweit MS-Patientinnen informiert sind über die Effekte, die Schwangerschaft und Wochenbett auf den Erkrankungsverlauf haben, und welchen Stellenwert die Erkrankung in der Familienplanung von MS-Patientinnen hat. Zur Beantwortung dieser Fragen wurde ein zu diesem Zweck entwickelter Fragebogen an 300 MS-Patientinnen im Alter zwischen 18 und 56 Jahren geschickt, insgesamt 150 Fragebögen gelangten zur Auswertung.

Die Ergebnisse zeigten in der Selbstbewertung der Patientinnen einen günstigeren Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft mit einer niedrigeren Schubrate im Vergleich zum Krankheitsverlauf vor der Schwangerschaft. In den sechs Monaten nach der Geburt bestand eine erhöhte Schubrate. Diese Resultate bestätigen die Ergebnisse anderer, insbesondere klinischer Studien. Ein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf zwischen Patientinnen, die vor der Schwangerschaft medikamentös behandelt wurden und Patientinnen, die nicht behandelt wurden, fand sich nicht. Der Kenntnisstand der Patientinnen hinsichtlich der Wechselwirkungen von MS und Schwangerschaft war überraschend niedrig. Patientinnen, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Schwangerschaft bereits an einer MS erkrankt waren, verfügten über einen signifikant besseren Kenntnisstand, als andere MS-Patientinnen. Der Multiplen Sklerose nebst ihren direkten und indirekten Folgen wurde von den Patientinnen unterschiedlich viel Gewicht für die Familienplanung beigemessen. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass in der Information von MS-Patientinnen zu diesem Thema große Defizite bestehen. Es gehört zu den Aufgaben des Neurologen und des Gynäkologen, Patientinnen diesbezüglich verständlich, umfassend und inhaltlich aktuell zu beraten. Das Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft sollte daher in der Betreuung und Beratung von MS-Patientinnen in der Zukunft gezielter berücksichtigt werden, damit junge Frauen, die an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, ihre eigenen Entscheidungen auf der Basis medizinisch-wissenschaftlicher Informationen treffen können.

7. Literaturverzeichnis

1. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, Achiron R: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 251: 1133-1137, 2004
2. Ackermann LS: Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Archives of Dermatology* 142: 371-376, 2006
3. Alonso A, Jick S, Olek M, Ascherio A, Jick H, Hernan M: Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 62: 1362-1365, 2005
4. Al-Shamri S, Rawoot P, Azizieh F, Abuqoor A, Hanna M, Saminathan TR, Raghupathy R: Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis: *Journal of the Neurological Sciences* 222: 21-27, 2004
5. Barkhof F: The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology* 15: 239-245, 2002
6. Bayer Schering Pharma: Geschäftsbericht 2006. <http://www.schering.de> (Tag des Zugriffs: 16.05.2007)
7. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufmann DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH: The effect of corticosteroids for acute optic neuritis and the subsequent development of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 329: 1764-1769, 1993
8. Bennet KA: Pregnancy and multiple sclerosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 48: 38-47, 2005
9. Biogen Idec: Annual Report 2005. <http://www.investor.biogenidec.com> (Tag des Zugriffs: 16.05.2007)
10. Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Miller R, Rudick RA: The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and in the puerperium. *Archives of Neurology* 47: 738-742. 1990
11. Block F: Neurologische Erkrankungen und Schwangerschaft. *Nervenarzt* 70: 1062-1071, 1999
12. Bomprezzi R, Ringner M, Kim S, Bittner ML, Khan J, Chen Y, Elkahloun A, Yu A, Bielekova B, Meltzer PS, Martin F, McFarland HF, Trent JM: Gene expression profile in multiple sclerosis patients and healthy controls: identifying pathways

