

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Familienplanung von Frauen mit chronischen neuroimmunologischen
Erkrankungen am Beispiel der Myasthenia gravis und Multiplen Sklerose**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Stephanie Ohlraun
geboren in Monrovia, Liberia

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	3
1.1	Deutscher Abstrakt	3
1.2	English Abstract	4
1.3	Einführung / Fragestellung	6
1.4	Methodik	7
1.5	Ergebnisse	9
1.6	Diskussion	14
1.7	Literaturverzeichnis	22
2.	Anteilerklärung	23
3.	Eidesstattliche Versicherung	25
4.	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen z.T. inkl. Zusatzmaterial	26
4.1	Impact of Myasthenia gravis on family planning: How do women with Myasthenia gravis decide and why?	26
4.2	Myasthenia gravis und Familienplanung: Wie beraten Neurologen ihre Patientinnen?	49
4.3	Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study	66
4.4	Myasthenia gravis und Schwangerschaft	79
5.	Lebenslauf	87
6.	Komplette Publikationsliste	89
7.	Danksagung	95

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sofern nicht explizit anders erwähnt, gelten alle Personenbezeichnungen für beiderlei Geschlecht.

1. Zusammenfassung

1.1 Deutscher Abstrakt

Einleitung

Entscheidungen zur Familienplanung sind oft komplex, insbesondere für Frauen mit neurologischen Erkrankungen. Unsicherheiten und Sorgen bestehen häufig auf beiden Seiten – bei der Patientin und beim behandelnden Arzt. Ziel dieser Arbeit war es, Aspekte der Entscheidungsfindung in Bezug auf Familienplanung bei chronisch neurologisch erkrankten Patientinnen (hier Myasthenia gravis, MG) zu erheben, sowie das Wissen bzw. Beratungsverhalten von Ärzten im Bereich Familienplanung bei MG bzw. Multipler Sklerose (MS) zu erfassen.

Methodik

Die verschiedenen Aspekte der Entscheidungsfindung in Bezug auf Familienplanung bei MG wurden anhand einer anonymen Befragung an einer großen MG-Population in Deutschland erhoben. Das Wissen bzw. Beratungsverhalten in Bezug auf Familienplanung bei MG von in Berlin niedergelassenen Neurologen sowie von in Myasthenie-Zentren tätigen Ärzten wurde in einer anonymen Befragungen erhoben, ebenso wie das Wissen hinsichtlich MS von in Berlin niedergelassenen Neurologen/Nervenärzten.

Ergebnisse

Das Wissen von MG-Patientinnen über schwangerschaftsbezogenen Themen bei der MG war gering. An einer MG zu leiden beeinflusst die Familienplanung; mehr als die Hälfte der Patientinnen haben auf (weitere) Kinder verzichtet oder verzichten deshalb auf (weitere) Kinder. Als Hauptsorge bei der Entscheidungsfindung wurde der mögliche Einfluss der MG-Medikation auf das Neugeborene benannt. Der Partner, der die MG behandelnde Arzt/Neurologe und der behandelnde Gynäkologe waren die wichtigsten Personen bei der Entscheidungsfindung. Geringeres Wissen und der Mangel an persönlicher Erfahrung einer Schwangerschaft unter MG waren unabhängig voneinander mit der Wahrscheinlichkeit, anderen betroffenen Frauen von Kindern abzuraten, assoziiert.

Die Erhebung des Beratungsverhaltens zum Thema MG und Familienplanung ergab, dass die Beratungskompetenz von Neurologen in spezialisierten Zentren insgesamt gesehen höher war als die Beratungskompetenz von Neurologen in der Niederlassung. Sie hing von der indikationsspezifischen Erfahrung des Arztes ab. Die Quote falscher Empfehlungen war in beiden Arztgruppen sehr niedrig und die der richtigen bzw. vertretbaren Empfehlungen sehr hoch. Die niedergelassenen Neurologen würden entsprechende Fälle häufiger an einen Kollegen verweisen.

Die Erhebung des Wissens zu schwangerschaftsbezogenen Themen bei MS ergab, dass nur etwa die Hälfte aller Fragen korrekt beantwortet wurde. Dabei war die Anzahl der korrekten Antworten signifikant assoziiert mit der Anzahl der behandelten MS-Patienten.

Schlussfolgerung

Frauen mit chronischen neurologischen Erkrankungen benötigen eine spezifische Beratung zum Thema Familienplanung. Patientinnen mit Beratungswunsch sollten sich an spezialisierte Zentren oder an Ärzte mit viel Erfahrung in der jeweiligen Indikation wenden, da die Beratungssicherheit hier am höchsten ist. Eine spezifische und spezialisierte Beratung ist insbesondere von Bedeutung, um Schäden von Mutter oder Kind zu vermeiden, aber auch damit Patientinnen mit Kinderwunsch nicht unnötigerweise auf Kinder verzichten.

1.2 English Abstract

Background

Decisions on family planning are often complex, especially for women with neurological disorders. Uncertainties and concerns often exist on both sides, in patients and physicians. The aim of this study was to analyze aspects of decision making regarding family planning in chronic neurologically diseased patients (here myasthenia gravis, MG), as well as to assess the knowledge and counseling behavior of physicians in the context of family planning and pregnancy in MG and multiple sclerosis (MS).

Methods

The various aspects of decision making with respect to family planning in MG were assessed by an anonymous survey of a large MG population in Germany. The

knowledge and consulting behavior regarding family planning in MG of neurologists in private practice in Berlin and in neurologists working in MG centers was assessed by an anonymous survey, as well as the knowledge regarding pregnancy related topics in MS of neurologists (here: also with board certification in both, neurology and psychiatry) in private practice in Berlin.

Results

The knowledge of MG patients about pregnancy-related issues in MG was low. To suffer from MG affects the patient's family planning; more than half of the patients had abstained from having (more) children due to MG. The concern mentioned most often was the possible influence of MG medication on the unborn child. Spouses/partners, the MG treating physician and treating gynecologist were the most important persons involved in the decision-making process.

The survey on the consulting behavior related to MG and family planning revealed that the consulting expertise was higher in neurologists in specialized centers than in neurologists in private practice. The level of expertise was related to the indication-specific experience of the physician. The rate of false recommendations was very low in both groups of physicians and the rate of correct and justifiable recommendations very high.

In the survey on knowledge in pregnancy related topics in MS only about half of all questions were answered correctly. The number of correct responses was significantly associated with the number of treated MS patients.

Conclusions

Women with chronic neurological disorders need specific advice on family planning. Since advisory quality appears higher in dedicated centers, patients with counseling request should address specialized centers or doctors with extensive experience in the respective indication. A specific and specialized advice is particularly important to avoid harm of the mother or child, but also to avoid that patients who wish to have children unnecessarily abstain from starting or enlarging a family.

1.3 Einführung / Fragestellung

Entscheidungen zur Familienplanung sind oft komplex, insbesondere für Frauen mit neurologischen Erkrankungen. Diese Erkrankungen können direkt (z.B. auf Grund ihres Schweregrads) oder indirekt (z.B. auf Grund ihrer medikamentösen Behandlung) Einfluss auf Mutter, Kind sowie Schwangerschaft, Entbindung und die Stillzeit haben [1]. Krankheitsbezogene Fragestellungen und Bedenken wie zum Beispiel Fragen zur Medikation, zum Risiko für Kind und Mutter und zur körperlichen Bewältigung des Lebens mit einem Kind kommen auf. Unter den kinderlosen Frauen sind Frauen mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen überrepräsentiert [2]. Unsicherheiten und Sorgen bestehen oft auf beiden Seiten – bei der Patientin und beim behandelnden Arzt. Patientinnen, die während der Schwangerschaft neurologisch behandelt werden müssen, stellen eine besondere Klientel des neurologischen Krankenguts dar [1].

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmune, durch Antikörper verursachte neuromuskuläre Erkrankung, die gekennzeichnet ist von belastungsabhängiger Muskelschwäche [3]. Ihre Prävalenz liegt bei ca. 15/100.000, was sie zu der häufigsten neuromuskulären Erkrankung macht [3]. Da die Erstmanifestation der MG häufig in die entscheidende Lebensphase der Familienplanung fällt, sind Fragen zur Familienplanung und Schwangerschaft von großer praktischer Bedeutung in der Behandlung von MG-Patientinnen [4]. Der klinische Verlauf der MG während der Schwangerschaft lässt sich nicht vorhersagen und ist nicht prädiktiv in Bezug auf die Krankheitsaktivität [5]. Auch der Verlauf der Multiplen Sklerose, einer chronisch-entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems, wird nicht wesentlich von der Schwangerschaft beeinflusst [1].

Die *erste* Studie hatte zum Ziel, die Bedenken und Aspekte der Entscheidungsfindung von Frauen mit Myasthenia gravis, die sich in den verschiedensten Phasen der Familienplanung befinden, zu untersuchen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die MG einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hat. Mit dieser explorativen Studie sollten die patienten- und MG-spezifischen Einflussfaktoren identifiziert werden. Hierfür wurden alle Patientinnen der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) mit einem Fragebogen zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung angeschrieben. Dieser Bogen erfasste neben demographischen, krankheits- und schwangerschaftsbezogenen Daten Angaben zur persönlichen Familienplanung,

Gründe und Motive für die persönlichen Entscheidungen und allgemeine Einstellungen zur Familienplanung bei MG und dessen Beratung.

Gegenstand der *zweiten* Studie war es, das Wissen und Beratungsverhalten zum Thema Familienplanung bei Patientinnen mit MG von niedergelassenen Neurologen sowie Ärzten, die in spezialisierten Myasthenie-Zentren tätig sind, zu erfassen. Ziel war es herauszufinden, ob und wie die angeschriebenen Ärzte Patientinnen mit MG und Kinderwunsch beraten. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob sich das Wissen und Beratungsverhalten von niedergelassenen Neurologen und Ärzten in spezialisierten Zentren unter Anderem auf Grund unterschiedlich großer Erfahrungen mit MG-Patientinnen im gebärfähigen Alter voneinander unterscheiden. Weiterhin sollte anhand dieser Erhebung untersucht werden, ob sich Wissen und Beratungsverhalten zu den drei Themenbereichen Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung voneinander unterscheiden. Hierfür wurden die Ärzte mit Vignetten angeschrieben, die verschiedene typische klinische Situationen darstellten. Dafür wurden Fallbeispiele zum Thema Kinderwunsch, Schwangerschaft, Entbindung und Fruchtbarkeit erstellt.

Die *dritte* Studie hatte zum Ziel, in einem explorativen Ansatz das Wissen von niedergelassenen Neurologen und Nervenärzten in Berlin zum Thema Multiple Sklerose und Schwangerschaft zu erfassen. Das Wissen dieser Ärzte hat daher eine besondere Bedeutung, da diese Ärzte in der Regel die erste und hauptsächliche Informationsquelle für Patientinnen mit Fragen zum Thema Kinderwunsch darstellen.

1.4 Methodik

Studie 1 – Befragung von MG-Patientinnen zum Thema Familienplanung

Für die Befragung von MG-Patientinnen wurde ein Fragebogen entwickelt. Hierfür wurden im Vorfeld mit 16 MG-Patientinnen des Integrierten Myasthenie Zentrums (IMZ) an der Charité semi-strukturierte Interviews geführt [4]. Die Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Interviews bzgl. ihrer Familienplanung in den unterschiedlichsten Situationen (kinderlos mit aktuellem Kinderwunsch, mit abgeschlossener Familienplanung vor bzw. nach Erstmanifestation der MG, aktuelle gewollte bzw. ungewollte Schwangerschaft). Die Antworten wurden kategorisiert und dienten zusätzlich zur intensiven Literaturrecherche und zur Erfahrung der IMZ-Ärzte zur Generierung der Items. Der Fragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden Themen: demographische Daten, krankheitsbezogene Daten, Wissen über MG, Angaben zu

Schwangerschaften, Angaben zur Familienplanung, Angaben zur Entscheidungsfindung und zu Beratung. Der finale Fragebogen wurde allen MG-Patientinnen der DMG (N=1.616) zugesandt mit der Bitte, diesen anonym mit Hilfe eines beigefügten rückfrankierten Umschlages zurückzusenden. Zusätzlich wurden 21 Fragebögen an MG-Patientinnen des Integrierten Myasthenie Zentrums (IMZ) der Klinik für Neurologie an der Charité ausgehändigt, ebenfalls mit der Bitte, den Fragebogen anonym mit Hilfe eines beigefügten rückfrankierten Umschlages zurückzusenden. Die Fragebögen (siehe Kapitel 4.1) wurden im Sommer 2013 verschickt bzw. ausgehändigt.

Um zu untersuchen, wie sich verschiedene Aspekte auf die Entscheidungsfindung und Beratung auswirken, wurden die Patientinnen in drei Gruppen aufgeteilt: Patientinnen, die geantwortet hatten, dass die MG keinen Einfluss auf ihre Familienplanung hatte; Patientinnen, die auf Grund der MG den Zeitpunkt ihrer Familiengründung geändert hatten (verschoben oder vorgezogen); Patientinnen, die auf Grund der MG auf Kinder verzichtet hatten. Es wurde der Einfluss von folgenden Variablen auf die persönliche Entscheidung untersucht: Wissen, Alter, Ausbildungsgrad, persönliche Erfahrung mit Schwangerschaft(en) unter MG, Subtyp der MG, Dauer der Erkrankung und persönliche Erfahrung mit intensiv-medizinischer Behandlung der MG. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die IMZ- von den DMG-Patientinnen hinsichtlich ihres Wissens, ihrer Entscheidung und ihren persönlichen Entscheidungsgründen unterscheiden.

Studie 2 – Befragung von Neurologen zum Thema MG und Familienplanung

Gemeinsam mit und basierend auf der Erfahrung der Ärzte im IMZ an der Charité wurde ein Fragebogen entwickelt, der demografische Daten sowie Angaben zur Erfahrung mit Myasthenia gravis von Ärzten erfasst. Der Bogen beinhaltete weiterhin 15 Vignetten, die typische Konstellationen aus dem klinischen Alltag darstellen. Diese bildeten die Themen Kinderwunsch (Thema A), Schwangerschaft (Thema B), Entbindung (Thema C) und Fruchtbarkeit (Thema D) ab. Die Ärzte wurden gefragt, welchen Rat sie der jeweiligen Patientin geben würden (Themen A-C). Beim Thema Fruchtbarkeit (D) sollten die Ärzte angeben, welche Medikamente sie als unbedenklich in Bezug auf die Fruchtbarkeit erachten. Der Fragebogen wurde vor Versand durch 7 Ärzte des IMZ auf Verständlichkeit getestet. Er ist in Kapitel 4.2 zu finden.

Der Fragebogen wurde allen niedergelassenen Neurologen, die zum Zeitpunkt der Erhebung bei der Berliner Kassenärztlichen Vereinigung registriert waren, zugeschickt. Des Weiteren wurden alle 9 zu diesem Zeitpunkt existierenden IMZs in Deutschland mit

jeweils 3 Bögen angeschrieben mit der Bitte, diese unter ihren IMZ-Ärzten zu verteilen. Die Befragung wurde anonymisiert durchgeführt. Die Fragebögen wurden zwischen September und November 2013 verschickt.

Studie 3 – Befragung von Neurologen/Nervenärzten zum Thema Schwangerschaft und MS

Mit Hilfe einer umfassenden Literaturrecherche wurde ein Fragebogen entwickelt, der 16 *Multiple-choice* Fragen zu schwangerschaftsassozierten Themen bei der MS beinhaltet. Die Fragen wurden aus den am häufigsten von Patientinnen in der Hochschulambulanz für neuroimmunologische Erkrankungen an der Charité adressierten sowie anhand der in der Fachliteratur aktuell diskutierten Themen ausgewählt. Die Fragen bezogen sich auf die folgenden Themen: Familienplanung vor der Empfängnis, Schwangerschaft und Entbindung, postpartale Phase. Der Fragebogen (siehe Kapitel 4.3) wurde allen niedergelassenen Neurologen/Nervenärzten, die zum Zeitpunkt der Erhebung bei der Kassenärztlichen Vereinigung registriert waren, zugeschickt. Die Erhebung fand anonym statt.

1.5 Ergebnisse

Studie 1 – Befragung von MG-Patientinnen zum Thema Familienplanung

Von der befragten DMG-Population wurden 781 (48,3%) und von der befragten Berliner IMZ-Population 20 (95,2%) ausgefüllte Fragebogen zurückgeschickt. Bei einer insgesamt als hoch zu bewertenden Rücklaufquote von 801 weiblichen MG-Patienten (50,9%) wurden jedoch nicht alle Fragen innerhalb des Fragebogens von allen Teilnehmerinnen beantwortet. Die demografischen Daten der Teilnehmerinnen kann der entsprechenden Publikation (dort: Tabelle 1) entnommen werden.

Insgesamt war das Wissen der Frauen über den Einfluss der MG auf Schwangerschaften und *vice versa* gering. Die Anzahl der „Weiß-nicht“-Antworten betrug zwischen 24,7 und 54,2% in einzelnen Items und es gab zwischen 17,2 und 35,5% fehlende Angaben in allen 12 Wissensfragen. Nur 0,6% aller Patientinnen haben alle Fragen korrekt beantwortet. Der Median des Wissens lag bei 3 korrekten Antworten (Range 0-12; IQR 0.5). Bivariate Analysen konnten zeigen, dass der allgemeine Wissensstand positiv mit einem höheren Schul- ($p < 0.001$) und Ausbildungsniveau ($p < 0.001$) assoziiert war und negativ mit dem Alter der Patientin ($p < 0.001$). Patientinnen

mit persönlicher Erfahrung einer Schwangerschaft unter MG hatten einen höheren Wissensstand ($p < 0.001$).

Auf die Frage, ob die MG einen Einfluss auf die persönliche Familienplanung hat oder gehabt hat, haben 53,6% der Patientinnen geantwortet, dass die Erkrankung keinen Einfluss gehabt habe, da ihre Familienplanung bereits vor Erstmanifestation der MG abgeschlossen gewesen sei. Von den Patientinnen, die ihre Familienplanung nicht vor Erstmanifestation der MG abgeschlossen hatten, antworteten 20,2%, dass die MG keinen Einfluss gehabt habe oder habe, wohingegen 79,2% einen Einfluss bestätigten. Von dieser letzteren Gruppe haben über die Hälfte angegeben, auf (weitere) Kinder auf Grund der MG verzichtet zu haben oder zu verzichten. Die Sorgen, die am häufigsten benannt wurden, waren Sorgen um den möglichen Einfluss der MG-Medikation auf das Ungeborene (87,1%), die Sorge, nicht genug Kraft für ein Leben mit Kind zu haben (70,5%) und die Sorge vor einer Verschlechterung der MG während der Schwangerschaft (70,3%).