- relevant to disease. *Human Molecular Genetics* 12: 2191-2199, 2003
13. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G: The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy. *Neurology* 65: 807-811, 2005
 14. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA: Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain* 123: 1102-1111, 2000
 15. Brück W, Porada P, Poser S: Monocyte / macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* 38: 788-796, 1995
 16. Brück W: Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 252: 2011-2015, 2005
 17. Clark DA, Arck PC, Chaouat G: Why did your mother reject you? immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level. *American Journal of Reproductive Immunology* 41: 55-21, 1999
 18. Comi G, Filippi M, Wolinski JS: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatirameracetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 49: 290-297, 2001
 19. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 339: 285-291, 1998
 20. Confavreux C, Vukusic S: Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Current Opinion in Neurology* 15: 257-266, 2002
 21. Confavreux C: Intravenous immunoglobulins, pregnancy and multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 251: 1138-1139, 2004
 22. Cook SD, Troiano R, Bansil S, Dowling PC: Multiple sclerosis and pregnancy. *Advances in Neurology* 64: 83-95, 1994
 23. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair D, Fischer J, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker B, Antel J, Confavreux C, Ellison G, Lublin F, Miller A, Rao S, Reingold S, Thompson S, Willoughby E: Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122: 871-882, 1996
 24. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE: Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurologica Scandinavica*

- 113: 51-54, 2006
25. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE: Pregnancy, delivery and birth outcome in multiple sclerosis. *Neurology* 65: 1961-1963, 2005
 26. Damek DM, Shuster EA: Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 72: 977-989, 1997
 27. Draca S: Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoimmunity* 35: 307-312, 2002
 28. Dudesek A, Zettl UK: Intravenous immunoglobulins as a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 253: 50-58, 2006
 29. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenschutzky M, Mandalfino P, Wingerchuk DM, Baskerville J, Rice GPA: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 123: 641-649, 2000
 30. Ebers GC: Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *Journal of Neurology* 252 [Suppl 3]: III/15-III/20, 2005
 31. Edwards P, Roberts I, Clarke M, DiGiuseppi C, Pratap S, Wentz R, Kwan I: Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *British Medical Journal* 324: 1183-1192, 2002
 32. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S, Crane M, Kanik KS, Chrousos GP: IL-12, TNF- α , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: Implications for autoimmune disease activity during these times. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 4933-4938, 2001
 33. Ferrero S, Pretta S, Ragni N: Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 115: 3-9, 2004
 34. Flachenecker P, Hartung HP: Krankheitsverlauf und Prognose der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 67: 444-451, 1996
 35. Flachenecker P, Zettl U, Götze U, Haas U, Schimrigk S, Elias W, Pette W, Eulitz M, Henning M, Bertram J, Hollweck R, Neiss A, Daumer M, Pitschnau-Michel D, Riekmann P: MS-Register in Deutschland – Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Nervenarzt* 76: 967-975, 2005
 36. Frohmann EM, Filippi M, Stuve O, Waxmann SG, Corboy J, Phillips JT,

- Luccinetti C, Wilken J, Karandikar N, Hemmer B, Monson N, De Keyser J, Hartung H, Steinmann L, Oksenberg JR, Cree BAC, Hauser S, Racke MK: Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 62: 1345-1356, 2005
37. Galboiz Y, Miller A: Immunological indicators of disease activity and prognosis in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 15: 233-237: 2002
38. Giesser BS: Gender issues in multiple sclerosis. *The Neurologist* 8: 352-356, 2002
39. Gilmore W, Arias M, Stroud N, Stek A, McCarthy KA, Correale J: Preliminary studies of cytokine secretion patterns associated with pregnancy in MS patients. *Journal of the Neurological Sciences* 15: 69-76, 2004
40. Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA: Exacerbation rates and adherence to a disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. Implications for clinical trials. *Archives of Neurology* 46: 1107-1112, 1989
41. Haas J: High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Multiple Sclerosis* 6: 18-20, 2000
42. Haegbert DG, Galutira D, Murray TJ, O'Connor P, Gadag V: Identical twins discordant for multiple sclerosis have a shift in their T-cell receptor repertoires. *Clinical and Experimental Immunology* 134: 532-537, 2003
43. Hartung H, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, Krapf H, Zwingers T: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised multicentre trial. *Lancet* 360: 2018-2025, 2002
44. Hein T, Hopfenmüller W: Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71: 288-294, 2000
45. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N: Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Current Opinion in Neurology* 15: 277-231, 2002
46. Hernan MA, Hohoi MJ, Olek MJ, Spiegelmann D, Ascherio A: Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 55: 848-853, 2004
47. Hoffmann LA, Kümpfel T, Heer I, Hohlfeld R: "Andere Umstände": Schwangerschaft und immunmodulatorische Therapie bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 77: 663-670, 2006
48. Im Blickpunkt: Frauen in Deutschland 2006. *Statistisches Bundesamt* 2006 <http://www.destatis.de> (Tag des Zugriffs: 19.05.2007)

49. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salzar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel R, Maas MK, Munschauer F, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham R: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 39: 285-294, 1996
50. Janssens A, de Boer J, Kalkers NF, Passchier J, van Dorn PA, Hintzen RQ: Patients with multiple sclerosis prefer early diagnosis. *European Journal of Neurology* 11: 335-337, 2004
51. Jellinek EH: Heine's illness: the case for multiple sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 83: 516-519, 1990
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford C, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB: Copolymer-1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. The Copolymer-1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45: 1268-1276, 1995
53. Kaaja R, Greer I: Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Journal of the American Medical Association* 21: 2751-2757, 2005
54. Karnad D, Guntupalli K: Neurologic disorders in pregnancy. *Critical Care Medicine* 33: 362-371, 2005
55. Kesselring J: Historische Übersicht der MS. In: Kesselring J: *Multiple Sklerose*. 3. Aufl., 13-18, Kohlhammer, Stuttgart, 1990
56. Kesselring J: Klinik der MS. In: Kesselring J: *Multiple Sklerose*. 3. Aufl., 95-97, Kohlhammer, Stuttgart, 1990
57. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E: Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics* 7: 34-44, 2006
58. Koch A, Robyn J, Pacak K: How do levels of (endogenous) glucocorticoids, interleukin-10 and interleukin-12 relate to multiple sclerosis before, during and after pregnancy? *Clinical Endocrinology* 55: 818-819, 1999
59. Kurtzke JF: Multiple Sclerosis in time and space – geographic clues to cause. *Journal of Neurovirology* 6: 134-140, 2000
60. Kurtzke JF: Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded

- disability status scale. *Neurology* 33: 1444-1452, 1983
61. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine* 7: 115-121, 2001
 62. Lublin F, Reingold FC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 46: 907-911, 1996
 63. Lublin F: History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurology* 252 [Suppl. 3]: III/3-III/9, 2005
 64. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions. Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology* 47: 707-717, 2000
 65. Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H: Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathology* 6: 259-274, 2002
 66. Martin R, McFarland HF: Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 32: 121-182, 1995
 67. Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, Repice AM, Pellicano G, Konze A, Siracusa G, Taiuti R, Amaduci L: Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 62: 1843-1847, 2005
 68. Matejuk A, Bakke AC, Hopke C, Dwyer J, Vadenbark AA, Offner H: Estrogen treatment induces a novel population of regulatory cells, which suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research* 77: 119-126, 2004
 69. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworth JH, Rodriguez M: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 61: 1373-1377, 2003
 70. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman C, Reingold S, Sandberg-Wollheim M, Sibley S, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker B, Wolinsky J: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50: 121-127, 2001

71. Meinl, E: Concepts of viral pathogenesis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 12: 303-307, 1999
72. Merck Serono S.A.: Annual Report 2006. <http://www.company.merckserono.net> (Tag des Zugriffs: 16.05.2007)
73. Montgomery S, Lambe M, Olsson T, Ekbom A: Parental age, family size and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 15: 717-723, 2004
74. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW: Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186: 446-452, 2002
75. Muller AF, Drexhage H, Berghout A: Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Reviews* 22: 606-630, 2001
76. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose – Neue Aspekte und praktische Umsetzung. *Nervenarzt* 73: 556-563, 2002
77. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt* 77: 1506-1518, 2006
78. Murray J: Prelude to the framing of a disease: multiple sclerosis in the period before Charcots Lecons. *International MS Journal* 11: 79-85, 2004
79. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast feeding. *Journal of the American Medical Association* 259: 3441-3443, 1988
80. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, Fera F, Gambardella A, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A: A randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 50: 1833-1836, 1998
81. Ostenesen M: Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 876: 131-143, 1999
82. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E: Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple

- sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 218: 3-7, 2004
83. Paty DW, Li DK: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBS MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis study Group. *Neurology* 43: 662-667, 1993
 84. Patzold U, Hecker H, Pocklington P: Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. final results of a 4 ½-year treatment controlled study of its effectiveness covering 115 patients. *Journal of the Neurological Sciences* 54: 377-394, 1980
 85. Petri M: Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 36: 51-56, 2003
 86. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen B, Weigand S, Noseworthy J, Weinshenker BG, Rodriguez M: Change of ms-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 62: 51-59, 2004
 87. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 354: 899-910, 2006
 88. Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Metz L, McFarland H, Paty D, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A, Weinshenker B, Wolinsky J: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions of the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology* 58: 840-846, 2005
 89. Poser Ch, Paty D, Scheinberg L: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13: 227-231, 1983
 90. Poser CM: Viking Voyages: The origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurologica Scandinavica* 161: 11-22, 1995
 91. Poser S, Poser W: Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 33: 1422-1427, 1983
 92. Prokopenko I, Montomoli C, Ferrai R, Musu L, Piras M, Ticca A, Murgia B, Bernardinelli L: Risk for relatives of patients with multiple sclerosis in Central Sardinia, Italy. *Neuroepidemiology* 22: 290-296, 2003
 93. Rieckmann P, Toyka KV und die MSTKG: Multiple Sklerose. In: *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Hrsg.: H. C. Diener, 2 Auflage. Thieme, Stuttgart, 210–214, 2003

94. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brian P, Kurland L: Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 44: 28-33, 1994
95. Rudick RA: Pregnancy and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 52: 849-850, 1995
96. Runmarker B, Andersen O: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis of multiple sclerosis. *Brain* 118: 253-261, 1995
97. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC: Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clinical Genetics* 56: 118-122, 1999
98. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 41: 1193-1196, 1991
99. Salemi G, Callari G, Gammino M, Battglieri F, Cammarata E, Cuccia G, D'Amelio M, Lupo I, Ragonese P, Savettieri G: The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica* 110: 23-26, 2004
100. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Breshnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS: Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 65: 802-806, 2005
101. Sanofi-Aventis: Business Report 2005. <http://www.sanofi-aventis.de> (Tag des Zugriffs: 16.05.2007)
102. Saraste M, Ryynänen J, Alanen A, Multanen J, Färkkilä M, Kaaja R, Airas L: Cerebrospinal fluid findings in multiple sclerosis patients before, during and after pregnancy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77: 1195-1196, 2006
103. Schumacher GA, Beebe G, Kebler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtelotte WW, Welmon TL: Problems of experimental trials of therapy of multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 122: 552-568, 1965
104. Scott LJ, Figitt DP: Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 18: 379-396, 2004
105. Sharrack B, Hughes RA: Clinical scales for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 135: 1-9, 1996

106. Soldan S, Retuerto A, Sicotte N, Voskuhl R: Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *The Journal of Immunology* 171: 6267-6274, 2003
107. Sörensen PS: The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 206: 123-130, 2003
108. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, Bille Brahe U: Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 55: 542-545, 1992
109. The INFB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 655-661, 1993
110. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filipi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI: Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of Neurology* 47: 831-835, 2000
111. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R: Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Current Opinion in Neurology* 12: 295-302, 1999
112. Tremlett HL, Oger J: Interrupted therapy: stopping and switching of the β -interferons prescribed for MS. *Neurology* 61: 551-554, 2003
113. van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F, Polman CH, Frequin ST, Hommes OR, Valk J: Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 44: 327-329, 1994
114. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinavis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 127: 1353-1360, 2004
115. Waubant E, Sadovnick AD: Interferon beta babies. *Neurology* 65: 788-789, 2005
116. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis. a geographically based study. Clinical course and disability. *Brain* 112: 133-146, 1989
117. Weinshenker BG, Bulman D, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC: A comparison of sporadic and familial multiple sclerosis. *Neurology* 40: 1354-1358, 1990
118. Weinshenker BG: Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 14: 291-

308, 1996

119. Whitaker JN: Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 339: 339-340, 1998
120. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, The Canadian Collaborative Study Group: Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100: 12877-12882, 2003
121. Wir über uns: Aufgaben und Zielsetzung. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de> (Tag des Zugriffs: 14.05.2007)
122. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A: Pregnancy and multiple sclerosis - a 3 year prospective Study. *Journal of Neurology* 241: 228-233, 1994
123. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I: Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN- β -1a in secondary progressive MS. *Acta Neurologica Scandinavica* 112: 242-247, 2005
124. Yousry TA, Major EO, Ryschekewitsch S, Hou J, Curfman B, Miszkiel A, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jager HR, Clifford DB: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine* 354: 924-933, 2006
125. Zhang QH, Hu YZ, Cao J, Zhong YQ, Zhao YF, Mei QB: Estrogen influences the differentiation, maturation and function of dendritic cells in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Pharmacologica Sinica* 25: 508-513, 2004
126. Zhu W, Lu CZ, Huang YM, Link H, Xiao BG: A putative mechanism on remission of multiple sclerosis during pregnancy: Estrogen-induced indoleamine 2,3-dioxygenase by dendritic cells. *Multiple Sclerosis* 13: 33-40, 2007

8. Anhang

8.1 Fragebogen Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Fragebogen Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Hinweise zum Ausfüllen: Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit und füllen Sie den Fragebogen sorgfältig aus. Anschließend senden Sie uns bitte den Fragebogen in dem beiliegenden frankierten und adressierten Briefumschlag zurück. Bitte schreiben Sie nicht Ihren Absender auf den Briefumschlag, damit völlige Anonymität gewahrt wird. Vielen Dank.

Teil A

Dieser Teil des Fragebogens ist bitte von jeder Teilnehmerin auszufüllen, unabhängig davon, ob bei Ihnen eine neurologische Erkrankung besteht oder nicht. Bitte nur eine Antwort pro Frage ankreuzen.

1. Aktuelles Datum (Bitte Tag - Monat - Jahr eintragen)

--	--	--	--	--	--	--	--

2. Geburtsdatum (Bitte nur Geburtsmonat und –Jahr eintragen)

--	--	--	--	--	--

3. Körpergröße in cm

--	--	--

4. Anzahl Geschwister

4.1	<input type="checkbox"/>	Anzahl Brüder
4.2	<input type="checkbox"/>	Anzahl Schwestern

5. Halten Sie eine Befragung dieser Art für sinnvoll?

5.1	<input type="checkbox"/>	Sehr sinnvoll
5.2	<input type="checkbox"/>	Eher sinnvoll
5.3	<input type="checkbox"/>	Eher sinnlos
5.4	<input type="checkbox"/>	Völlig sinnlos

6. Ist bei Ihnen eine Multiple-Sklerose-Erkrankung bekannt?

6.1	<input type="checkbox"/>	Ja
6.2	<input type="checkbox"/>	Nein

Wenn Sie die vorhergehende Frage mit „Nein“ beantwortet haben, sind Sie jetzt fertig mit dem Ausfüllen des Fragebogens. Bitte schicken Sie uns nun den Fragebogen in dem beiliegenden Umschlag zurück. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Wenn Sie die vorhergehende Frage mit „Ja“ beantwortet haben, füllen Sie bitte den Fragebogen ab hier weiter aus. Danke.

Teil B

In diesem Teil des Fragebogens geht es um Ihre Multiple Sklerose Erkrankung, sowie um Ihre persönliche Meinung zu einigen Themen aus dem Bereich Multiple Sklerose und Schwangerschaft. Dabei gibt es kein „Richtig“ oder „Falsch“. Bitte nur eine Antwort pro Frage ankreuzen. Vielen Dank.

7. Welche Verlaufsform der MS-Erkrankung liegt derzeit bei Ihnen vor?

- 7.1 Schubförmig
7.2 Sekundär chronisch progredient (fortschreitend)
7.3 Primär chronisch progredient (fortschreitend)
7.4 Ich bin mir nicht sicher.