Den größten Einfluss bei der Entscheidungsfindung hatten laut Aussagen der Befragten der Partner, der die MG behandelnde Arzt/Neurologe und der behandelnde Gynäkologe. Danach befragt, welche Hilfen bei der Entscheidungsfindung für sie am wichtigsten seien, antworteten die befragten Patientinnen zu 76,7% ein Patientenratgeber, zu 74,0% der Austausch mit anderen betroffenen Patientinnen und zu 72,0% Veranstaltungen von Experten zum Thema sowie eine direkte Ansprache durch den behandelnden Arzt (71,4%). 84,8% der Patientinnen gaben an, dass ihre Entscheidung, Kinder zu bekommen, einfacher gewesen wäre oder einfacher wäre, wenn das Risiko für das Kind besser vorhersagbar (gewesen) wäre. In 80,6% der Fälle wäre dies der Fall, wenn der allgemeine Verlauf der Myasthenie besser vorhersagbar (gewesen) wäre und in 79,9%, wenn der Verlauf der Myasthenie in der Schwangerschaft besser vorhersagbar (gewesen) wäre.

81,6% der Patientinnen waren der Meinung, dass der die MG behandelnde Arzt alle seine Patientinnen im gebärfähigen Alter fragen sollte, ob ein Kinderwunsch besteht. Nur 3,1% der Frauen waren der Auffassung, dass er sich nicht einmischen solle, da dies Aufgabe der Frauenärzte sei.

Bivariate Analysen konnten zeigen, dass höheres Alter ($P < 0.001$), geringeres Wissen ($P = 0.026$), längere Erkrankungsdauer ($P = 0.002$) und persönliche Erfahrung einer intensiv-medizinischen Behandlung der MG ($P < 0.001$) mit der Entscheidung, auf Kinder zu verzichten, assoziiert waren, wohingegen die persönliche Erfahrung einer

Schwangerschaft unter MG sowie der selbst erfahrene Einfluss einer Schwangerschaft auf die MG, der Subtyp der MG und das Schul- und Ausbildungsniveau nicht assoziiert waren. In einer multiplen Regressionsanalyse waren nur noch höheres Alter (OR 1.86, 95%CI: 1.42-2.45) und die persönliche Erfahrung einer intensiv-medizinischen Behandlung der MG (OR 2.67, 95%CI: 1.40-5.09) unabhängig voneinander mit der Entscheidung auf Kinder zu verzichten assoziiert.

Über 60% aller Patientinnen würden andere Patientinnen dazu ermutigen, Kinder zu bekommen. In bivariaten Analysen waren höheres Alter ($P < 0.001$), niedrigeres Schulbildungsniveau ($P = 0.001$), geringeres Wissen ($P < 0.001$), keine eigene Erfahrung einer Schwangerschaft unter MG ($P < 0.001$) und die eigene Erfahrung einer Verschlechterung der MG während der Schwangerschaft ($P = 0.027$) damit assoziiert, anderen betroffenen Frauen zu einem Verzicht auf Kinder zu raten. In einer multiplen Regressionsanalyse waren geringeres Wissen (OR 0.85, 95%CI: 0.75-0.96) und Mangel an eigener Erfahrung einer Schwangerschaft unter MG (OR 0.32, 95%CI: 0.14-0.76) signifikant damit assoziiert, anderen betroffenen Frauen von Kindern abzuraten.

Studie 2 – Befragung von Neurologen zum Thema MG und Familienplanung

Von den niedergelassenen Ärzten wurden 10% (N=13) und von den IMZ-Ärzten 67% (N=18) der Fragebögen ausgefüllt zurückgeschickt. Die demografischen Daten der Teilnehmer können der entsprechenden Publikation (dort: Tabelle 1) entnommen werden.

Über die Themen Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung hinweg wurden die 14 Vignetten mit richtigen (54%), vertretbaren (18%), unnötig vorsichtigen (1%) und falschen (3%) Empfehlungen beantwortet. Bei etwa einem Viertel (24%) aller Vignetten antworteten die Teilnehmer, dass sie die Fälle nicht beurteilen könnten und Patientinnen in einem entsprechenden Fall an einen Kollegen verweisen würden. IMZ-Ärzte und niedergelassene Neurologen unterschieden sich deutlich in ihrem Antwortverhalten ($p < 0.001$). Insgesamt gaben IMZ-Ärzte häufiger richtige Antworten als niedergelassene Neurologen (68% vs. 36%), während bei beiden Gruppen die Angabe falscher Antworten etwa gleich war (je 3%). Die IMZ-Ärzte gaben weiterhin seltener als ihre niedergelassenen Kollegen an, dass sie die entsprechende Patientin an einen Kollegen verweisen würden (10% vs. 43%, $p = 0.001$). Die Erfahrung eines Arztes - gemessen an der geschätzten Anzahl der behandelten MG-Patientinnen mit

Kinderwunsch pro Jahr - hatte einen positiven Einfluss auf die Beratungsgüte ($p=0.034$, nach Adjustierung für die Gruppenzugehörigkeit des Arztes).

Die Analyse der einzelnen Themenbereiche ergab, dass die Beratung der IMZ-Ärzte zum Thema Entbindung signifikant besser war als die der niedergelassenen Neurologen ($p=0.002$). Dies bedeutet, dass die IMZ-Ärzte hier signifikant häufiger richtige und seltener unnötige oder falsche Empfehlungen abgaben. Dies war auch beim Thema Kinderwunsch im Trend zu sehen ($p=0.058$), jedoch nicht beim Thema Schwangerschaft ($p=0.563$). Bei der Häufigkeit der Verweise unterschieden sich die beiden Ärzteguppen in allen drei Themenbereichen: IMZ-Ärzte würden bei allen Themenbereichen signifikant seltener verweisen als niedergelassene Ärzte (siehe Tabelle 6 in der Publikation).

Der Vergleich der Ergebnisse der drei Themenbereiche untereinander zeigte, dass die Antworten der Vignetten zum Thema Entbindung von allen Ärzten häufiger richtig (82%) beantwortet wurden als die Vignetten zum Thema Schwangerschaft (52%) und Kinderwunsch (34%), wobei zu beachten ist, dass beim Thema Entbindung das Frageformat anders war als in den anderen Bereichen (Mehrfachantworten versus Einfachantworten). Beim Thema Schwangerschaft würde mit 30% am häufigsten verwiesen werden, gefolgt von dem Thema Kinderwunsch (25%) und dem Thema Entbindung (16%). Die Anzahl der falschen Antworten, die potentiell zu Schäden von Mutter oder Kind führen könnten, war bei den Vignetten zu Kinderwunsch und Entbindung mit jeweils 2% gleich niedrig und mit 5% am höchsten beim Thema Schwangerschaft. Die Gesamtheit aller Antworten sind in Abbildung 1 der Publikation zusammengefasst.

In den Fällen, in denen ein niedergelassener Neurologe angab, einen klinischen Fall nicht beurteilen zu können und daher die Patientin zu verweisen, würde zum Thema Kinderwunsch zu 100% an spezialisierte Zentren verwiesen werden. Beim Thema Schwangerschaft würden neben den spezialisierten Zentren bis zu 20% der Befragten an einen Gynäkologen verweisen. Im Themenbereich Entbindung stieg dieser Anteil auf bis zu 50%. Ein Verweis an einen anderen neurologischen Kollegen wurde in keinem der Fälle angegeben.

Bei der Frage nach der Beibehaltung der in der Vignette jeweils angegebenen Medikation bzw. Umstellung auf ein anderes Medikament wurden beim Thema Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft Pyridostigmin (29% (45 von 153 Nennungen) bzw. 47% (130 von 276 Nennungen)) und Steroide (32% (49 von 153 Nennungen) bzw.

33% (90 von 276 Nennungen)) am häufigsten benannt. An dritter Stelle wurde mit 20% beim Thema Kinderwunsch und mit 11% beim Thema Schwangerschaft Azathioprin benannt. Für folgende Medikamente wurde in den Bereichen Kinderwunsch und Schwangerschaft am seltensten eine Fortführung einer bestehenden Medikation bzw. Neueinstellung empfohlen: Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Rituximab und Ciclosporin A. Die Prozentzahlen lagen alle unter 3%.

Bei den beiden Vignetten zum Thema Entbindung, bei denen die Empfehlung eines Kaiserschnitts medizinisch zwar vertretbar, jedoch nicht nötig wäre (C2 bzw. C3, siehe Tabelle 3 in der Publikation), haben 3 (23%) bzw. 2 (15%) Niedergelassene und 10 (56%) bzw. 5 (28%) IMZ-Ärzte diese Empfehlung angekreuzt. Bei den beiden Vignetten, bei denen die Empfehlung eines Kaiserschnitts medizinisch nicht indiziert ist (C1 bzw. C4, siehe Tabelle 3 in der Publikation), hätte einer bzw. keiner der niedergelassenen Ärzte der Patientin einen Kaiserschnitt empfohlen.

Bei der Vignette zum Thema Fruchtbarkeit sollten die Ärzte diejenigen medikamentösen Therapieoptionen angeben, die sie auf Basis des aktuellen Kenntnisstandes als unbedenklich einstufen und die sie der in der Vignette beschriebenen Patientin im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung empfehlen würden. Alle angebotenen Medikamente gelten als unbedenklich hinsichtlich ihres Einflusses auf die Fruchtbarkeit. Dennoch hat kein Teilnehmer alle Medikamente angekreuzt. Die IMZ-Ärzte kreuzten signifikant mehr Medikamente als unbedenklich an als die niedergelassenen Kollegen ($p=0.001$). Als unbedenklich wurden von allen Ärzten am häufigsten die Medikamente Pyridostigmin (77%), intravenöse Immunglobuline (74%) und Steroide (71%) benannt. Mycophenolat Mofetil und Methotrexat wurden von allen Ärzten am seltensten benannt (7% bzw. 3%). Die Unterschiede in der Häufigkeit der Benennung bestimmter Medikamente zwischen den Arztgruppen sind in der Publikation in Abbildung 2 dargestellt.

Studie 3 – Befragung von Neurologen/Nervenärzten zum Thema Schwangerschaft und MS

Von den 248 angeschriebenen Neurologen/Nervenärzten haben 56 einen ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt (23% Rücklaufquote). Die demografischen Daten der Teilnehmer können der entsprechenden Publikation (siehe dort Tabelle 1) entnommen werden. Lediglich 54% aller Fragen wurden korrekt beantwortet. Ärzte, die angaben, Patientinnen mit MS zu einem gewissen Maße oder intensiv in Fragen zur

Familienplanung zu beraten, beantworten die Fragen in 59% der Fälle korrekt. Die Frage nach der Häufigkeit sexueller Dysfunktion wurde am häufigsten falsch beantwortet (50% falsche Antworten). Am meisten Wissen bestand hinsichtlich der Anzahl der Schübe während der Schwangerschaft: 84% der Teilnehmer antworteten korrekt, dass die Anzahl der Schübe in der Schwangerschaft abnimmt. Weiterhin wussten 75% der Ärzte, dass die Rate von schwangerschaftsbezogenen Komplikationen bei MS-Patientinnen nicht höher ist als bei gesunden Frauen.

Mit Bezug zu Alter, Geschlecht und Art des Facharztes (Neurologe vs. Nervenarzt) ergaben sich keine Unterschiede in der Anzahl der korrekten oder „Weiß-nicht“-Antworten. Die Dauer der fachärztlichen sowie der niedergelassenen Tätigkeit hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Anzahl der korrekten oder „Weiß-nicht“-Antworten. Die Anzahl der korrekten Antworten auf alle Fragen ($P=0.001$) und auf die Fragen zum Thema Familienplanung vor der Empfängnis (Thema 1) ($P<0.001$) war signifikant assoziiert mit der Anzahl der behandelten MS-Patientinnen. Weiterhin sank die Anzahl der „Weiß-nicht“-Antworten bei allen Fragen ($P=0.001$) sowie in allen 3 Themengebieten (Thema 1: $P<0.001$; Thema 2 Schwangerschaft und Entbindung: $P=0.001$; Thema 3 Postpartale Phase: $P=0.01$) mit zunehmender Zahl behandelter MS-Patienten. Auch das Ausmaß der Beratung von MS-Patientinnen wirkte sich signifikant auf das Antwortverhalten aus (sowohl auf die Anzahl der korrekten Antworten auf alle Fragen und in den drei Themengebieten, als auch auf die Anzahl der „Weiß-nicht“-Antworten auf alle Fragen und in den drei Themengebieten). Gefragt nach der Relevanz von schwangerschaftsassozierten Fragen zur MS in der eigenen Praxis zeigten diejenigen Ärzte, die dem Thema eine hohe Relevanz in der eigenen Praxis zusprachen, signifikant häufiger korrekte Antworten bei allen Fragen ($P=0.002$) und in den Themengebieten Familienplanung ($P=0.002$) sowie Schwangerschaft und Entbindung ($P=0.006$) als die Kollegen, die dem Thema eine geringere Relevanz zusprachen. Die Angabe einer geringen Relevanz dieses Themas war assoziiert mit häufigeren „Weiß-nicht“-Antworten auf alle Fragen und in den drei Themengebieten.

1.6 Diskussion

Studie 1 – Befragung von MG-Patientinnen zum Thema Familienplanung

Die Hauptergebnisse sind: 1) Das Wissen der Patientinnen über schwangerschaftsbezogene Themen bei der MG war gering. 2) An einer MG zu leiden,

beeinflusst die Familienplanung; mehr als die Hälfte der Patientinnen haben auf (weitere) Kinder verzichtet oder verzichten deshalb auf (weitere) Kinder. 3) Als Hauptsorge bei der Entscheidungsfindung wurde der mögliche Einfluss der MG-Medikation auf das Neugeborene benannt. 4) Der Partner, der die MG behandelnde Arzt/Neurologe und der behandelnde Gynäkologe waren die wichtigsten Personen bei der Entscheidungsfindung. 5) Die am häufigsten genannten Aspekte, die bei der Entscheidungsfindung helfen würden, wären eine bessere Vorhersagbarkeit des allgemeinen Krankheitsverlaufs sowie des Krankheitsverlaufs unter der Schwangerschaft und eine bessere Risikobeurteilung für das Kind. 6) Höheres Alter und die eigene Erfahrung einer intensiv-medizinischen Behandlung der MG (als möglicher Marker für den Schweregrad der Erkrankung und als Faktor, der die Krankheitswahrnehmung der Patientin möglicherweise beeinflusst) waren unabhängig voneinander mit der Entscheidung, auf Kinder zu verzichten, assoziiert. 7) Insgesamt würden über 60% der Befragten anderen Patientinnen zu Kindern zuraten. 8) Geringeres Wissen und der Mangel an eigener Erfahrung einer Schwangerschaft unter MG waren unabhängig voneinander mit der Wahrscheinlichkeit, anderen betroffenen Frauen von Kindern abzuraten, assoziiert.

Der klinische Verlauf der MG während einer Schwangerschaft ist weder vorhersagbar noch ist er prädiktiv in Bezug auf die Krankheitsaktivität [5]. Die MG selber hat jedoch keinen Einfluss auf die Schwangerschaft [5]. Für gewöhnlich kann die MG mit effektiven und relativ sicheren Therapien, die weder das Neugeborene noch das Stillen gefährden, auch während der Schwangerschaft gut behandelt werden [6]. Patientinnen, die unter MG leiden, müssen daher nicht auf Kinder verzichten. Eine Schwangerschaft unter MG sollte jedoch sorgfältig geplant und mit einem Neurologen und einem Gynäkologen besprochen und durch diese intensiv betreut werden. Dies betrifft vor allem Fragen der Medikation, der Entbindung und des Stillens.

Bei einer Vielzahl von vorhandenen Informationsquellen werden diese nicht immer als hilfreich im Entscheidungsprozess bewertet. Vielmehr spielt der behandelnde Arzt eine entscheidende Rolle und sollte daher aktiv und individuell das Thema Familienplanung und Kinderwunsch ansprechen. Weiterhin sollte der Austausch von Betroffenen unterstützt werden. Auch seriöse Ratgeber werden von den Patientinnen als Entscheidungshelfer benannt. Interessanterweise würden – obwohl über die Hälfte der Befragten selbst auf Grund der MG auf (weitere) Kinder verzichtet haben oder verzichten – über 60% dieser Befragten anderen Betroffenen dazu raten, Kinder zu

bekommen. Möglicherweise würde eine gezieltere Beratung von betroffenen Patientinnen mit Kinderwunsch durch den Arzt und damit einhergehend eine größere Aufklärung der Patientinnen zu einer geringen Zahl an Patientinnen führen, die auf Grund der MG auf Kinder verzichten.

Studie 2 – Befragung von Neurologen zum Thema MG und Familienplanung

Kernergebnisse dieser Arbeit sind: 1) Insgesamt gesehen war die Beratungskompetenz durch Neurologen in spezialisierten Zentren höher als in der Niederlassung. 2) Die Beratungskompetenz hing von der indikationsspezifischen Erfahrung des Arztes ab. 3) Die Quote falscher Empfehlungen war in beiden Arztgruppen sehr niedrig und die der richtigen bzw. vertretbaren Empfehlungen sehr hoch. 4) Die niedergelassenen Neurologen würden entsprechende Fälle häufiger an Kollegen verweisen. 5) Im Vergleich zwischen den Themen gab es beim Thema Entbindung die meisten richtigen Antworten, gefolgt von Schwangerschaft und Kinderwunsch, wobei bei Kinderwunsch am häufigsten vertretbare Empfehlungen gegeben wurden. 6) Diejenigen Medikamente, die hinsichtlich Fruchtbarkeit am häufigsten als unbedenklich eingeschätzt wurden, waren Pyridostigmin, intravenöse Immunglobuline und Steroide. Pyridostigmin und Steroide wurden auch am häufigsten bezüglich einer Beibehaltung oder Umstellung der Medikation (im Falle eines Kinderwunsches oder einer Schwangerschaft) benannt.