8. Werden Sie derzeit mit einem dieser Medikamente behandelt?

- 8.1 Interferon beta 1a 30µg i.m. 1x / Woche (Avonex®)
8.2 Interferon beta 1a 22 oder 44 µg s.c. 3x / Woche (Rebif®)
8.3 Interferon beta 1b jeden 2.Tag s.c. (Betaferon®)
8.4 Glatiramerazetat tgl. s.c. (Copaxone®)
8.5 Azathioprin (Imurek®)
8.6 Novantron (Mitoxantron®)
8.7 Ich werde derzeit mit keinem dieser Medikamente behandelt.

9. Wenn Sie mit einem der oben aufgeführten Medikamente behandelt werden, seit wann? (Bitte Monat und Jahr eintragen).

--	--

--	--	--	--

10. Sind Sie durch die Multiple Sklerose Erkrankung in Ihrer Gehfähigkeit eingeschränkt?

- 10.1 Gehfähigkeit ist überhaupt nicht eingeschränkt.
10.2 Gehfähigkeit ist etwas eingeschränkt.
10.3 Gehfähigkeit ist eingeschränkt, 10 Minuten gehen ist jedoch möglich.
10.4 Deutlich eingeschränkt, Gehen in Wohnung und kurze Strecken ist jedoch möglich.
10.5 Sehr eingeschränkt, nur wenige Schritte sind möglich.
10.6 Maximal eingeschränkt, Gehen ist nicht möglich.

11. Besteht bei Ihnen ein Schwangerschafts- und Kinderwunsch?

- 11.1 Ja, ich habe aktuell einen Kinderwunsch und möchte jetzt schwanger werden.
11.2 Ja, ich möchte im Prinzip (weitere) Kinder haben, möchte aber im Moment nicht schwanger werden.
11.3 Ich weiß noch nicht genau ob ich (weitere) Kinder haben möchte.
11.4 Nein, ich möchte eher keine (weiteren) Kinder haben.
11.5 Nein, ich möchte auf keinen Fall (weitere) Kinder haben.
11.6 Ich bin derzeit schwanger

12. Beeinflußt die Tatsache, daß Sie an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, Ihre Entscheidung möglicherweise schwanger zu werden?

- 12.1 Nein, die MS-Erkrankung beeinflusst meine Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft überhaupt nicht.
12.2 Eher nein, die MS-Erkrankung beeinflusst meine Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft kaum.
12.3 Teilweise, die MS-Erkrankung spielt eine Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.
12.4 Ja, die MS-Erkrankung spielt eine sehr große Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.
12.5 Ja, die Erkrankung spielt die entscheidende Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.

13. Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine MS-Erkrankung auf einen Schwangerschaftsverlauf aus?

- 13.1 Eine MS-Erkrankung wirkt sich eher günstig auf einen Schwangerschaftsverlauf aus.
- 13.2 Eine MS-Erkrankung wirkt sich eher ungünstig auf einen Schwangerschaftsverlauf aus.
- 13.3 Eine MS-Erkrankung hat keinen Einfluß auf einen Schwangerschaftsverlauf.
- 13.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

14. Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf eine MS-Erkrankung aus?

- 14.1 Eine Schwangerschaft wirkt sich eher ungünstig auf eine MS-Erkrankung auf, es treten z.B. mehr Schübe auf.
- 14.2 Eine Schwangerschaft wirkt sich eher günstig auf eine MS-Erkrankung auf, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 14.3 Eine Schwangerschaft hat keinen Einfluß auf eine MS-Erkrankung.
- 14.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

15. Was vermuten Sie, wie wirken sich die ersten drei Monate nach einer Geburt auf den Verlauf einer MS-Erkrankung bei der Mutter aus?

- 15.1 Eher ungünstig, es treten z. B. mehr Schübe auf.
- 15.2 Eher günstig, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 15.3 Die ersten drei Monate nach einer Geburt haben keine Auswirkung auf den Verlauf einer MS-Erkrankung.
- 15.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

16. Was vermuten Sie, wie wirkt sich Stillen auf den Verlauf einer MS-Erkrankung aus?

- 16.1 Eher ungünstig, es treten z. B. mehr Schübe auf.
- 16.2 Eher günstig, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 16.3 Stillen hat keine Auswirkung auf eine MS-Erkrankung.
- 16.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

17. Was vermuten Sie, besteht für Kinder, bei denen ein Elternteil an einer MS erkrankt ist, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, selbst einmal an einer MS zu erkranken?

- 17.1 Nein, diese Wahrscheinlichkeit ist nicht erhöht.
17.2 Ja, diese Wahrscheinlichkeit ist etwas erhöht.
17.3 Ja, diese Wahrscheinlichkeit ist stark erhöht.
17.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

18. Was vermuten Sie, könnte eine MS-Erkrankung eines Elternteils in der Zukunft die Versorgung eines Kindes erschweren?

- 18.1 Nein, da habe ich keine Bedenken.
18.2 Vielleicht.
18.3 Ja, das vermute ich schon.
18.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

19. Haben Sie Kinder?

- 19.1 Ja
19.2 Nein

Wenn Sie diese Frage mit **Nein** beantwortet haben, füllen Sie bitte den Fragebogen weiter ab **Frage 21** aus. Danke! Wenn Sie diese Frage mit **Ja** beantwortet haben, füllen Sie bitte den Fragebogen weiter ab der nächsten **Frage Nr. 20** aus. Danke!

20. War die MS-Erkrankung bei der Geburt Ihres Kindes / Ihrer Kinder bekannt?

- 20.1 Ja
20.2 Nein

21. Sind Sie derzeit schwanger?

- 21.1 Ja
21.2 Nein

Bitte füllen Sie den Fragebogen ab hier nur weiter aus, falls Sie eine der beiden letzten Fragen, also Nr. 20 oder Nr. 21 mit Ja beantwortet haben. In dem Fall fahren Sie bitte mit Teil C, Frage 22 fort. Vielen Dank. Falls Sie keine der letzten beiden Fragen (Nr. 20 und 21) mit Ja beantwortet haben, sind Sie jetzt fertig mit dem Ausfüllen des Fragebogens. In diesem Fall bedanken wir uns noch einmal ganz herzlich für Ihre Mitarbeit und bitten Sie, den Fragebogen in dem dafür vorgesehenen Briefumschlag an uns ohne Absender zurück zu schicken. Vielen Dank!

Teil C

22. Wie viele Kinder haben Sie?

- 22.1 Ich habe noch kein Kind, bin derzeit schwanger.
 22.2 Ich habe ein Kind.
 22.3 Ich habe zwei Kinder.
 22.4 Ich habe drei Kinder.
 22.5 Ich habe vier Kinder.
 22.6 Ich habe fünf Kinder.

23. Wie alt ist (sind) Ihr (e) Kind(er)? Bitte Alter in Jahren eintragen.

- 23.1 Ich habe noch kein Kind, bin derzeit schwanger.
 23.2 Alter des ersten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.3 Alter des zweiten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.4 Alter des dritten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.5 Alter des vierten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.6 Alter des fünften Kindes:

--	--

 Jahre

24. Sind Sie mit einem der folgenden Medikamente vor Ihrer aktuellen/ letzten Schwangerschaft behandelt worden?

- 24.1 Interferon beta 1a 30µg i.m. 1x / Woche (Avonex®)
 24.2 Interferon beta 1a 22 oder 44 µg s.c. 3x / Woche (Rebif®)
 24.3 Interferon beta 1b jeden 2.Tag s.c. (Betaferon®)
 24.4 Glatiramerazetat tgl. s.c. (Copaxone®)
 24.5 Azathioprin (Imurek®)
 24.6 Novantron (Mitoxantron®)
 24.7 Mit keinem dieser Medikamente
 24.8 Ich bin mit keinem dieser Medikamente behandelt worden, weil vor meiner Schwangerschaft keine MS bekannt war.

Hinweis: Wenn Sie mit keinem dieser Medikamente behandelt wurden, können Sie die zwei folgenden Fragen überspringen.

25. Wenn Sie mit einem dieser Medikamente behandelt wurden, wie lange wurden Sie mit diesem Medikament behandelt? Bitte Monate eintragen.

25.1 Monate

26. Wann wurde die Behandlung mit diesem Medikament, bezogen auf Ihre letzte / aktuelle Schwangerschaft, abgesetzt? Bitte ankreuzen und ggf. Monate eintragen.