Die Empfehlung eines Kaiserschnittes in den Fällen, in denen er medizinisch zwar vertretbar, jedoch nicht notwendig wäre, basiert möglicherweise auf der Annahme, dass für diese Patientinnen auf Grund der MG-bedingten Muskelschwäche eine natürliche Geburt zu anstrengend bzw. wahrscheinlich nicht erfolgreich wäre. Aus heutiger Sicht stellt die stabil eingestellte MG jedoch keine Indikation für einen Kaiserschnitt dar [6].

Bei der Frage nach der Unbedenklichkeit von typischen bei der MG eingesetzten Medikamenten hinsichtlich Fruchtbarkeit wurden Medikamente mit bekanntem Teratogenitätspotenzial am häufigsten genannt. Das spricht dafür, dass hier seitens der Kollegen von einem erhöhten Teratogenitätsrisiko eines Medikamentes auch auf negative Effekte bezüglich Fruchtbarkeit geschlossen wird.

Das entscheidende Ziel bei der ärztlichen Beratung zur Familienplanung ist, dass die betroffenen Frauen mit dem geringsten Risiko für Mutter und Kind eine Schwangerschaft beginnen können, über bedenkliche und unbedenkliche Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit vollständig aufgeklärt sind, sowie über die empfohlenen Entbindungsmethoden informiert werden und damit in die Lage versetzt

werden, informierte Entscheidungen zu fällen. Vor dem Hintergrund, dass von MG-Patientinnen der behandelnde Arzt bzw. Neurologe neben dem behandelnden Gynäkologen und dem Partner als die wichtigsten Personen bei der Entscheidungsfindung genannt werden [7], kommt dem Beratungsverhalten des Arztes eine große Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere, da mehr als die Hälfte der in unserer Studie befragten Patientinnen auf Grund der MG auf (weitere) Kinder verzichtet haben bzw. bereit sind, zu verzichten [7]. Die überwiegende Anzahl an MG-Patientinnen wünscht sich hinsichtlich der Beratung zum Thema Familienplanung eine aktive Herangehensweise durch ihren behandelnden Arzt [7]. Eine aktive Ansprache ist auch vor dem Hintergrund ungeplanter Schwangerschaften entscheidend. Bei jeder Patientin im gebärfähigen Alter sollte daher der Arzt Möglichkeit und Wunsch einer Schwangerschaft im Rahmen der MG-Behandlung aktiv ansprechen [6]. Die Beratung scheint nicht nur einen Einfluss auf die Entscheidungen der Patientinnen hinsichtlich Familienplanung zu haben, sondern scheint sich auch positiv auf den Ausgang von Schwangerschaften auszuwirken [8]. Viele MG-Patientinnen fühlen sich jedoch nicht ausreichend beraten [7]. Möglicherweise hängt die Zurückhaltung bei der Beratung zur Familienplanung auch mit einem Mangel an Wissen auf Seiten der Ärzte zusammen [8]. In der hier vorgestellten Befragung haben 43% der niedergelassenen Neurologen keine Empfehlung zu den Vignetten abgegeben. Die hohe Verweis-Rate könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich die Ärzte ihrer Wissenslücken bewusst sind. Das Bewusstsein des Arztes über seine Wissenslücken verhindert möglicherweise eine falsche Beratung, die weiterhin auch haftungsrelevante Folgen für den Arzt haben kann. Fühlen sich Patientinnen von ihren Ärzten nicht ausreichend beraten, ist zu erwarten, dass sie andere Informationsquellen wie z.B. das Internet aufsuchen, die möglicherweise weniger verlässlich sind [8]. Eine fehler- oder lückenhafte Beratung von MG-Patientinnen zum Thema Familienplanung kann erhebliche Folgen haben bis hin zum unnötigen Verzicht auf Kinder, unnötige Schwangerschaftsabbrüche, aber auch medikamentenbedingte Missbildungen beim Kind [9].

Auch wenn Schwangerschaft, Geburt und Stillen bei Patientinnen mit MG mit einigen Besonderheiten verbunden sind, stellen sie unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen in der Regel kein nennenswert erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalpopulation dar [5]. Eine Schwangerschaft bei MG-Patientinnen sollte jedoch idealerweise nach Absprache mit dem behandelnden Neurologen erfolgen. Ärzte in spezialisierten Zentren sowie niedergelassene Ärzte mit viel Erfahrung in der jeweiligen

Indikation weisen dabei eine höhere Beratungsexpertise auf als Kollegen mit weniger Erfahrung [9]. Eine interdisziplinäre Beratung, die auch Gynäkologen einbindet, kann zu einer Verbesserung des Schwangerschaftsausgangs führen [10]. Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wird zu einer interdisziplinären Beratung der Betroffenen im Vorfeld und während einer Schwangerschaft, der Entbindung und in der neonatalen Phase geraten, um die Qualität der Patientenversorgung zu erhöhen [11].

Studie 3 – Befragung von Neurologen/Nervenärzten zum Thema Schwangerschaft und MS

Kernergebnisse dieser Arbeit sind: 1) Lediglich 54% aller Fragen wurden korrekt beantwortet. 2) Das Wissen der Neurologen/Nervenärzte (gemessen anhand der Anzahl korrekter Antworten sowie der Anzahl von „Weiß-nicht“ Antworten) war mit der Anzahl der behandelten MS-Patienten assoziiert. 3) Das Ausmaß der Beratung von Patientinnen und die Anzahl korrekter Antworten korrelierten signifikant miteinander. 4) Ärzte, die das Thema MS und Schwangerschaft in ihrer Praxis für relevant hielten, zeigten häufiger korrekte Antworten in Bezug auf alle Fragen und getrennt bei den Themen Familienplanung vor der Konzeption sowie Schwangerschaft und Entbindung. Nur 13% der Ärzte gaben an, überhaupt keine MS-Patientinnen hinsichtlich Familienplanung zu beraten, sondern diese an andere Ärzte zu verweisen. Das gezeigte Ausmaß von falschem und fehlendem Wissen ist umso bedenklicher, da dieses die Behandlung der Patientinnen beeinflussen könnte. Die Fragen, die am häufigsten mit „Weiß nicht“ beantwortet wurden, bezogen sich auf die assistierte Entbindung und künstliche Befruchtung. Dies lässt die Notwendigkeit einer engen Kooperation mit Gynäkologen erkennen. Die größten Wissenslücken zeigten sich beim Thema Familienplanung. Dies ist deshalb von hoher Relevanz, da falsche Beratung hier erhebliche Konsequenzen nach sich ziehen können, z.B. unnötiger Verzicht auf Kinder, Abtreibung oder Behinderungen des Kindes auf Grund unsicherer Medikation. Möglicherweise stellen die Ergebnisse dieser Untersuchung sogar eine Überschätzung der Expertise niedergelassenerer Neurologen dar, da man vermuten kann, dass das Weiterbildungsangebot in Berlin höher ist als in ländlichen Regionen und diejenigen, die an der Befragung teilgenommen haben, dem Thema ggf. mehr Relevanz beimessen. MS-Patientinnen können demnach nicht sicher davon ausgehen, korrekte Angaben bei der Beratung zu ihrer Familienplanung zu erhalten. Da das Niveau der Expertise mit der Anzahl der betreuten Patientinnen steigt, sind MS-Patientinnen möglicherweise besser

beraten, wenn sie spezialisierte Einrichtungen aufsuchen. Zur Einbindung eines Gynäkologen wird ebenfalls geraten.

Zusammenfassende Diskussion

Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Thema Familienplanung und Schwangerschaft von Frauen mit chronischen neuroimmunologischen Erkrankungen am Beispiel der MG und MS. Die MG ist zwar eine periphere neuromuskuläre und die MS eine zentralnervös bedingte neurologische Erkrankung, beide Erkrankungen verlaufen jedoch chronisch, gelten heute als nicht heilbar und betreffen häufig Frauen im gebärfähigen Alter. Dabei sind die Sorgen der Patientinnen ähnlich, z.B. die Sorgen um den möglichen Einfluss der Medikation auf das Ungeborene; die Sorge vor einer Verschlechterung der Erkrankung während der Schwangerschaft, der Entbindung oder postpartal; die Sorge, das Kind nicht ausreichend betreuen zu können; die Sorge, die Erkrankung an den Nachwuchs weiterzugeben [7,12].

In der Zeit der Entscheidungsfindung sind die Patientinnen von einer kompetenten Beratung abhängig. Viele Patientinnen fühlen sich jedoch hinsichtlich ihrer Fragen zur Familienplanung nicht ausreichend beraten. Das eigene Wissen zum Thema Familienplanung mit Bezug zu ihrer Erkrankung ist gering [7,13,14]. Auch bei Patientinnen mit anderen neurologischen ist das schwangerschaftsbezogene Wissen gering [8]. Viele Patientinnen werden ohne vorherige Beratung schwanger [15]. Das themenspezifische Wissen von Patientinnen erhöht sich durch die eigene Erfahrung einer Schwangerschaft nach Erkrankungsbeginn [7]. Es gibt zahlreiche Faktoren, die das aktive Suchen von Patientinnen nach Beratung in ihrer Familienplanung beeinflussen, wie z.B. soziokulturelle und demografische Faktoren und kognitive Faktoren [15]. Überlastungssituationen in den Kliniken (z.B. durch Zeitmangel), als wenig unterstützend empfundenes sowie wechselndes Personal und wahrgenommene soziale Vorurteile der Ärzte sind weitere Faktoren, die die aktive Ansprache durch die Patientinnen selbst erschweren [15].

Die vorgestellten Studien haben folgende methodische Limitationen: In der *ersten* Studie (Befragung von MG-Patientinnen zum Thema Familienplanung) war die Rate fehlender Werte (*Missings*) hoch, insbesondere bei den älteren Patientinnen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass einige Themen für die älteren Teilnehmerinnen der Befragung, deren Familienplanung bereits abgeschlossen war, nicht mehr von Relevanz waren. Da höheres Alter mit der Entscheidung, auf Grund der MG keine Kinder zu bekommen,

assoziiert war, stellen unsere Ergebnisse zur MG-bezogenen freiwilligen Kinderlosigkeit möglicherweise eine Überschätzung dar. Ein weiterer Grund für die hohe *Missing Rate* könnte in der Komplexität des Fragebogens liegen, der sich sowohl auf vergangene, aktuelle, als auch zukünftige Situationen bezog. Trotz der hohen Rücklaufquote kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da Patientinnen aus Selbsthilfe-Organisationen möglicherweise nicht repräsentativ sind für die allgemeine Population der MG-Patientinnen in Deutschland.

In der *zweiten* Studie (Befragung von Neurologen zum Thema MG und Familienplanung) war die Rücklaufquote bei den niedergelassenen Berliner Neurologen niedrig, was die statistische Power der Untersuchungen reduziert und die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Möglicherweise ist die niedrige Rücklaufquote Ausdruck dafür, dass für die Mehrheit der niedergelassenen Neurologen das Thema nicht relevant ist. Weiterhin kann man vermuten, dass diejenigen Ärzte, die an der Befragung teilgenommen haben, ein höheres Interesse am – und damit auch gegebenenfalls größeres Wissen über das – Thema haben und damit die beschriebene Beratungsexpertise möglicherweise zu positiv für die Allgemeinheit aller niedergelassenen Ärzte ausfällt. Es ist weiterhin möglich, dass die vereinfachte Darstellung der Vignetten zu einer Über- oder auch Unterschätzung der Beratungsqualität im Vergleich zur klinischen Versorgungsroutine führt. Auch kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass das Antwortverhalten im Rahmen einer Umfrage das tatsächliche Beratungsverhalten im Alltag widerspiegelt. Eine klare Unterscheidung von richtigen und vertretbaren Antworten auf den Einzelfall bezogen kann schwierig sein.

In der *dritten* Studie (Befragung von Neurologen/Nervenärzten zum Thema MS und Schwangerschaft) war die Rücklaufquote ebenfalls gering, sodass auch hier ein Non-Response-Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Es wurden nur Berliner Ärzte befragt, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Regionen oder Länder schwierig ist. Berlin als größte Stadt Deutschlands verfügt sicherlich über ein größeres Ausbildungsangebot als ländliche Regionen. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Rate an korrekten Antworten in anderen Regionen möglicherweise noch geringer ausgefallen wäre. Auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Ärzte, die in Kliniken tätig sind, bleibt unklar. Weiterhin kann auch hier nicht ausgeschlossen werden, dass die teilnehmenden Ärzte relevante Informationen nachgeschlagen haben, wodurch ihre Expertise gegebenenfalls überschätzt wurde.

Schlussfolgerungen: Der Einfluss des behandelnden Arztes auf die Entscheidung zur Familienplanung ist groß [7]. Fehlerhafte Empfehlungen können gravierende Folgen für Mutter und Kind haben – oder zu einem unnötigen Verzicht auf Kinder führen [7,9]. Eine aktive Ansprache des Arztes wird von den Patientinnen gewünscht [7]. Auch vor dem Hintergrund ungeplanter Schwangerschaften ist eine aktive Ansprache des Arztes von erheblicher Bedeutung. Patientinnen, die sich durch ihren Arzt nicht gut beraten fühlen, wenden sich möglicherweise anderen Informationsquellen wie z.B. dem Internet zu. Dabei ist die spezifische Beratungskompetenz eher in einer persönlichen und individualisierten Situation zu erwarten. Eine spezialisierte Beratung führt zu einem erhöhten Wissen der Betroffenen, zu einer Reduktion des Entscheidungskonflikts, einer Erhöhung der Selbstwirksamkeit sowie der Gewissheit einer Entscheidung [2].

Wir gehen davon aus, dass unsere Befunde auch auf andere chronische Erkrankungen, die im gebärfähigen Alter auftreten können, übertragen werden können. Insbesondere der Mangel an Wissen dieser Patientinnen zu Themen der Familienplanung im Kontext ihrer eigenen Erkrankung sowie ihre Einschätzung, nicht ausreichend beraten zu werden, sind wahrscheinlich keine Aspekte, die sich lediglich auf MG- und MS-Patientinnen beschränken. Der Wunsch von Patientinnen nach einer aktiven Herangehensweise des behandelnden Arztes bei der Beratung zur Familienplanung und die geringere Beratungskompetenz bei nicht-spezialisierten oder bei in der jeweiligen Indikation weniger erfahrenen Ärzten sind vermutlich auch auf andere vergleichbare Erkrankungen übertragbar.

Ärzte, die Patientinnen im gebärfähigen Alter mit chronischen Erkrankungen behandeln, sollten in ihrem Alltag eine Sensibilisierung bzw. ein Bewusstsein für diese Thematik haben bzw. entwickeln. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten routinemäßig, aktiv und vorurteilsfrei auf ihre Familienplanung angesprochen werden, um sie in die Lage zu versetzen, informierte Entscheidungen zu fällen. Im Falle mangelnder Erfahrung des Arztes in der jeweiligen Indikation ist eine enge Zusammenarbeit mit bzw. ein Verweis betroffener Patientinnen in spezialisierte Zentren empfehlenswert, da die Beratungssicherheit hier in der Regel am höchsten ist. Der Austausch mit anderen Patientinnen, z.B. im Rahmen von Selbsthilfegruppen, stellt eine gewünschte und sinnvolle Ergänzung zur ärztlichen Beratung dar [7,15].

1.7 Literaturverzeichnis

1. Block F. [Neurologic diseases and pregnancy]. *Der Nervenarzt* 1999;70:1062-1071.
2. Prunty MC, Sharpe L, Butow P et al. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient education and counseling* 2008;71:108-115.
3. Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81:850-857.
4. Klehmet J, Ohlraun S, Meisel A. Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Aktuelle Neurologie* 2014;41:447-453.
5. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. [Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy]. *Der Nervenarzt* 2010;81:956-962.
6. Norwood F, Dhanjal M, Hill M et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:538-543.
7. Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J et al. Impact of Myasthenia Gravis on family planning: How do women with Myasthenia Gravis decide and why? *Muscle Nerve* 2015;52:371-9.
8. McGrath A, Sharpe L, Lah S et al. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy & behavior: E&B* 2014; 31:246-255.
9. Borisow N, Paul F, Ohlraun S et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014;9:e99106.
10. Andreoli L, Bazzani C, Taraborelli M et al. Pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: the importance of counselling for old and new challenges. *Autoimmunity reviews* 2010;10:51-54.
11. Haider B, von Oertzen J. Neurological disorders. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2013;27:867-875.
12. Prunty M, Sharpe L, Butow P et al. The motherhood choice: themes arising in the decision-making process for women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14: 701-704.
13. Albrecht P, Fischer D, Moser A. Multiple sclerosis and pregnancy: what does the patient think? a questionnaire study. *BMC research notes* 2010;3:91.
14. Alwan S, Yee IM, Dybalski M et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013;19:351-358.
15. Spence M, Alderdice FA, Harper R et al. An exploration of knowledge and attitudes related to pre-pregnancy care in women with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010; 27:1385-1391.

2. Anteilserklärung

Stephanie Ohlraun hatte folgende Anteile an den Publikationen:

Publikation 1: Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J, Kohler S, Grittner U, Schneider A, Heuschmann PU, Meisel A. Impact of Myasthenia gravis on family planning: How do women with Myasthenia gravis decide and why? Muscle Nerve 2015;52:371-9.

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellung des Konzepts, Ethikantrages, Interviewleitfadens, Fragebogens
- Durchführung der Interviews
- Organisation und Durchführung des Versands der Fragebögen
- Datenerhebung und Datenmanagement
- Auswertung der Daten
- Verfassen und Revision des Manuskriptes

Publikation 2: Ohlraun S, Klehmet J, Grittner U, Hoffmann S, Heuschmann PU, Meisel A. Myasthenia gravis und Familienplanung: Wie beraten Neurologen ihre Patientinnen? Akt Neurol 2015;42:1-9.

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellung des Konzepts, Ethikantrages, Fragebogens
- Organisation und Durchführung des Versands der Fragebögen
- Datenerhebung und Datenmanagement
- Auswertung der Daten
- Verfassen und Revision des Manuskriptes

Publikation 3: Borisow N, Paul F, **Ohlraun S**, Pach D, Fischer F, Dörr J. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. PLoS One 2014;9:e99106.

Beitrag im Einzelnen:

- Miterstellung des Ethikantrages
- Mitentwicklung der Vignetten
- Organisation der Datenerhebung

- Mitarbeit beim Verfassen und Revision des Manuskriptes

Publikation 4: Klehmet J, **Ohlraun S**, Meisel A. Myasthenia gravis and Pregnancy. Akt Neurol 2014; 41:447-53.