26.1 Das Medikament wurde ca. Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt.

26.2 Das Medikament wurde im Schwangerschaftsmonat abgesetzt.

26.3 Das Medikament wurde während der Schwangerschaft nicht abgesetzt.

27. Wie häufig traten Ihrer Einschätzung nach Schübe der MS-Erkrankung während der aktuellen / letzten Schwangerschaft auf?

27.1 Es traten ungefähr so häufig Schübe auf, wie in der Zeit vor der Schwangerschaft.

27.2 Es traten eher mehr Schübe auf, im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft.

27.3 Es traten eher weniger (oder keine) Schübe auf, im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft.

28. Wie häufig haben Sie sich während Ihrer Schwangerschaft bei einem Neurologen oder in einer neurologischen Klinik wegen der MS-Erkrankung vorgestellt?

28.1 Ungefähr so häufig wie sonst auch.

28.2 Eher häufiger als sonst.

28.3 Eher seltener als sonst.

29. Wie war Ihrer Einschätzung nach während der ersten sechs Monate nach Ihrer Schwangerschaft der Verlauf der MS-Erkrankung im Vergleich zur Schwangerschaft?

- 29.1 Ich habe keinen Unterschied bemerkt im Vergleich zur Schwangerschaft.
- 29.2 Die MS-Symptome haben in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft eher zugenommen.
- 29.3 Die MS-Symptome haben in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft eher abgenommen.
- 29.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

30. Wie häufig traten Ihrer Einschätzung nach Schübe der MS-Erkrankung während der ersten sechs Monate nach der Schwangerschaft auf?

- 30.1 Es traten ungefähr so viele Schübe auf, wie während der Schwangerschaft.
- 30.2 Es traten eher mehr Schübe auf, als während der Schwangerschaft.
- 30.3 Es traten eher weniger Schübe auf, als während der Schwangerschaft.
- 30.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

31. Wie häufig haben Sie sich in den ersten sechs Monaten nach Ihrer Schwangerschaft bei einem Neurologen oder in einer neurologischen Klinik wegen der MS-Erkrankung vorgestellt?

- 31.1 Ungefähr so häufig wie sonst auch.
- 31.2 Eher häufiger als sonst.
- 31.3 Eher seltener als sonst.
- 31.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

Sie sind jetzt fertig mit dem Ausfüllen des Fragebogens. Wir möchten uns an dieser Stelle noch einmal herzlich für Ihre Mitarbeit bedanken. Bitte schicken Sie uns den Fragebogen nun in dem beiliegenden Umschlag ohne Absender zurück. Vielen Dank.

8.2 Ethikantrag

Die Untersuchung wurde von der örtlichen Ethikkommission geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 06-157).

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Detlef Kömpf für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Moser für die exzellente Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Inke König vom Institut für Biomathematik für die gute Zusammenarbeit bedanken. Ausdrücklich möchte ich den Patientinnen für ihre Teilnahme an der Untersuchung danken.

Meiner Frau und meinen Kindern danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis.

Lebenslauf

- Persönliche Daten:* Peter Albrecht, geboren am 14.12.1970 in Osnabrück
verheiratet, zwei Kinder
- Anschrift:* Torfmoosweg 15, 23566 Lübeck
- Schule* 1977-1983 Grundschule und Orientierungsstufe Hollage
1983-1990 Ratsgymnasium Osnabrück, Abitur
- Zivildienst:* 1990-1991 Rettungsdienst Osnabrück
- Studium:* 1991-1998 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Hochschule Hannover
1993 Physikum
1994 1. Staatsexamen
1996 USMLE Step 1
1997 2. Staatsexamen, USMLE Step 2
1998 3. Staatsexamen
- Praktisches Jahr:* 1. Block Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover
2. Block Innere Medizin, Hawera Hospital Neuseeland
3. Block Chirurgie, Nordstadt-Krankenhaus-Hannover
- Berufstätigkeit:* 1999 Arzt im Praktikum und seit
2000 Wissenschaftlicher Assistent in der Klinik für
Neurologie, Direktor: Prof. Dr. Detlef Kömpf,
UK S-H, Campus Lübeck
- Beginn Promotion:* Juli 2006 Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. Detlef
Kömpf, UK S-H, Campus Lübeck

Lübeck, den 24.06.2007