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführung der Interviews
- Mitarbeit beim Verfassen und Revision des Manuskriptes

Diese Publikation wird in der Zusammenfassung nicht gesondert aufgeführt, da es sich um ein Review handelt.

Unterschrift der Doktorandin

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephanie Ohlraun, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „**Familienplanung von Frauen mit chronischen neuroimmunologischen Erkrankungen am Beispiel der Myasthenia gravis und Multiplen Sklerose**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der obenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Unterschrift der Doktorandin

4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen z.T. inkl. Zusatzmaterial

4.1 Impact of Myasthenia gravis on family planning: How do women with Myasthenia gravis decide and why?

Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J, Kohler S, Grittner U, Schneider A, Heuschmann PU, Meisel A. Muscle Nerve 2015;52:371-9.

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24556>



MYASTHENIA GRAVIS UND FAMILIENPLANUNG

Sehr geehrte Patientin,

Wir freuen uns, dass Sie uns mit Ihrer Teilnahme an der Umfrage zum Thema **Myasthenia gravis und Familienplanung** unterstützen.

Die Datenerhebung sowie -auswertung erfolgen **anonym**. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa 10-20 Minuten.

Im Folgenden finden Sie eine Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens:

- Bitte beantworten Sie alle auf Sie zutreffenden Fragen
- Bitte füllen Sie den Fragebogen mit schwarzem oder blauem Kugelschreiber deutlich aus
- Bitte beachten Sie, ob einfache oder mehrfache Antworten zulässig sind
- Linien geben Ihnen Platz für Freitext _____
- Bitte kreuzen sie die Kästchen gut erkennbar an [X]

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen in dem vorbereiteten Rückumschlag zurück – **bitte ohne Absender, damit die Umfrage anonym bleibt!**

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

--	--	--	--



A.8 Ihr Beschäftigungsgrad:	
Voll erwerbstätig	[]
Teilzeitbeschäftigt	[]
Gelegentlich oder unregelmäßig beschäftigt oder geringfügig erwerbstätig (Mini Job, Ein Euro Job)	[]
Arbeitslos oder Null-Kurzarbeit	[]
Hausfrau/ Hausmann	[]
Aus anderen Gründen nicht erwerbstätig Grund: _____	[]
Rentner, Pensionär oder im Vorruhestand Grund der Berentung: _____	[]
Alter	[]
Myasthenie	[]
andere Erkrankung	[]
A.9 Sind Sie DMG Mitglied?	
Ja, ich bin <u>aktuell</u> Mitglied. → Falls Sie den Fragebogen zweifach bekommen haben, bitten wir Sie, ihn nur <u>einmal</u> auszufüllen.	[]
Ja, ich war <u>früher</u> Mitglied.	[]
Nein, ich bin kein Mitglied.	[]
Keine Angaben	[]

Teil B – ANGABEN ZUR MYASTHENIE

B.1 Ist bei Ihnen eine Myasthenia gravis-Erkrankung bekannt?	
Ja → Bitte fahren Sie fort mit Frage B.2	[]
Nein → Ende des Fragebogens Wir bedanken uns vielmals für Ihre Teilnahme an der Umfrage!	[]
B.2 An welchem Subtyp der Myasthenie leiden Sie?	
Okulär (Augenmuskulatur betroffen)	[]
Generalisiert:	[]
mit Schwerpunkt der Schluck-/Atemmuskulatur	[]
mit Schwerpunkt der Extremitätenmuskulatur	[]
Weiß nicht	[]
B.3 Ist bei Ihnen eine andere Autoimmunerkrankung bekannt?	
Ja, welche: _____	[]
Nein	[]



B.4 In welchem Alter sind Sie an der Myasthenie erkrankt?	
Alter bei ersten Symptomen	<input type="text"/> <input type="text"/>
Weiß nicht	[]
B.5 In welchem Alter wurde bei Ihnen die Myasthenie diagnostiziert?	
Alter bei Diagnosestellung	<input type="text"/> <input type="text"/>
Weiß nicht	[]
B.6 Wo werden Sie bzgl. Ihrer Myasthenie überwiegend behandelt? (Mehrfachantworten möglich)	
Integriertes Myasthenie Zentrum IMZ*	[]
Poliklinik/Ambulanz einer Neurologischen Universitätsklinik	[]
Niedergelassener Neurologe/Nervenarzt	[]
Niedergelassener Internist/Hausarzt	[]
Sonstiges: <input type="text"/>	[]
Keine Angaben	[]
B.7 Wurde bei Ihnen eine Thymektomie durchgeführt?	
Ja, mit <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren	[]
Nein	[]
B.8 Wurden Sie jemals mit einer myasthenen Krise auf einer Intensivstation behandelt?	
Ja, erstmals mit <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren	[]
Nein	[]
B.9 Wie sehr sind Sie derzeit durch die Myasthenie eingeschränkt?	
Überhaupt nicht eingeschränkt	[]
Leicht eingeschränkt	[]
Mittelschwer eingeschränkt	[]
Stark eingeschränkt	[]

* IMZ: Charité Berlin, Uniklinik Essen, Uniklinik Hamburg-Eppendorf, Uniklinik Köln, Uniklinik Regensburg, Neurologikum Hamburg & Asklepios Klinik Hamburg Barmbek, Helios Hansekllinikum Stralsund, Ammerland-Klinik



B.10 Welche Medikation nehmen Sie derzeit wegen Ihrer Myasthenie ein? (Mehrfachantworten möglich)	
Pyridostigmin (z.B. Kalymin®/ Mestinon®) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Pyridostigmin retard (z.B. Kalymin retard® / Mestinon retard®) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Mycophenolat Mofetil (z.B. CellCept®) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Steroide (z.B. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Azathioprin (z.B. Imurek®, Azaimmun®, Azafalk®) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Methotrexat (z.B. Bendatrexat®, Lantarel®, Metex®) Wochendosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Ciclosporin A (z.B. Immunosporin®, Cicloral®, Sandimmun®) Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	[]
Rituximab (z.B. MabThera®) Infusionsdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg zuletzt am: <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	[]
Intravenöse Immunglobuline (z.B. Gammunex®, Kiovig®, Privigen®) Infusionsdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g zuletzt am: <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	[]
Sonstige: <input type="text"/> Tagesdosis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Einheit <input type="text"/>	[]



Teil C – WISSEN ZUR MYASTHENIE

C.1 Was vermuten Sie, wie wirkt sich die Myasthenie auf den Schwangerschaftsverlauf aus?			
	Stimmt	Stimmt nicht	Weiß nicht
Eine Myasthenie wirkt sich eher <u>günstig</u> auf den Schwangerschaftsverlauf aus.	[]	[]	[]
Eine Myasthenie wirkt sich eher <u>ungünstig</u> auf den Schwangerschaftsverlauf aus.	[]	[]	[]
Eine Myasthenie hat keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf.	[]	[]	[]
C.2 Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf die Myasthenie aus?			
	Stimmt	Stimmt nicht	Weiß nicht
Eine Schwangerschaft wirkt sich in der Regel eher <u>ungünstig</u> auf die Myasthenie aus.	[]	[]	[]
Eine Schwangerschaft wirkt sich in der Regel eher <u>günstig</u> auf die Myasthenie aus.	[]	[]	[]
Der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Myasthenie ist unterschiedlich und lässt sich nicht individuell vorhersehen.	[]	[]	[]
C.3 Welche der unten genannten Aussage/n vermuten Sie ist/sind richtig?			
	Stimmt	Stimmt nicht	Weiß nicht
Die Häufigkeit von Fehlgeburten und Frühgeburten ist bei Myasthenie-Patientinnen erhöht.	[]	[]	[]
Die Häufigkeit von niedrigem Geburtsgewicht ist bei Kindern von Myasthenie-Patientinnen erhöht.	[]	[]	[]
C.4 Welche der unten genannten Aussage/n vermuten Sie ist/sind richtig?			
	Stimmt	Stimmt nicht	Weiß nicht
Auf Grund der krankheitsbedingten Muskelschwäche wird Myasthenie-Patientinnen dringend von einer Spontangeburt abgeraten.	[]	[]	[]
Auf Grund eines möglicherweise im Geburtsverlauf notwendig werdenden Kaiserschnitts sollten Myasthenie-Patientinnen immer stationär entbinden.	[]	[]	[]
Bei bestehender Myasthenie muss auf eine Schmerztherapie (peridurale Anästhesie, PDA) im Geburtsverlauf verzichtet werden.	[]	[]	[]

--	--	--	--


C.5 Was vermuten Sie, wie wirken sich die ersten 3 Monate nach einer Entbindung auf die Myasthenie bei der Mutter aus?

Bitte nur ein Kreuz setzen!

Eher günstig	[]
Eher ungünstig	[]
Die ersten drei Monate nach einer Entbindung haben keine Auswirkung auf den Verlauf einer Myasthenie.	[]
Weiß nicht	[]

C.6 Was vermuten Sie, wie wirkt sich Stillen auf den Verlauf der Myasthenie bzw. auf das Neugeborene aus?

Bitte nur ein Kreuz setzen!

Eher günstig, es schützt vor myasthenen Krisen.	[]
Eher ungünstig, es kann eine Myasthenie beim Säugling hervorrufen.	[]
Stillen hat keine Auswirkung auf die Myasthenie.	[]
Weiß nicht	[]

Teil D – ANGABEN ZU SCHWANGERSCHAFTEN
D.1 Waren Sie jemals nach Beginn Ihrer Myasthenie-Erkrankung schwanger?

Nein → Bitte fahren Sie fort mit Frage E.1 []

Ja []

Anzahl Kinder: Alter bei den Geburten: 1. Geburt: 4. Geburt: 2. Geburt: 5. Geburt: 3. Geburt: 6. Geburt:

Sind Ihre Kinder gesund? [] Ja

[] Nein, nähere Angaben (optional): Anzahl Fehlgeburt: Anzahl Abtreibung: [] Abtreibung auf Grund der Myasthenie (Anzahl:)[] Abtreibung nicht auf Grund der Myasthenie (Anzahl:)

[] keine Angabe



D.2 Wie hat sich Ihre Myasthenie-Erkrankung im Rahmen der Schwangerschaft(en) und Entbindung(en) insgesamt verändert?	
Wurde insgesamt besser	[]
Wurde insgesamt schlechter	[]
Wurde weder besser noch schlechter	[]
Unterschiedlich	[]
Weiß nicht	[]

Teil E – ANGABEN ZUR FAMILIENPLANUNG

E.1 Beeinflusst die Tatsache, dass Sie an einer Myasthenie erkrankt sind, Ihre Familienplanung oder hat sie Sie in der Vergangenheit beeinflusst?	
Bitte nur ein Kreuz setzen!	
Nein, die Myasthenie beeinflusst/e meine Familienplanung überhaupt nicht, da meine Familienplanung vor meiner Erkrankung bereits abgeschlossen war. → Bitte fahren Sie fort mit Teil G.1	[]
Nein, die Myasthenie beeinflusst/e meine Familienplanung überhaupt nicht. → Bitte fahren Sie fort mit Teil G.1	[]
Ja teilweise, die Myasthenie spielt/e eine Rolle bei meiner Familienplanung.	[]
Ja, die Myasthenie spielt/e eine sehr große Rolle bei meiner Familienplanung.	[]
E.2 Inwiefern hat die Myasthenie Ihre Familienplanung beeinflusst bzw. beeinflusst sie Ihre Familienplanung?	
Bitte nur ein Kreuz setzen!	
Wir haben wegen der Myasthenie auf (weitere) Kinder verzichtet bzw. wir verzichten wegen der Myasthenie auf (weitere) Kinder.	[]
Ich möchte gerne (weitere) Kinder, aber mein Partner möchte auf Grund der Myasthenie keine (weiteren) Kinder.	[]
Wir sind auf Grund der Myasthenie noch unentschlossen, ob wir (weitere) Kinder möchten.	[]
Wir haben wegen der Myasthenie die Familiengründung zeitlich vorgezogen (z.B. aus Sorge, dass die Myasthenie mit der Zeit schlechter wird) bzw. werden sie vorziehen.	[]
Wir haben wegen der Myasthenie die Familiengründung zeitlich verschoben (z.B. um Medikamente abzusetzen oder umzustellen, eine Thymektomie oder Plasmapherese vornehmen zu lassen) bzw. werden sie verschieben.	[]
Sonstige: _____	[]



E.3 Was sind bzw. waren die Gründe für Ihre Entscheidung/Ihre Bedenken (siehe vorherige Frage)?		
	Ja	Nein
Sorge, dass die Myasthenie durch die Schwangerschaft schlechter wird	[]	[]
Hoffnung, dass die Myasthenie durch die Schwangerschaft besser wird	[]	[]
Sorge, nicht die nötige Kraft für die Entbindung zu haben	[]	[]
Sorge um den möglichen Einfluss meiner Medikamente auf das Ungeborene	[]	[]
Sorge, nicht die nötige Kraft für das Leben mit einem Kind zu haben	[]	[]
Hoffnung, dass ein Kind einem hilft, die Myasthenie-bedingte Schwäche zu überwinden	[]	[]
Sorge vor den Vorwürfen des Kindes, dass man möglicherweise nicht so viel Kraft hat wie andere Mütter	[]	[]
Sorge, dass das Kind sich verantwortlich fühlt für eine mögliche Krankheitsverschlechterung seit der Schwangerschaft/Entbindung	[]	[]
Sorge, dass das Kind auch eine Myasthenie bekommt	[]	[]
Sonstiges: _____	[]	[]

Teil F – ANGABEN ZUR ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

F.1 Welche Personen, Einrichtungen oder Informationsquellen sind oder waren im Entscheidungsprozess (pro/contra Kind) maßgeblich?		
	Ja	Nein
Ehemann/Partner	[]	[]
Freunde	[]	[]
Angehörige (Mutter, Geschwister...)	[]	[]
Die Myasthenie behandelnder Neurologe/Arzt	[]	[]
Der behandelnde Gynäkologe	[]	[]
Deutsche Myasthenie Gesellschaft	[]	[]
Familienberatungsstellen wie z.B. pro familia	[]	[]
Internet inkl. Foren	[]	[]
Anderer Myasthenie-Patientinnen in ähnlicher Situation	[]	[]
Sonstige: _____	[]	[]
Niemand bzw. keine	[]	[]


F.2 Was hätten Sie sich während des Entscheidungsprozesses als Entscheidungshilfen gewünscht *oder* was wünschen Sie sich aktuell?

	Ja	Nein
Mehr seriöse Information im Internet	[]	[]
Von Spezialisten durchgeführte Veranstaltungen speziell für Patientinnen zum Thema Familienplanung	[]	[]
Erfahrungsaustausch mit anderen Myasthenie-Patientinnen	[]	[]
Patientenratgeber	[]	[]
Direkte Ansprache/Frage durch den (die Myasthenie) behandelnden Neurologen/Arzt	[]	[]
Direkte Ansprache/Frage durch den behandelnden Gynäkologen	[]	[]
Sonstiges: _____	[]	[]
Nichts	[]	[]

--	--	--	--



F.3 Die Entscheidung, trotz der Myasthenie ein Kind zu bekommen (zu wollen), wäre mir leichter gefallen bzw. würde mir leichter fallen:		
	Ja	Nein
... wenn mein Neurologe/die Myasthenie behandelnder Arzt mich mehr ermutigt hätte <i>bzw.</i> ermutigen würde	[]	[]
... wenn mein Frauenarzt mich mehr ermutigt hätte <i>bzw.</i> ermutigen würde	[]	[]
... wenn mein Partner/Ehemann/nahe Angehörige mich mehr unterstützt hätte/n <i>bzw.</i> unterstützen würde/n	[]	[]
... wenn der Verlauf der Myasthenie in der Schwangerschaft besser vorhersagbar (gewesen) wäre (ich mehr Sicherheit über den Verlauf gehabt hätte <i>bzw.</i> haben würde)	[]	[]
... wenn der allgemeine Verlauf meiner Myasthenie besser vorhersagbar (gewesen) wäre	[]	[]
... wenn es eine Broschüre gegeben hätte, die mich umfassend über alle Fragen zum Thema Familienplanung aufgeklärt hätte <i>bzw.</i> aufklären würde	[]	[]
... wenn das Risiko für das Kind besser vorhersagbar (gewesen) wäre	[]	[]
... wenn ich mehr positive Informationen/Erfahrungen im Internet/in Foren gefunden hätte <i>bzw.</i> finden würde	[]	[]
... wenn ich mehr Informationen über Seminare, Veranstaltungen usw. gehabt hätte <i>bzw.</i> haben würde	[]	[]
... wenn ich sicher hätte gehen können <i>bzw.</i> sicher gehen könnte, dass ich spontan (d.h. ohne Kaiserschnitt) würde entbinden können	[]	[]
... wenn sicher (gewesen) wäre, dass ich (trotz möglicherweise notwendiger Medikation) stillen könnte	[]	[]
... wenn ich mich mit anderen Frauen über ihre Erfahrungen hätte austauschen können <i>bzw.</i> austauschen könnte	[]	[]
... wenn sichergestellt hätte werden können <i>bzw.</i> sichergestellt wäre, dass ein Neurologe in der Nähe des Kreissaals ist	[]	[]
... wenn mein Frauenarzt mich hinsichtlich der Myasthenie hätte beraten können <i>bzw.</i> beraten würde	[]	[]
... wenn ich noch nie eine myasthene Krise mit Atembeschwerden und stationärem Aufenthalt (mit/ohne Plasmapherese) gehabt hätte	[]	[]
... wenn ich schon vor der Myasthenie ein Kind gehabt hätte	[]	[]
... wenn sich die Ärzte nicht widersprochen hätten (Neurologen, Internisten, Frauenärzte etc.) <i>bzw.</i> nicht widersprechen würden	[]	[]
... wenn ich nicht Sorgen hätte haben müssen <i>bzw.</i> haben müsste, auf Grund des Schweregrads meiner Myasthenie nicht mehr arbeiten zu können und damit keine finanzielle Sicherheit mehr für die Familie zu haben	[]	[]
... wenn man mir gesagt hätte <i>bzw.</i> sagen würde, dass die durchschnittliche Fehlgeburtsrate nicht höher ist als bei gesunden Frauen	[]	[]
... wenn ich ein Umfeld (gehabt) hätte, was mir jegliche Unterstützung angeboten hätte <i>bzw.</i> anbietet	[]	[]
... wenn ich auf Grund des Schweregrads meiner Myasthenie die immunsuppressive Therapie (z.B. Azathioprin) hätte absetzen können <i>bzw.</i> könnte	[]	[]

--	--	--	--



F.4 Treffen diese Aussagen auf Sie zu?		
	Ja	Nein
Ich wollte <i>bzw.</i> würde wegen der Myasthenie nach der Entbindung länger mit dem Kind zu Hause bleiben wollen als ohne Myasthenie.	[]	[]
Ich habe <i>bzw.</i> hätte das Gefühl wegen der Myasthenie eine schlechte Mutter zu sein.	[]	[]
Ich habe <i>bzw.</i> ich hätte die Befürchtung, dass sich mein Umfeld nach der Entbindung nicht mehr um mich kümmern kann, sondern nur noch ums Kind.	[]	[]
Ich habe <i>bzw.</i> hätte ohne Myasthenie weniger finanzielle Sorgen und Ängste.	[]	[]
Ich würde auf (weitere) Kinder verzichten <i>bzw.</i> ich verzichte auf (weitere) Kinder wenn/weil mein Neurologe/die Myasthenie behandelnder Arzt mir davon abraten würde <i>bzw.</i> abgeraten hat.	[]	[]
Ich würde auf (weitere) Kinder verzichten <i>bzw.</i> ich verzichte auf (weitere) Kinder wenn/weil mein Frauenarzt mir davon abraten würde <i>bzw.</i> abgeraten hat.	[]	[]
Ich würde auf (weitere) Kinder verzichten <i>bzw.</i> ich verzichte auf (weitere) Kinder wenn/weil mein Partner/Ehemann/nahe Angehörige mir davon abraten würde/n <i>bzw.</i> abgeraten hat/haben.	[]	[]
Ich würde auf (weitere) Kinder verzichten <i>bzw.</i> ich verzichte auf (weitere) Kinder wenn/weil ich kein Umfeld hätte/habe, was mir jegliche Unterstützung angeboten hätte <i>bzw.</i> anbietet.	[]	[]
Sonstiges: <input type="text"/>	[]	[]

Teil G – ANGABEN ZUR BERATUNG

G.1 Wie sollte der/die behandelnde Arzt/Ärztin mit dem Thema Kinderwunsch und Familienplanung umgehen?			
	Ja	Nein	Weiß nicht
Er/sie sollte alle Patientinnen im gebärfähigen Alter fragen, ob ein Kinderwunsch besteht.	[]	[]	[]
Er/sie sollte das Thema nur in Zusammenhang mit der Aufklärung zur Medikation ansprechen.	[]	[]	[]
Er/sie sollte Patientinnen, die schwanger sind, engmaschigere Termine als sonst anbieten.	[]	[]	[]
Er/sie sollte sich gar nicht in das Thema einmischen. Das ist Aufgabe der Frauenärzte.	[]	[]	[]



G.2 Was würden Sie anderen betroffenen Frauen mit Kinderwunsch empfehlen?			
	Ja	Nein	Weiß nicht
Wenn der (die Myasthenie) behandelnde Neurologe/Arzt keine Bedenken hat, sollte keine Patientin auf Grund der Myasthenie auf Kinder verzichten.	[]	[]	[]
Nur wenn die Patientin ein stabiles und unterstützendes Umfeld hat, sollte sie in Betracht ziehen, ein Kind zu bekommen.	[]	[]	[]
Frauen mit Myasthenie sollten generell auf Kinder verzichten, da die Belastung durch die Myasthenie einem Kind nicht zuzumuten ist.	[]	[]	[]
Frauen mit Myasthenie sollten generell auf Kinder verzichten, da die Belastung durch die Myasthenie dem Partner nicht zuzumuten ist.	[]	[]	[]
G.3 Würden Sie Patientinnen mit Myasthenie ermutigen, Kinder zu bekommen?			
Bitte nur ein Kreuz setzen!			
Ja, auf jeden Fall			[]
Eher ja			[]
Eher nein			[]
Nein, auf keinen Fall			[]
Weiß nicht			[]
G.4 Wurde ein für Sie relevanter Aspekt bislang noch nicht erwähnt? Möchten Sie noch etwas ergänzen?			
Nein, ich möchte nichts ergänzen.			[]
Ja, ich möchte etwas ergänzen:			[]

VIELEN DANK FÜR IHRE UNTERSTÜTZUNG !

--	--	--	--

4.2 Myasthenia gravis und Familienplanung: Wie beraten Neurologen ihre Patientinnen?

Ohlraun S, Klehmet J, Grittner U, Hoffmann S, Heuschmann PU, Meisel A. Akt Neurol 2015;42:1-9.

Myasthenia gravis und Familienplanung: Wie beraten Neurologen ihre Patientinnen?

Myasthenia Gravis and Family Planning: How Do Neurologists Advise Their Patients?

Autoren

S. Ohlraun¹, J. Klehmet^{1,2}, U. Grittner^{3,4}, S. Hoffmann^{1,2}, P. U. Heuschmann⁵, A. Meisel^{1,2,3}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Schlüsselwörter

- Myasthenia gravis
- Beratung
- Familienplanung
- Schwangerschaft
- Entbindung

Key words

- myasthenia gravis
- counseling
- family planning
- pregnancy
- delivery

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555771>
 Online-Publikation: 4.8.2015
 Akt Neurol 2015; 42: 456–464
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Meisel
 Integriertes Myasthenie
 Zentrum
 Klinik für Neurologie
 Charité – Universitätsmedizin
 Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 andreas.meisel@charite.de

Zusammenfassung



Ziel: Da die Erstmanifestation der Myasthenia gravis (MG) häufig in die entscheidende Lebensphase der Familienplanung fällt, sind Fragen zur Schwangerschaft von großer praktischer Bedeutung in der Behandlung von MG-Patientinnen. Gegenstand dieser Arbeit war es, das Wissen und Beratungsverhalten zum Thema Familienplanung bei Patientinnen mit MG von niedergelassenen Neurologen sowie Ärzten, die in spezialisierten Myasthenie-Zentren tätig sind, zu erfassen. Dabei wurde unter Anderem untersucht, wie sich das Wissen und Beratungsverhalten beider Arztgruppen auf Grund unterschiedlich großer Erfahrungen mit MG-Patientinnen im gebärfähigen Alter voneinander unterscheiden.

Methodik: Ein Fragebogen bestehend aus demografischen Daten und 15 Vignetten zu den Themen Kinderwunsch, Schwangerschaft, Entbindung und Fruchtbarkeit wurde an alle niedergelassenen Neurologen in Berlin sowie an Ärzte, die in spezialisierten Myasthenie-Zentren tätig sind, verschickt. Die Erhebung fand vollständig anonym statt.

Ergebnisse: Von den niedergelassenen Neurologen wurden 10% und von den Neurologen aus den spezialisierten Myasthenie-Zentren 67% der Fragebögen ausgefüllt zurückgeschickt. Insgesamt betrachtet war die Beratungskompetenz in spezialisierten Zentren höher als in den Niederlassungen; dabei war die Quote falscher Empfehlungen in beiden Arztgruppen sehr niedrig. Die niedergelassenen Neurologen würden entsprechende Fälle häufiger an Kollegen verweisen. Die Beratungskompetenz hing von der indikations-spezifischen Erfahrung des Arztes ab. Diejenigen Medikamente, die hinsichtlich Fruchtbarkeit am häufigsten als unbedenklich eingeschätzt wurden, waren Pyridostigmin, intravenöse Immunglobuline und Steroide. Pyridostigmin und Steroide wurden auch am häufigsten bezüglich Beibehaltung oder Umstellung der Medikation

Abstract



Aim: Since the onset of myasthenia gravis (MG) often occurs at a crucial stage of life of family planning, questions about pregnancy are of great practical importance in the treatment of MG patients. The aim of this study was to assess the knowledge and counseling behavior of neurologists in outpatient practice and physicians who work in specialized myasthenia centers regarding family planning in patients with MG.

Methods: A questionnaire consisting of demographic data and 15 vignettes on the subjects' wish for a child, pregnancy, delivery and fertility was sent to all practicing neurologists in Berlin as well as to physicians who work in specialized myasthenia centers. The survey was completely anonymous.

Results: Of the physicians in outpatient practice 10% and of the physicians in specialized centers 67% returned completed questionnaires. Overall, consulting expertise was higher in the specialized centers than in outpatient practices; however, the rate of wrong recommendations was very low in both groups of physicians. The neurologists in outpatient practice would refer appropriate cases more frequently to colleagues. The drugs that were deemed harmless most often with respect to fertility were pyridostigmine, intravenous immunoglobulins and steroids. Pyridostigmine and steroids were also most frequently named in the context of maintaining or changing the medication (in the case of a desire for a child or pregnancy).

Conclusion: Offer of active advice and support for affected patients on the topics of wish for a child, pregnancy, delivery and lactation should take place in a specialized and interdisciplinary environment.

(im Falle eines Kinderwunsches oder einer Schwangerschaft) benannt.

Schlussfolgerung: Die aktive Beratung und Begleitung von betroffenen Patientinnen in den Themen Kinderwunsch, Schwangerschaft, Entbindung und Stillzeit sollten in einem spezialisierten und interdisziplinären Umfeld stattfinden.

Einleitung

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmune, durch Antikörper verursachte neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine belastungsabhängige Muskelschwäche gekennzeichnet ist [1]. Mit einer Prävalenz von ca. 15/100 000 ist sie die häufigste neuromuskuläre Erkrankung [2]. Da die Erstmanifestation der MG häufig in die entscheidende Lebensphase der Familienplanung bei Frauen fällt, sind Fragen zur Schwangerschaft von großer praktischer Bedeutung in der Behandlung von MG-Patienten [3]. Entscheidungen zur Familienplanung sind oft komplex, insbesondere für Frauen mit chronischen Erkrankungen [4]. Es ergeben sich verschiedene krankheitsbezogene individuelle Bedenken wie z. B. Fragen zur Medikation, zum Risiko für Kind und Mutter und zur körperlichen Bewältigung des Lebens mit einem Kind [5, 6]. Unter den kinderlosen Frauen sind Frauen mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen überrepräsentiert [4]. Patientinnen, die während der Schwangerschaft neurologisch behandelt werden müssen, stellen eine besondere Klientel dar [7]. Unsicherheiten und Sorgen bestehen sowohl auf Seiten der Patientinnen selbst als auch auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

Der klinische Verlauf der MG während der Schwangerschaft lässt sich in der Regel nicht genau vorhersagen [8]. Frauen, die an MG erkrankt sind, müssen nicht auf Kinder verzichten [8]. Eine intensive und professionelle Betreuung der Patientinnen schon weit vor der Konzeption stellt hierfür eine notwendige Voraussetzung dar. Ziel ist das Erreichen eines weitgehend remittierten Zustandes der MG und die Optimierung der Medikation auch unter Berücksichtigung der Schwangerschaft [9].

Pyridostigmin und Glukokortikosteroide (Prednisolon, Prednison) sind Standard-Therapeutika der MG, die während der Schwangerschaft als weitestgehend sicher gelten [3, 10]. Ein wenn auch nur sehr gering erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (im 1. Trimenon) sowie für Frühgeburten und Wachstumsretardation (im 2. und 3. Trimenon) unter Steroid-Therapie kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Für tägliche Prednisolon-Dosierungen unter 10 mg/Tag wird das Risiko als extrem niedrig eingeschätzt [11]. Steroide werden daher unter Risiko-Nutzen-Abwägung wie Pyridostigmin während der Schwangerschaft eingesetzt. Vor jeder geplanten aber auch während ungewollt eingetretenen Schwangerschaften sollte geprüft werden, ob eine ggf. bestehende Langzeitimmunsuppression beendet werden kann. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn seit mehreren Jahren weitgehende Beschwerdefreiheit besteht [3, 11]. Sofern die Gefahr einer Exazerbation der Myasthenie nach Absetzen der Langzeitimmunsuppression als hoch eingeschätzt wird, kann die Therapie mit Azathioprin und Cyclosporin A vor einer geplanten oder während einer eingetretenen Schwangerschaft fortgesetzt werden [3, 11]. Zu den Medikamenten, die im Rahmen einer Schwangerschaft sicher vermieden werden müssen, zählen Mycophenolat Mofetil und Methotrexat. Gegebenenfalls sollte eine Dosisanpassung bzw. Umstellung auf Pyridostigmin bzw. Glukokortikosteroide erfolgen [3, 11]. Intravenöse Immunglobuline oder Plasmapheresen können bei Exazerbationen bzw.

myasthener Krise auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Eine begleitende Schwangerschafts-Feindiagnostik wird bei allen schwangeren Myasthenie-Patientinnen empfohlen, insbesondere bei Schwangerschaften unter immunsuppressiver Therapie. Die Entbindung sollte in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie durchgeführt werden, um peripartale und perinatale Risiken zu minimieren [3, 10].

Im Rahmen einer Befragung der größten deutschen Kohorte von MG-Patientinnen zeigte sich, dass die überwiegende Anzahl der MG-Patientinnen sich hinsichtlich der Beratung zum Thema Familienplanung eine aktive Herangehensweise durch ihren behandelnden Arzt wünscht [12]. Das eigene Wissen der Frauen zum Thema Familienplanung bei MG war gering [12].

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, das Wissen und Beratungsverhalten zum Thema Familienplanung bei Patientinnen mit MG von niedergelassenen Neurologen sowie Ärzten, die in spezialisierten Myasthenie-Zentren tätig sind, zu erfassen. Ziel war es herauszufinden, ob und wie die angeschriebenen Ärzte Patientinnen mit Myasthenie und Kinderwunsch beraten. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob sich das Wissen und Beratungsverhalten von niedergelassenen Neurologen und Ärzten in spezialisierten Zentren unter anderem aufgrund unterschiedlich großer Erfahrungen mit MG-Patientinnen im gebärfähigen Alter voneinander unterscheiden. Weiterhin sollte anhand dieser Erhebung untersucht werden, ob sich Wissen und Beratungsverhalten zu den drei Themenbereichen Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung voneinander unterscheiden.

Material und Methoden

Fragebogen

Gemeinsam mit und basierend auf der Erfahrung der Ärztinnen und Ärzte im Integrierten Myasthenie Zentrum (IMZ) der Klinik für Neurologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde ein Fragebogen entwickelt, der demografische Daten sowie Angaben zur Erfahrung mit Myasthenia gravis von Ärzten erfasst. Der Bogen beinhaltete weiterhin 15 Vignetten, die typische Konstellationen aus dem klinischen Alltag darstellen. Diese bildeten die Themen Kinderwunsch (Thema A), Schwangerschaft (Thema B), Entbindung (Thema C) und Fruchtbarkeit (Thema D) ab. Die Ärzte wurden gefragt, welchen Rat sie der jeweiligen Patientin geben würden. Bei den Vignetten zum Thema Kinderwunsch (Thema A) gab es die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- ▶ Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- ▶ Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- ▶ Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- ▶ Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf (Auswahl: Azathioprin, Cyclosporin A, Intravenöse Immunglobuline, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Pyridostigmin, Rituximab, Steroide) möglich
- ▶ Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- ▶ Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung (Auswahl: Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

Bei den Vignetten zum Thema Schwangerschaft (Thema B) gab es die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- ▶ Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- ▶ Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch

- ▶ Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- ▶ Umstellung der Therapie auf (siehe Auswahl Vignetten Thema A) und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- ▶ Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung (Auswahl: Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

Im Bereich Entbindung (Thema C) waren Mehrfachnennungen zu folgenden Antworten möglich:

- ▶ Entbindungsort frei wählbar
- ▶ Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie
- ▶ Entbindungsmethode frei wählbar
- ▶ Kaiserschnitt
- ▶ Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)
- ▶ Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung (Auswahl: Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

Beim Thema Fruchtbarkeit sollten die Ärzte angeben, welche der folgenden Medikamente sie als unbedenklich in Bezug auf die

Fruchtbarkeit erachten: Azathioprin, Ciclosporin A, Intravenöse Immunglobuline, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Pyridostigmin, Rituximab, Steroide.

Der Fragebogen wurde vor Versand durch 7 Ärzte des IMZ Berlin auf Verständlichkeit getestet. Die Dauer für das Ausfüllen des Fragebogens lag bei durchschnittlich 16 Minuten. Die Vignetten sind in den **Tab. 1–3** näher dargestellt.

Bei der Vignette zum Thema Fruchtbarkeit (D) ging es um eine 25-jährige Frau mit kompliziertem Verlauf einer generalisierten MG und Zustand nach myasthenen Krisen, die sich mit der Frage über bekannte negative Effekte der medikamentösen Myasthenie-Therapie auf ihre Fruchtbarkeit an ihren Arzt wendet.

Stichprobe

Der Fragebogen wurde allen 129 niedergelassenen Neurologinnen und Neurologen, die zum Zeitpunkt der Erhebung (September 2013) bei der Berliner Kassenärztlichen Vereinigung registriert waren, zugeschickt. Des Weiteren wurden alle 9 zu diesem Zeitpunkt existierenden IMZs in Deutschland (Asklepios Klinik Barmbek, Universitätsklinikum Regensburg, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Helios Hansekllinikum Stralsund, Helios Klinikum Erfurt, Neurologikum Hamburg, Uniklinik Köln,

Tab. 1 Übersicht zu den Vignetten zum Thema Kinderwunsch.

Merkmale	Vignette A1	Vignette A2	Vignette A3	Vignette A4	Vignette A5
Alter Patientin	32 Jahre	36 Jahre	36 Jahre	29 Jahre	39 Jahre
Subtyp MG	generalisiert	generalisiert	generalisiert	okulär	generalisiert
Krise in der Vorgeschichte	ja	ja	nein	nein	nein
Aktuelle Medikation	2000 mg/Tag MMF und 5 mg/Tag PRED	150 mg/Tag AZA und 360 mg/Tag PYR	400 mg/Tag CsA	15 mg MTX/Woche (früher nicht auf PYR angesprochen, Verbesserung unter PRED, steroidsparende Therapie mittels AZA nicht vertragen)	Therapie mit 600 mg/Tag PYR und 2,5 mg/Tag PRED
Beschwerdefrei	ja, seit 2 Jahren	ja, seit 4 Jahren	ja, seit 4 Jahren	ja, seit 3 Jahren	nein
Richtige Antwort	Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf PYR und/oder STER möglich	Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf PYR und/oder STER möglich	Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich	Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich	Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich

AZA = Azathioprin; CsA = Ciclosporin A; MMF = Mycophenolat Mofetil; MTX = Methotrexat; PRED = Prednisolon; PYR = Pyridostigmin; STER = Steroide

Tab. 2 Übersicht zu den Vignetten zum Thema Schwangerschaft.

Merkmale	Vignette B1	Vignette B2	Vignette B3	Vignette B4	Vignette B5
Alter Patientin	39 Jahre	32 Jahre	36 Jahre	33 Jahre	33 Jahre
Subtyp MG	generalisiert	generalisiert	generalisiert	generalisiert	okulär
Krise in der Vorgeschichte	nein	ja	ja	ja	nein
Aktuelle Medikation	300 mg/Tag PYR und 1 mg/Tag PRED	10 mg/Woche MTX und 180 mg/Tag PYR	100 mg/Tag AZA, 2,5 mg/Tag PRED und 300 mg/Tag PYR	2000 mg/Tag MMF	180 mg/Tag PYR
Beschwerdefrei	nein, leichte fluktuierende generalisierte Muskelschwäche ohne bulbäre Symptome	ja, seit 2 Jahren	ja, seit 4 Jahren	ja, seit 3 Jahren	ja, seit 5 Jahren
SSW	8	11	11	9	8
Richtige Antwort	Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)	Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik); Umstellung der Therapie auf PYR und/oder STER	Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)	Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)	Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)

AZA = Azathioprin; MMF = Mycophenolat Mofetil; MTX = Methotrexat; PRED = Prednisolon; PYR = Pyridostigmin; SSW = Schwangerschaftswoche; STER = Steroide

Tab. 3 Übersicht zu den Vignetten zum Thema Entbindung.

Merkmale	Vignette C1	Vignette C2	Vignette C3	Vignette C4
Alter Patientin	30 Jahre	36 Jahre	38 Jahre	42 Jahre
Subtyp MG	generalisiert	generalisiert	generalisiert	okulär
Krise in der Vorgeschichte	ja	nein	ja, nach Entbindung	nein
Beschwerdefrei	ja, seit 3 Jahren	nein, zunehmende myasthene Beschwerden (MG seit 12 Jahren bekannt)	ja, seit 2 Jahren	ja, seit 20 Jahren
SSW	30	33	25	28
Richtige Antwort	Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie; Entbindungsmethode frei wählbar; Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)	Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie; Entbindungsmethode frei wählbar; Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)	Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie; Entbindungsmethode frei wählbar; Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)	Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie; Entbindungsmethode frei wählbar; Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)

SSW = Schwangerschaftswoche

Universitätsklinikum Essen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) mit jeweils 3 Bögen angeschrieben mit der Bitte, diese unter ihren IMZ-Ärztinnen und -Ärzten zu verteilen. Die Fragebögen wurden zwischen September und November 2013 verschickt. Die Befragung wurde anonymisiert durchgeführt. Die Fragebögen konnten mit Hilfe von rückfrankierten Umschlägen an die Studienzentrale im NeuroCure Clinical Research Center zurückgeschickt werden, sodass kein Rückschluss auf die Teilnehmer gezogen werden konnte. Teilnehmende Ärzte erhielten 50 Euro Aufwandsentschädigung. Für diese Abrechnung wurden getrennte rückfrankierte Umschläge verschickt, um die Anonymität der Daten aufrechtzuerhalten. Die Befragung wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zustimmend bewertet.

Statistische Auswertung

Für den Vergleich der Charakteristika der Ärzte zwischen den Gruppen der niedergelassenen Ärzte und der IMZ-Ärzte wurde je nach Variablenskalierung der exakte Test nach Fisher oder der Chi-Quadrat Test bzw. ein linearer Trend Test im Falle ordinaler Daten oder der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für die Auswertung der Vignettenantworten wurde eine ordinale Skalierung der Antworten, die eine Abstufung der Antwortgüte zwischen richtig und falsch widerspiegelt in folgender Weise verwendet:

- ▶ 1 – richtig: eine Antwort, die den aktuellen (zum Zeitpunkt der Erhebung) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [10] und der European Federation of Neurological Societies (EFNS) [13] bzw. den Empfehlungen der Informationsseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de) entspricht [11]
- ▶ 2 – vertretbar: eine Antwort, die medizinisch zwar vertretbar ist, aber in der entsprechend geschilderten Situation nicht die beste Option ist
- ▶ 3 – unnötig: eine unnötig vorsichtige Beratung in Richtung eines Verzichtes einer Schwangerschaft (nur beim Thema Kinderwunsch)
- ▶ 4 – falsch: eine Antwort, die Mutter und/oder Kind schaden würde

Die Antwort eines Verweises an eine Kollegin bzw. an einen Kollegen aufgrund fehlender Beurteilungsfähigkeit wurde getrennt betrachtet. Die Mehrfachantworten bei den Vignetten zum

Thema Entbindungen wurden wie folgt kodiert: wenn mindestens eine Antwort richtig und keine falsch war, wurde die Antwort als richtig gewertet. Eine Kombination aus einer richtigen und einer unnötigen Empfehlung ergab eine richtige Antwort. Kam zu dieser Kombination noch Verweis als Antwort hinzu, wurde diese Antwort als Verweis kodiert, es sei denn die Anzahl der richtigen Antworten war größer als eins. Mehrfach richtige Antworten wurden nicht gesondert gewichtet.

Das Antwortverhalten der beiden Arztgruppen sowie der Einfluss der geschätzten Anzahl weiblicher MG-Patientinnen mit Kinderwunsch, die pro Jahr im Zentrum/in der Praxis behandelt werden, wurden mittels ordinaler logistischer bzw. bei den Verweisen mittels binärer logistischer Regression im Rahmen gemischter Regressionsmodelle, die die Clustering der Antworten durch Mehrfachantworten eines Teilnehmers berücksichtigen, analysiert. Die Unterschiede zur Unbedenklichkeit einzelner Medikamente in Bezug auf die Fruchtbarkeit wurden mittels Chi-Quadrat Test zwischen den Arztgruppen getestet. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ verwendet. Da es sich um eine explorative Analyse handelte, wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Es wurden SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22,0. Armonk, NY: IBM Corp.) und STATA IC 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP) verwendet.

Ergebnisse

Rücklauf und Stichprobe

Von den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten wurden 10% (verschickt=129; unzustellbar=2; Rücklauf=13) und von den IMZ-Ärztinnen und -Ärzten 67% (verschickt=27; Rücklauf=18) der Fragebögen ausgefüllt zurückgeschickt. In den Kategorien Alter, Geschlecht, Jahre seit Approbation und Jahre seit Erlangen des Fachzertes unterschieden sich die beiden Arztgruppen nicht signifikant voneinander. Unter den IMZ-Ärzten gab es signifikant weniger Fachärzte (▶ Tab. 4).

In ▶ Tab. 5 sind die unterschiedlichen Erfahrungen beider Arztgruppen in der Betreuung von MG-Patientinnen dargestellt. IMZ-Ärzte sehen signifikant mehr MG-Patientinnen im gebärfähigen Alter ($P<0,001$), beraten diese ausführlicher zum Thema

Familienplanung ($P < 0,001$) und halten das Thema in ihrer Routine signifikant häufiger für relevant als ihre niedergelassenen Kollegen ($P < 0,001$).

Vignetten

Themenbereiche Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung

Über die Themen Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung hinweg wurden die 14 Vignetten in 54% der Fälle mit richtigen, in 18% mit vertretbaren, in 1% mit unnötig vorsichtigen und in 3% mit falschen Empfehlungen beantwortet. Bei etwa einem Viertel (24%) aller Vignetten antworteten die Teilnehmer, dass sie die Fälle nicht beurteilen könnten und Patientinnen in einem entsprechenden Fall an einen Kollegen verweisen würden. IMZ-Ärzte und niedergelassene Neurologen unterschieden sich deutlich in ihrem Antwortverhalten ($p < 0,001$). Insgesamt gaben IMZ-Ärzte häufiger richtige Antworten als niedergelassene Neurologen (68 vs. 36%), während bei beiden Gruppen die Häufigkeit falscher Antworten etwa gleich war (je 3%). Die IMZ-Ärzte gaben weiterhin seltener als ihre niedergelassenen Kollegen an, dass sie die entsprechende Patientin an einen Kollegen verweisen würden (10 vs. 43%, $p = 0,001$). Die Erfahrung eines

Arztes – gemessen an der geschätzten Anzahl der behandelten MG-Patientinnen mit Kinderwunsch pro Jahr – hatte einen positiven Einfluss auf die Beratungsgüte ($p = 0,034$, nach Adjustierung für die Gruppenzugehörigkeit des Arztes).

Einzelne Themenbereiche (Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung)

Die Analyse der einzelnen Themenbereiche ergab, dass die Beratung der IMZ-Ärzte zum Thema Entbindung signifikant besser war als die der niedergelassenen Neurologen ($p = 0,002$). Dies bedeutet, dass die IMZ-Ärzte hier signifikant häufiger richtige und seltener unnötige oder falsche Empfehlungen abgaben. Dies war auch beim Thema Kinderwunsch im Trend zu sehen ($p = 0,058$), jedoch nicht beim Thema Schwangerschaft ($p = 0,563$). Bei der Häufigkeit der Verweise unterschieden sich die beiden Ärztgruppen in allen 3 Themenbereichen: IMZ-Ärzte würden bei allen Themenbereichen signifikant seltener verweisen als niedergelassene Ärzte (► Tab. 6).

Der Vergleich der Ergebnisse der 3 Themenbereiche untereinander zeigte, dass die Antworten der Vignetten zum Thema Entbindung von allen Ärzten häufiger richtig (82%) beantwortet wurden als die Vignetten zum Thema Schwangerschaft (52%) und Kinderwunsch (34%), wobei zu beachten ist, dass beim Thema Entbindung das Antwortformat anders war als in den anderen Bereichen

	Ärzte in neurologischer Praxis, N = 13	IMZ-Ärzte, N = 18	P
Alter (N = 30)			
Min-Max	38–50 Jahre	27–61 Jahre	0,184 (t-Test)
MW (SD)	46 (4)	42 (12)	
Geschlecht (N = 30)			
männlich	7 m (58%)	11 m (61%)	0,879 (Chi ² -Test)
Jahre seit Approbation (N = 28)			
Min-Max	8–27 Jahre	2–33 Jahre	0,333 (t-Test)
MW (SD)	18 (6)	15 (12)	
Facharzt für Neurologie (N = 29)	12 ja (100%)	6 ja (35%)	<0,001 (exakter Test nach Fisher)
Jahre seit Facharzt (N = 14)			
Min-Max	1–21 Jahre	0–29 Jahre	0,255 (t-Test)
MW (SD)	10 (7)	15 (10)	

IMZ = Integriertes Myasthenie Zentrum; J = Jahre; MW = Mittelwert; m = männlich; SD = Standardabweichung

Tab. 4 Beschreibung der Teilnehmer.

Tab. 5 Beschreibung der Erfahrung der Teilnehmer.

	Ärzte in neurologischer Praxis, N = 13	IMZ-Ärzte, N = 18	P
Geschätzte Anzahl aller weiblichen und männlichen MG-Patienten, die im jeweiligen Zentrum/in der jeweiligen Praxis pro Jahr versorgt wird (N = 30)			
MW (SD)	13 (13)	173 (81)	<0,001 (t-Test)
Geschätzte Anzahl aller weiblichen MG-Patienten (N = 30)			
MW (SD)	6 (8)	99 (54)	<0,001 (t-Test)
Geschätzte Anzahl aller weiblichen MG-Patienten im gebärfähigen Alter (N = 29)			
MW (SD)	1 (2)	33 (19)	<0,001 (t-Test)
Anzahl der Ärzte, die Frauen mit MG zum Thema Familienplanung und Schwangerschaft selber beraten und/oder verweisen (N = 29) N (%)			
Ausführliche Beratung	1 (9%)	12 (67%)	<0,001 (Trendtest)
Beratung in Grundzügen	1 (9%)	3 (17%)	
Beratung in Grundzügen und Verweis	0 (0%)	1 (6%)	
Verweis	9 (82%)	2 (11%)	
Relevanz des Themas Familienplanung und Schwangerschaft bei MG-Patientinnen im jeweiligen Zentrum/in der jeweiligen Praxis (N = 30) N (%)			
hoch	–	13 (72%)	<0,001 (Trendtest)
mittelgradig	1 (8%)	3 (17%)	
niedrig	8 (67%)	2 (11%)	
keine	3 (25%)	–	

IMZ = Integriertes Myasthenie Zentrum; J = Jahre; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tab. 6 Darstellung der Ergebnisse (insgesamt und in den einzelnen Themenbereichen).

	Antwort	Ärzte in neurologischer Praxis, N = 13	IMZ-Ärzte, N = 18	P
Kinderwunsch, Schwangerschaft und Entbindung (Vignetten A-C, max. 14 Antworten pro Arzt)	Richtig	65 (63%)	169 (76%)	* <0,001
	Vertretbar	31 (30%)	45 (20%)	
	Unnötig	2 (2%)	2 (1%)	
	Falsch	5 (5%)	7 (3%)	
	Verweis	78 (43%)	26 (10%)	
Kinderwunsch (Vignetten A, max. 5 Antworten pro Arzt)	Richtig	11 (30%)	42 (54%)	* 0,058
	Vertretbar	23 (62%)	32 (41%)	
	Unnötig	2 (5%)	2 (2%)	
	Falsch	1 (3%)	2 (2%)	
	Verweis	28 (43%)	11 (12%)	
Schwangerschaft (Vignetten B, max. 5 Antworten pro Arzt)	Richtig	23 (70%)	56 (76%)	* 0,563
	Vertretbar	8 (24%)	13 (18%)	
	Unnötig	–	–	
	Falsch	2 (6%)	5 (7%)	
	Verweis	31 (48%)	14 (16%)	
Entbindung (Vignetten C, max. 4 Antworten pro Arzt)	Richtig	31 (94%)	71 (100%)	* 0,002
	Vertretbar	–	–	
	Unnötig	–	–	
	Falsch	2 (6%)	–	
	Verweis	19 (37%)	1 (1%)	

* basierend auf ordinalen Regressionen mit Zufallseffekten. Darstellung ohne Missings

Die Prozentangaben zu den Antworten „richtig“, „vertretbar“, „unnötig“ und „falsch“ beziehen sich auf die Gesamtheit der Antworten zu diesen vier ordinalen Kategorien. Die Prozentangaben zu den Antworten „Verweis“ beziehen sich auf die Gesamtheit aller Antworten

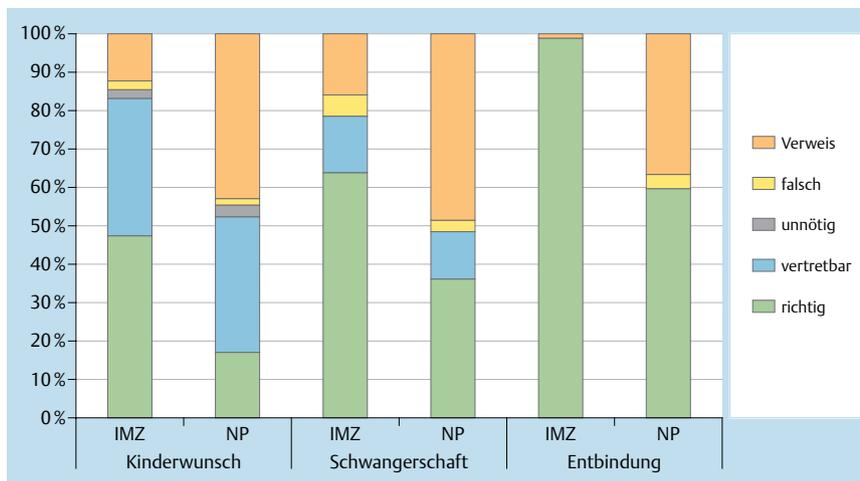


Abb. 1 Darstellung der Antworten in den Vignetten Kategorien A (Kinderwunsch), B (Schwangerschaft) und C (Entbindung). A und B stellen Einfach-, C stellen Mehrfachantworten dar. Darstellung ohne Missings. NP = Neurologen in der Praxis

(Mehrfachantworten vs. Einfachantworten). Beim Thema Schwangerschaft würde mit 30% am häufigsten verwiesen werden, gefolgt von Kinderwunsch (25%) und Entbindung (16%). Die Anzahl der falschen Antworten, die potentiell zu Schäden von Mutter oder Kind führen könnten, war bei den Vignetten zu Kinderwunsch und Entbindung mit jeweils 2% gleich niedrig und mit 5% am höchsten beim Thema Schwangerschaft. Die Gesamtheit aller Antworten ist in [Abb. 1](#) zusammengefasst.

In den Fällen, in denen ein niedergelassener Neurologe angab, einen klinischen Fall nicht beurteilen zu können und daher die Patientin verweisen würde, würde zum Thema Kinderwunsch zu 100% an spezialisierte Zentren verwiesen werden. Beim Thema Schwangerschaft würden neben den spezialisierten Zentren bis zu 20% an einen Gynäkologen verweisen. Im Themenbereich der Entbindung stieg dieser Anteil auf bis zu 50%. Ein Verweis an einen anderen neurologischen Kollegen wurde in keinem der Fälle angegeben.

Bei der Frage nach Beibehaltung der in der Vignette jeweils angegebenen Medikation bzw. Umstellung auf ein anderes Medikament wurden beim Thema Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft Pyridostigmin (29% (45 von 153 Nennungen) bzw. 47% (130 von 276 Nennungen)) und Steroide (32% (49 von 153 Nennungen) bzw. 33% (90 von 276 Nennungen)) am häufigsten benannt. An dritter Stelle wurde mit 20% beim Thema Kinderwunsch und mit 11% beim Thema Schwangerschaft Azathioprin benannt. Für folgende Medikamente wurde in den Bereichen Kinderwunsch und Schwangerschaft am seltensten eine Fortführung bzw. Neueinstellung empfohlen: Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Rituximab und Ciclosporin A. Die Prozentzahlen lagen alle unter 3%.

Einzelne Vignetten

Mit 84% wurden zu den Vignetten C3 und C4 ([Tab. 3](#)) von allen Ärzten am häufigsten richtige Antworten gegeben. Die mit 17%

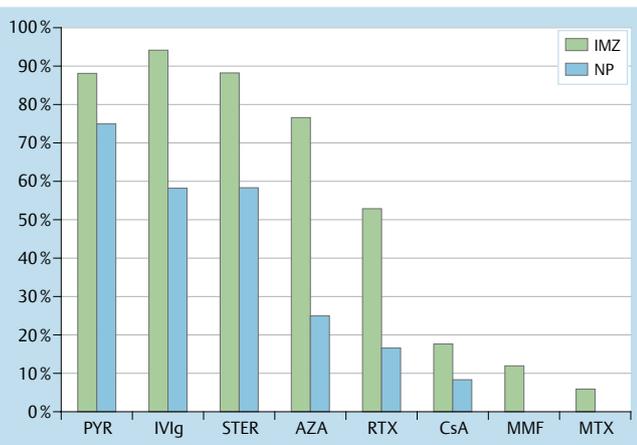


Abb. 2 Häufigkeit der Benennung bestimmter Medikamente als unbedenklich hinsichtlich Fruchtbarkeit. PYR=Pyridostigmin, IVIg=intravenöse Immunglobuline, STER=Steroide, AZA=Azathioprin, RTX=Rituximab, CsA=Ciclosporin A, MMF=Mycophenolat Mofetil, MTX=Methotrexat

am häufigsten falsch beantwortete Vignette war Vignette B2 (Tab. 2). Hier würde auch am häufigsten an einen Kollegen verwiesen werden (43%).

Bei den beiden Vignetten zum Thema Entbindung, bei denen die Empfehlung eines Kaiserschnitts medizinisch zwar vertretbar jedoch nicht nötig wäre (C2 bzw. C3, Tab. 3), haben 3 (23%) bzw. 2 (15%) Niedergelassene und 10 (56%) bzw. 5 (28%) IMZ-Ärzte diese Empfehlung angekreuzt. Bei den beiden Vignetten, bei denen die Empfehlung eines Kaiserschnitts medizinisch nicht indiziert ist (C1 bzw. C4), hätte einer bzw. keiner der niedergelassenen Ärzte und keiner der IMZ-Ärzte der Patientin einen Kaiserschnitt empfohlen.

Bei der Vignette zum Thema Fruchtbarkeit ging es um eine 25-jährige Patientin mit kompliziertem Verlauf einer generalisierten MG und Zustand nach myasthener Krise, die längerfristig eine Familie gründen möchte. Hierbei sollten die Ärzte diejenigen medikamentösen Therapieoptionen angeben, die sie auf Basis des aktuellen Kenntnisstandes als unbedenklich einstufen und die sie dieser Patientin im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung empfehlen würden. Alle angebotenen Medikamente gelten als unbedenklich hinsichtlich ihres Einflusses auf die Fruchtbarkeit. Dennoch hat kein Teilnehmer alle Medikamente angekreuzt. Die IMZ-Ärzte kreuzten signifikant mehr Medikamente als unbedenklich an als die niedergelassenen Kollegen (Range=0–8; alle Ärzte: MW=3 (SD=2); IMZ-Ärzte: MW=4 (SD=2) vs. niedergelassene Neurologen: MW=2 (SD=1), $p=0,001$ Mann-Whitney Test). Als unbedenklich wurden von allen Ärzten am häufigsten die Medikamente Pyridostigmin (77%), intravenöse Immunglobuline (74%) und Steroide (71%) benannt. Mycophenolat Mofetil und Methotrexat wurden von allen Ärzten am seltensten benannt (7 bzw. 3%). Die Unterschiede in der Häufigkeit der Benennung bestimmter Medikamente zwischen den Arztgruppen sind in Abb. 2 dargestellt.

Diskussion

Entscheidungen zur Familienplanung sind komplex, insbesondere für Frauen, die an chronischen Erkrankungen leiden. MG-Patientinnen brauchen spezialisierte und individualisierte Beratung und Betreuung in allen Phasen der Entscheidung und der

Familienplanung. Mit dieser Untersuchung wollten wir das Wissen und Beratungsverhalten von Neurologinnen und Neurologen zu diesem Thema erfassen. Zudem wollten wir Unterschiede in der Beratungskompetenz von Kolleginnen und Kollegen in einer Niederlassung sowie in spezialisierten Myasthenie-Zentren vergleichen. Kernergebnisse dieser Arbeit sind:

- 1) Insgesamt gesehen war die Beratungskompetenz durch Neurologen in spezialisierten Zentren höher als durch Neurologen in der Niederlassung.
- 2) Die Beratungskompetenz hing von der indikationsspezifischen Erfahrung des Arztes ab.
- 3) Die Quote falscher Empfehlungen war in beiden Arztgruppen sehr niedrig und die der richtigen bzw. vertretbaren Empfehlungen sehr hoch.
- 4) Die niedergelassenen Neurologen würden entsprechende Fälle häufiger an Kollegen verweisen.
- 5) Im Vergleich der Themen gab es beim Thema Entbindung die meisten richtigen Antworten, gefolgt von Schwangerschaft und Kinderwunsch, wobei bei Kinderwunsch am häufigsten vertretbare Empfehlungen gegeben wurden.
- 6) Diejenigen Medikamente, die hinsichtlich Fruchtbarkeit am häufigsten als unbedenklich eingeschätzt wurden, waren Pyridostigmin, intravenöse Immunglobuline und Steroide. Pyridostigmin und Steroide wurden auch am häufigsten bezüglich Beibehaltung oder Umstellung der Medikation (im Falle eines Kinderwunsches oder einer Schwangerschaft) benannt.
- 7) Insbesondere Ärzte aus spezialisierten Zentren haben in den Fällen, in denen ein Kaiserschnitt medizinisch zwar vertretbar, jedoch nicht notwendig wäre, diesen häufiger empfohlen.

Die Vignetten stellen vereinfachte Beschreibungen komplexer Situationen dar. Durch das Anbieten von ebenfalls vereinfachten Antworten ist es nicht immer präzise möglich, die für alle Fälle richtige Antwort einer behandlungskonkreten Situation abzufragen.

Bei der in Vignette B3 (Tab. 2) beschriebenen Konstellation kann beispielsweise eine Beibehaltung der medikamentösen Therapie bestehend aus Azathioprin, Prednisolon und Pyridostigmin bei Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik) vertreten werden. Ebenso kann auch das Absetzen von Azathioprin und Beibehaltung der Steroid- und Pyridostigmin-Therapie empfohlen werden, da seit 4 Jahren keine myasthenen Symptome mehr aufgetreten waren.

Grundsätzlich ist eine umfassende Aufklärung zum Teratogenitätspotenzial der immunsuppressiven Medikamente notwendig. Während sich für Azathioprin (und Ciclosporin A) kein Anhalt hinsichtlich Teratogenität beim Menschen ergibt, liegen für Mycophenolat Mofetil und insbesondere auch Methotrexat eindeutige Belege für eine Teratogenität vor. Wichtig ist daher, dass Frauen, die diese Medikamente einnehmen, eine ausreichende Kontrazeption durchführen. Kommt es trotzdem zu einer Schwangerschaft unter diesen Medikamenten, müssen diese sofort abgesetzt werden. Zu einer Fortführung der Schwangerschaft unter Feindiagnostik kann zwar grundsätzlich geraten werden, jedoch müssen die Frauen über das erhöhte Fehlbildungsrisiko auch nach Absetzen der Medikamente aufgeklärt werden. Im Einzelfall können jedoch auch Schwangerschaftsabbrüche die Konsequenz sein.

Die Empfehlung eines Kaiserschnittes in den Fällen, in denen er medizinisch zwar vertretbar, jedoch nicht notwendig wäre, basiert möglicherweise auf der Annahme, dass für diese Patientinnen aufgrund der MG-bedingten Muskelschwäche eine

natürliche Geburt zu anstrengend bzw. wahrscheinlich nicht erfolgreich wäre. Aus heutiger Sicht stellt die stabil eingestellte MG jedoch keine Indikation für einen Kaiserschnitt dar [9].

Bei der Frage nach der Unbedenklichkeit von typischen bei der MG eingesetzten Medikamenten hinsichtlich Fruchtbarkeit wurden Medikamente mit bekanntem Teratogenitätspotenzial am häufigsten genannt. Das spricht dafür, dass hier seitens der Kollegen von einem erhöhten Teratogenitätsrisiko eines Medikamentes auch auf negative Effekte bezüglich Fruchtbarkeit geschlossen wird.

Mit 17% gab es die häufigsten falschen Antworten zu Vignette B2 (• **Tab. 2**). Dabei wurde bei einer schwangeren Patienten mit Zustand nach myasthener Krise und seit 2 Jahren beschwerdefreier Einstellung mit 10 mg/Woche Methotrexat und 180 mg/Tag Pyridostigmin am häufigsten die Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik) geraten. Hier wäre ein Absetzen von Methotrexat indiziert.

Das entscheidende Ziel bei der ärztlichen Beratung zur Familienplanung ist, dass die betroffenen Frauen mit dem geringsten Risiko für Mutter und Kind eine Schwangerschaft beginnen können, über bedenkliche und unbedenkliche Medikation in der Schwangerschaft und Stillzeit vollständig aufgeklärt sind sowie über die empfohlenen Entbindungsmethoden informiert werden und damit in die Lage versetzt werden, informierte Entscheidungen zu fällen [14, 15]. In einer Befragung der größten deutschen Myasthenie-Patientinnenkohorte wurde der behandelnde Arzt bzw. Neurologe neben dem behandelnden Gynäkologen und dem Partner als die wichtigsten Personen bei der Entscheidungsfindung beim Thema Familienplanung genannt [12]. Vor diesem Hintergrund kommt dem Beratungsverhalten des Neurologen eine große Bedeutung zu - dies insbesondere, da mehr als die Hälfte der in dieser Kohorte befragten Patientinnen aufgrund der MG auf (weitere) Kinder verzichtet haben bzw. bereit waren zu verzichten [12]. Die überwiegende Anzahl an MG-Patientinnen wünscht sich hinsichtlich der Beratung zum Thema Familienplanung eine aktive Herangehensweise durch ihren behandelnden Arzt [12]. Diese ist auch deshalb wichtig, da eine ärztliche Aufklärung auch bei ungeplanten Schwangerschaften eine entscheidende Rolle spielt [16]. Bei jeder Patientin im gebärfähigen Alter sollte daher der Arzt Möglichkeit und Wunsch einer Schwangerschaft im Rahmen der MG-Behandlung aktiv ansprechen [9]. Die Beratung scheint nicht nur einen Einfluss auf die Entscheidungen der Patientinnen hinsichtlich Familienplanung zu haben, sondern scheint sich auch positiv auf den Ausgang von Schwangerschaften auszuwirken [17]. Viele MG-Patientinnen fühlen sich jedoch nicht ausreichend beraten [12]. Möglicherweise hängt die Zurückhaltung bei der Beratung zur Familienplanung auch mit einem Mangel an Wissen auf Seiten der Ärzte zusammen [17]. Zudem kann die Spezialisierung zwischen den Facharztgruppen aber auch innerhalb der Neurologen negative Effekte auf die Beratungskompetenz haben. In der hier vorgestellten Befragung haben 43% der niedergelassenen Neurologen keine Empfehlung zu den Vignetten abgegeben. Die hohe Verweis-Rate könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich die Ärzte ihrer Wissenslücken bewusst sind. Das Bewusstsein des Arztes über seine Wissenslücken verhindert möglicherweise eine falsche Beratung, die weiterhin auch haftungsrelevante Folgen für den Arzt haben kann. Fühlen sich Patientinnen von ihren Ärzten nicht ausreichend beraten, ist zu erwarten, dass sie andere Informationsquellen wie z. B. das Internet aufsuchen, die möglicherweise weniger verlässlich sind [17]. Eine fehler- oder lückenhaf-

te Beratung von Patientinnen zum Thema Familienplanung kann erhebliche Folgen haben bis hin zum unnötigen Verzicht auf Kinder, unnötige Schwangerschaftsabbrüche aber auch medikamentenbedingte Missbildungen beim Kind [18]. Ein alternativer Grund für die hohe Rate an Verweisen ebenso wie für die niedrige Rücklaufquote könnte die hohe Komplexität des Fragebogens und der damit erforderliche relativ hohe Zeitaufwand sein. Auch wenn Schwangerschaft, Geburt und Stillen bei Patientinnen mit MG mit einigen Besonderheiten verbunden sind, stellen sie unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen in der Regel kein nennenswert erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalpopulation dar [8]. Eine Schwangerschaft bei Myasthenie-Patientinnen sollte jedoch idealerweise nach Absprache mit dem behandelnden Neurologen erfolgen. Ärzte mit viel Erfahrung in der jeweiligen Indikation weisen dabei eine höhere Beratungsexpertise auf als Kollegen mit weniger Erfahrung [18]. Eine interdisziplinäre Beratung, die auch Gynäkologen einbindet, kann zu einer Verbesserung des Schwangerschaftsausgangs führen [15, 17, 19]. Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wird zu einer interdisziplinären Beratung der Betroffenen im Vorfeld und während einer Schwangerschaft, der Entbindung und in der neonatalen Phase geraten, um die Qualität der Patientenversorgung zu erhöhen [9, 20, 21].

Die vorgelegte Arbeit hat einige Limitationen: Die niedrige Rücklaufquote bei den niedergelassenen Berliner Neurologen reduziert die statistische Power der Untersuchungen und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Möglicherweise ist die niedrige Rücklaufquote Ausdruck dafür, dass für die Mehrheit der niedergelassenen Neurologen das Thema nicht relevant ist. Selbst die wenigen teilnehmenden niedergelassenen Neurologen hielten das Thema Familienplanung und Schwangerschaft bei MG-Patientinnen in ihren Praxen für wenig oder gar nicht relevant. Weiterhin kann man vermuten, dass diejenigen Ärzte, die an der Befragung teilgenommen haben, ein höheres Interesse am - und damit auch gegebenenfalls größeres Wissen über das - Thema haben und damit die beschriebene Beratungsexpertise möglicherweise zu positiv für die Allgemeinheit aller niedergelassenen Ärzte ausfällt. Unklar ist auch, ob die Ergebnisse der niedergelassenen Neurologen auf andere Regionen, wie z. B. den ländlichen Raum, übertragbar sind. In zukünftigen Studien könnte die Expertise in ländlichen Praxen sowie in Krankenhäusern ohne spezialisierte Zentren erfasst werden. Zusätzlich zu den IMZs gibt es in Deutschland weitere auf MG spezialisierte Zentren, die wir im Rahmen dieser Befragung nicht angeschrieben haben. Wir gehen nicht davon aus, dass es zwischen den IMZs und den weiteren Schwerpunktzentren Unterschiede im Wissen und Beratungsverhalten gibt, können dies jedoch nicht mit Gewissheit ausschließen. Es ist weiterhin möglich, dass die vereinfachte Darstellung der Vignetten zu einer Über- oder auch Unterschätzung der Beratungsqualität im Vergleich zur klinischen Versorgungsroutine führt. Auch kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass das Antwortverhalten im Rahmen einer Umfrage das tatsächliche Beratungsverhalten im Alltag widerspiegelt. Individuelle Verläufe der Myasthenia gravis, persönliche Erfahrungen mit Schwangerschaften seitens der Patientinnen sowie die spezifischen Lebensumstände der Patientinnen können einen Einfluss auf die konkrete Beratungssituation und Therapieempfehlung haben und damit zur Abweichung vom Regelfall führen. Eine klare Unterscheidung von richtigen und vertretbaren Antworten auf den Einzelfall bezogen kann schwierig sein. In jedem Fall stellen beide Antworten akzeptable Antworten dar, wobei die richtigen Antworten dem Regelfall

entsprechen, während die vertretbaren Antworten in der (vereinfacht) geschilderten Situation eine mögliche wenn auch nicht die beste Option darstellen.

Schlussfolgerung

Patientinnen mit MG, die sich bezüglich Familienplanung beraten lassen wollen, sollten sich an spezialisierte Zentren oder an Ärzte mit viel Erfahrung in der Betreuung von MG wenden, da die Beratungssicherheit hier am höchsten ist.

Danksagung

Wir danken allen teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten für ihren Beitrag. Weiterhin danken wir Marret Heinold für ihre administrative Unterstützung des Projekts und Sophie Piper (beide NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin) für ihre Unterstützung bei der biometrischen Auswertung.

Interessenkonflikt

J. Klehmet erhielt Honorare für Vorträge, Beratung und finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Projekte von Grifols, CSL-Behring und Octapharma. A. Meisel ist Mitglied im ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V. AM erhielt Honorare für Vorträge und finanzielle Unterstützung für Projekte von Grifols, Novartis und Temmler. S. Ohlraun, U. Grittner, S. Hoffmann und P. U. Heumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ² Integriertes Myasthenie Zentrum, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ³ Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ⁴ Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ⁵ Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg, Universität Würzburg, Würzburg

Literatur

- 1 Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475–490
- 2 Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 850–857
- 3 Klehmet J, Ohlraun S, Meisel A. Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Akt Neurol* 2014; 41: 447–453
- 4 Prunty MC, Sharpe L, Butow P et al. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns* 2008; 71: 108–115
- 5 Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52: 447–452
- 6 Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 129–138
- 7 Block F. Neurologic diseases and pregnancy. *Nervenarzt* 1999; 70: 1062–1071
- 8 Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Nervenarzt* 2010; 81: 956–962
- 9 Norwood F, Dhanjal M, Hill M et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 538–543
- 10 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Stand September 2014; <http://www.dgn.org/leitlinien/3005-II-68-II-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>
- 11 Schaefer C, Peters P, Miller RKM. *Drugs during pregnancy and lactation*. 3rd ed. Elsevier/Academic Press: New York; 2015
- 12 Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J et al. Impact of Myasthenia Gravis on family planning: How do women with Myasthenia Gravis decide and why? *Muscle Nerve* 2014; doi:10.1002/mus.24556
- 13 Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902
- 14 Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 117–124
- 15 Ostensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 302–307
- 16 Lee SM, Nam HW, Kim EN et al. Pregnancy-related knowledge, risk perception, and reproductive decision making of women with epilepsy in Korea. *Seizure* 2013; 22: 834–839
- 17 McGrath A, Sharpe L, Lah S et al. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 246–255
- 18 Borisow N, Paul F, Ohlraun S et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2015; 52: 371–379
- 19 Andreoli L, Bazzani C, Taraborelli M et al. Pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: the importance of counselling for old and new challenges. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 51–54
- 20 Haider B, von Oertzen J. Neurological disorders. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2013; 27: 867–875
- 21 Kevat D, Mackillop L. Neurological diseases in pregnancy. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 49–58

BEFRAGUNG ZUM THEMA MYASTHENIA GRAVIS (MG) UND FAMILIENPLANUNG

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wir freuen uns, dass Sie an dieser Befragung teilnehmen und bedanken uns schon im Voraus für Ihre Mitarbeit!

Im Folgenden finden Sie eine Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens.

- Bitte lesen Sie die Fallbeschreibungen und Fragen sorgfältig durch und füllen Sie den Fragebogen wie im unten genannten Beispiel aus.
- Bitte beachten Sie die Hinweise, ob eine oder mehrere Antwortmöglichkeiten bestehen.
- Bitte beantworten Sie alle Fragen.
- Bitte füllen Sie den Fragebogen mit schwarzem oder blauem Kugelschreiber deutlich aus.

Anleitung: Kästchen bitte deutlich ankreuzen
 die Linien geben Ihnen die Möglichkeit, Text einzutragen

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen an:

Stephanie Ohlraun
Charité - Universitätsmedizin Berlin
NeuroCure Clinical Research Center (NCRC)
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

**Prof. Dr. Andreas Meisel (Integriertes Myasthenie Zentrum an der Charité -
Universitätsmedizin Berlin / Projektleiter)**

Befragung zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung

I. ALLGEMEINE FRAGEN

Angabe zur eigenen Person

Datum	___/___/___ (Tag/Monat/Jahr)	
Alter	_____ (Jahre)	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich
Jahr der Approbation	_____	
Facharzt für Neurologie	<input type="checkbox"/> ja , _____ Jahr der Facharztprüfung	<input type="checkbox"/> nein
Wo arbeiten Sie?	<input type="checkbox"/> Integriertes Myasthenie Zentrum	<input type="checkbox"/> Neurologische Praxis

Angabe zur Erfahrung mit Myasthenia gravis

Wie viele weibliche und männliche MG-Patienten versorgt Ihr Zentrum/Ihre Praxis im Jahr?	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> 1-9 <input type="checkbox"/> 10-50 <input type="checkbox"/> 51-100 <input type="checkbox"/> 101-200 <input type="checkbox"/> >200
Wie viele Ihrer MG-Patienten sind schätzungsweise weiblich ?	<input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ca. 25% <input type="checkbox"/> ca. 50% <input type="checkbox"/> ca. 75% <input type="checkbox"/> ca. 100%
Wie viele Ihrer weiblichen MG-Patienten sind schätzungsweise im gebärfähigen Alter ?	<input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ca. 25% <input type="checkbox"/> ca. 50% <input type="checkbox"/> ca. 75% <input type="checkbox"/> ca. 100%
Beraten Sie selber Frauen mit MG zum Thema Familienplanung und Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> ja, ausführlich (Patientin pro Jahr: _____) <input type="checkbox"/> ja, in Grundzügen (Patientin pro Jahr: _____) <input type="checkbox"/> ja, in Grundzügen (Patientin pro Jahr: _____) und verweise an _____ <div style="text-align: right;">(Fachrichtung)</div> <input type="checkbox"/> nein, ich verweise an _____ <div style="text-align: right;">(Fachrichtung) </div>
Für wie relevant halten Sie das Thema Familienplanung und Schwangerschaften bei MG-Patientinnen in Ihrem Zentrum/Ihrer Praxis?	<input type="checkbox"/> sehr relevant <input type="checkbox"/> mittelgradig relevant <input type="checkbox"/> wenig relevant <input type="checkbox"/> gar nicht relevant

II. FALLBESCHREIBUNGEN

Anhand von Fragen zu typischen klinischen Konstellationen wollen wir Näheres zu Ihrem Beratungsverhalten herausfinden.

A. FRAGEN ZUM THEMA „KINDERWUNSCH“

1. Eine **32 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise** stellt sich mit Kinderwunsch vor. Sie ist **seit 2 Jahren unter 2000 mg/Tag Mycophenolat Mofetil und 5 mg/Tag Prednisolon beschwerdefrei** eingestellt.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf * _____ möglich
- Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

2. Eine **36 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise**, die seit **4 Jahren beschwerdefrei auf 150 mg/Tag Azathioprin und 360 mg/Tag Pyridostigmin** eingestellt ist, stellt sich mit Kinderwunsch vor.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf * _____ möglich
- Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

3. Eine **36 jährige** Patientin mit **generalisierter MG**, die **seit 4 Jahren beschwerdefrei mit 400 mg/Tag Ciclosporin A** eingestellt ist, stellt sich mit Kinderwunsch vor. Die Patientin hatte bislang keine myasthene Krisen.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf * _____ möglich
- Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

* Pyridostigmin=1, Steroide=2, Azathioprin=3, Methotrexat=4, Mycophenolat Mofetil=5, Ciclosporin A=6, Rituximab=7, Intravenöse Immunglobuline=8

Befragung zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung

4. Eine **29 jährige** Patientin mit **okulärer MG**, die **nicht auf Pyridostigmin angesprochen hatte, unter Prednisolontherapie sich besserte, die steroidsparende Therapie mittels Azathioprin nicht vertragen hatte** und **nach Umstellung über 3 Jahre nun unter 15 mg Methotrexat / Woche beschwerdefrei** eingestellt ist, stellt sich mit Kinderwunsch vor.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf * _____ möglich
- Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

5. Eine **39 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **bisher ohne myasthene Krisen** in der Vergangenheit, die seit Diagnosestellung **vor 9 Jahren unter Therapie mit 600 mg/Tag Pyridostigmin und 2,5 mg/Tag Prednisolon** immer wieder myasthene Beschwerden hat, stellt sich mit Kinderwunsch vor.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich
- Schwangerschaft unter Beibehaltung der Therapie möglich, aber erst nach erfolgter Thymektomie
- Schwangerschaft nach Beendigung der medikamentösen Therapie möglich
- Schwangerschaft nach Therapie-Umstellung auf * _____ möglich
- Keine Schwangerschaft und Beibehaltung der Therapie
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

B. FRAGEN ZUM THEMA „SCHWANGERSCHAFT“

1. Eine **39 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und bisher **ohne myasthene Krisen** leidet seit Diagnosestellung **vor 3 Jahren unter Therapie mittels 300 mg/Tag Pyridostigmin und 1 mg/Tag Prednisolon weiterhin unter einer leichten fluktuierenden generalisierten Muskelschwäche ohne bulbäre Symptome**. Die Patientin ist in der **8. Woche schwanger**.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch
- Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Umstellung der Therapie auf * _____ und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)

* Pyridostigmin=1, Steroide=2, Azathioprin=3, Methotrexat=4, Mycophenolat Mofetil=5, Ciclosporin A=6, Rituximab=7, Intravenöse Immunglobuline=8

Befragung zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung

- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____(Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

2. Eine **32 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise** ist **seit 2 Jahren** auf **10 mg/Woche Methotrexat** und **180 mg/Tag Pyridostigmin** beschwerdefrei eingestellt. Sie ist in der **11. Woche schwanger**.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch
- Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Umstellung der Therapie auf * _____ und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____(Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

3. Eine **36 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise**, die **seit 4 Jahren** auf **100 mg/Tag Azathioprin**, **2,5 mg/Tag Prednisolon** und **300 mg/Tag Pyridostigmin** beschwerdefrei eingestellt ist, stellt sich bei Ihnen vor. Sie ist in der **11. Woche schwanger**.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch
- Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Umstellung der Therapie auf * _____ und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____(Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

4. Eine **33 jährige** Patientin mit **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise** ist **seit 3 Jahren** zufriedenstellend eingestellt auf **2000mg/Tag Mycophenolat Mofetil**. Sie ist in der **9. Woche schwanger**.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch
- Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Umstellung der Therapie auf * _____ und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____(Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

* Pyridostigmin=1, Steroide=2, Azathioprin=3, Methotrexat=4, Mycophenolat Mofetil=5, Ciclosporin A=6, Rituximab=7, Intravenöse Immunglobuline=8

Befragung zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung

5. Eine **33 jährige** Patientin mit **okulärer MG - ohne myasthene Krisen** in der Vergangenheit - ist **seit mehr als 5 Jahren unter 180 mg/Tag Pyridostigmin beschwerdefrei**. Sie ist in der **8. Woche schwanger**.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Einfach-Antwort)

- Beibehaltung der Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Beibehaltung der Therapie und Schwangerschaftsabbruch
- Beendigung der medikamentösen Therapie und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Umstellung der Therapie auf * _____ und Fortführung der Schwangerschaft (mit Durchführung von Feindiagnostik)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

C. FRAGEN ZUM THEMA „ENTBINDUNG“

1. Eine **30 jährige** Patientin mit **seit 3 Jahren beschwerdefrei** eingestellter **generalisierter MG und Z.n. myasthener Krise** stellt sich bei Ihnen in der **30. Schwangerschaftswoche** (bei bisher komplikationslos verlaufener Schwangerschaft) vor und möchte bzgl. der bevorstehenden Entbindung beraten werden.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Mehrfachantworten möglich)

- Entbindungsort frei wählbar
- Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie
- Entbindungsmethode frei wählbar
- Kaiserschnitt
- Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

2. Eine **36 jährige** Patientin mit einer **seit 12 Jahren** bekannten **generalisierten MG** bisher **ohne myasthene Krisen** in der Vergangenheit stellt sich bei Ihnen mit **zunehmenden myasthenen Beschwerden** in der 33. Schwangerschaftswoche (bei bisher komplikationslos verlaufener Schwangerschaft) vor und möchte bzgl. Entbindungsmethoden beraten werden.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Mehrfachantworten möglich)

- Entbindungsort frei wählbar
- Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie
- Entbindungsmethode frei wählbar
- Kaiserschnitt
- Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

3. Eine **38 jährige** Patientin mit **seit 2 Jahren beschwerdefrei** eingestellter **generalisierter MG** und **Z.n. myasthener Krise nach der Geburt des 1. Kindes vor 2 Jahren** stellt sich bei Ihnen in der

* Pyridostigmin=1, Steroide=2, Azathioprin=3, Methotrexat=4, Mycophenolat Mofetil=5, Ciclosporin A=6, Rituximab=7, Intravenöse Immunglobuline=8

Befragung zum Thema Myasthenia gravis und Familienplanung

25. Schwangerschaftswoche (bei bisher komplikationslos verlaufener Schwangerschaft) vor und möchte bzgl. Entbindungsmethoden beraten werden.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Mehrfachantworten möglich)

- Entbindungsort frei wählbar
- Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie
- Entbindungsmethode frei wählbar
- Kaiserschnitt
- Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

4. Eine **42 jährige** Patientin mit **seit 20 Jahren bekannter, beschwerdefrei** eingestellter **okulärer MG** stellt sich bei Ihnen in der 28. Schwangerschaftswoche (bei bisher komplikationslos verlaufener Schwangerschaft) vor und möchte bzgl. Entbindungsmethoden beraten werden.

Was empfehlen Sie der Patientin? (Mehrfachantworten möglich)

- Entbindungsort frei wählbar
- Entbindung in einem Zentrum mit kooperierender Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie
- Entbindungsmethode frei wählbar
- Kaiserschnitt
- Periduralanästhesie während der Geburt (aus neurologischer Indikation)
- Kann ich nicht beurteilen, verweise an einen Kollegen der Fachrichtung _____ (Gynäkologie, Spezialisiertes MG Zentrum)

D. FRAGEN ZUM THEMA „FRUCHTBARKEIT“

1. Eine **25 jährige** Frau mit **kompliziertem Verlauf** einer **generalisierten MG** und **Z.n. myasthenen Krisen** stellt sich bei Ihnen vor. Sie macht sich Sorgen über mögliche negative Effekte der medikamentösen Myasthenie-Therapie auf ihre Fruchtbarkeit (nicht Teratogenität), da sie längerfristig (in ca. 5-10 Jahren) eine Familie gründen möchte.

Welche medikamentösen Therapieoptionen halten Sie in diesem Zusammenhang für unbedenklich und würden Sie im Rahmen einer Risiko-/Nutzenabwägung der Patientin empfehlen? (Mehrfachantworten möglich)

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Pyridostigmin | <input type="checkbox"/> Mycophenolat Mofetil | <input type="checkbox"/> Steroide |
| <input type="checkbox"/> Azathioprin | <input type="checkbox"/> Methotrexat | <input type="checkbox"/> Ciclosporin A |
| <input type="checkbox"/> Rituximab | <input type="checkbox"/> Intravenöse Immunglobuline | |

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

4.3 Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study

Borisow N, Paul F, **Ohlraun S**, Pach D, Fischer F, Dörr J. PLoS One 2014;9:e99106.



Pregnancy in Multiple Sclerosis: A Questionnaire Study

Nadja Borisow^{1,2*}, Friedemann Paul^{1,2}, Stephanie Ohlraun¹, Daniel Pach³, Felix Fischer^{3,4}, Jan Dörr^{1,2}

1 NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, **2** Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, **3** Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, **4** Department of Psychosomatic Medicine, Clinic for Internal Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) preferentially affects females at childbearing age. For this reason patients and treating physicians were frequently confronted with questions concerning family planning, pregnancy and birth.

Objective: The aim of this study was to evaluate the expertise about pregnancy related topics in multiple sclerosis of neurologists in private practice.

Methods: We developed a survey with 16 multiple choice questions about pregnancy related topics and sent it to neurologists in private practice in Berlin, Germany.

Results: 56 completed questionnaires were sent back. 54% of all questions were answered correctly, 21% of the questions were answered with “I don’t know”. Correct answers were more often given by physicians who treat more than 400 MS patients per year ($p = 0.001$). Further positive associations were found for assumed relevance of the topic ($p = 0.002$) and the degree of counseling ($p < 0.001$).

Conclusion: To provide a comprehensive counseling, MS patients with desire for children should be counseled by physicians with a lot of experience in MS treatment.

Citation: Borisow N, Paul F, Ohlraun S, Pach D, Fischer F, et al. (2014) Pregnancy in Multiple Sclerosis: A Questionnaire Study. PLoS ONE 9(6): e99106. doi:10.1371/journal.pone.0099106

Editor: Jerome de Seze, Strasbourg university hospital, France

Received: February 12, 2014; **Accepted:** May 10, 2014; **Published:** June 5, 2014

Copyright: © 2014 Borisow et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported in part by Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Exc. 257). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. No additional external funding was received for this study.

Competing Interests: Friedemann Paul is a PLOS ONE Editorial Board member. This does not alter the authors’ adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials. The other authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: nadja.borisow@charite.de

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system which particularly affects young women. The male to female ratio ranges between 1:2–3 [1,2] and, while incidence seems to increase in general [3,4], it seems to increase even stronger in women [5]. First symptoms typically arise between the third and fifth decade of life which overlaps with the period of reproduction and family planning. Assuming a prevalence in Europe of 70–80/100.000 during the third and fourth decade [1], there are estimated to be 250.000 female MS patients of fertile age in Europe. Hence, there is a great need of patients for counseling about inheritance risk, sexual dysfunctions, influence of MS on a pregnancy, birth and lactation, but also vice versa about the effect of pregnancy on the MS course.

In the past, especially during the first half of 20th century, female patients were often discouraged from becoming mother as pregnancy was considered to be a risk in MS [6]. Although some studies may suggest that MS increases the risk of adverse pregnancy outcomes [7,8], the majority of studies could show that risk of complications during pregnancy and birth outcome is the same as in healthy women [9,10]. Many patients in our outpatient department and in MS internet forums report that they received the advice to deliver by caesarean section although

current studies show that it is not necessarily preferable to vaginal delivery in MS patients [11,12]. Patients report to be frequently advised against peridural anesthesia, although it is well documented that peridural anaesthesia does not increase post partum relapse rate and can be used in MS patients too [13]. The problem of sexual dysfunction seems to be often underestimated as either patients do not report these symptoms or physicians do not routinely ask for them [14]. Briefly summarized, increasing data regarding MS and pregnancy has become available in the literature during the last years [15]. However, it is not known to what extent these findings are transferred into today’s clinical routine.

The uncertainties among patients and attending physicians also apply to handling of MS pharmacotherapy. Within the last years pregnancy registries could show that exposure to interferon beta (IFN- β) and glatiramer acetate (GA) during conception and even during pregnancy seems to be relatively safe [16,17]. However, it is commonly agreed to discontinue IFN- β or GA treatment when pregnancy is detected. Limited data concerning pregnancy is available for the monoclonal antibody natalizumab and the sphingosine receptor modulator fingolimod [18,19]. Mitoxantrone is known for teratogenic effects, and its withdrawal is recommended in female as well as in male patients at least six months before pregnancy. Until now, there are no reliable data whether it

Table 1. Demographic characteristics.

Gender	male	33 (59%)
	female	23 (41%)
Age	<50 years	24 (43%)
	≥50 years	30 (54%)
	not specified	2 (3%)
Board certification	neurology	24 (43%)
	neurology & psychiatry	32 (57%)
Period of board certification	<15 years	24 (43%)
	≥15 years	31 (55%)
	not specified	1 (2%)
Private practice	<10 years	29 (52%)
	≥10 years	26 (46%)
	not specified	1 (2%)
Treated MS patients per quarter	<10	21 (37%)
	10–100	24 (43%)
	>100	11 (20%)
Counseling of female patients concerning pregnancy related topics	extensively	23 (41%)
	to a certain degree	28 (50%)
	not at all	5 (9%)
Counseling of male patients concerning pregnancy related topics	extensively	14 (25%)
	to a certain degree	35 (62%)
	not at all	7 (13%)
Relevance of pregnancy aspects in MS	very relevant	18 (32%)
	moderately relevant	25 (45%)
	little relevant	9 (16%)
	not relevant	3 (5%)
	not specified	1 (2%)

doi:10.1371/journal.pone.0099106.t001

is favorable to start immunomodulatory therapy (IMT) directly after delivery instead of nursing or to postpone IMT in favor of breastfeeding [20,21].

Taken together, MS patients that plan to conceive or are already pregnant have currently unmet needs in terms of guidance. As obstetricians are usually not experienced in MS counseling and, vice versa, neurologists have only little knowledge regarding obstetrics, pregnant MS patients may have difficulties to get competent advice.

This study surveys neurologists as main source of information for pregnant MS patients regarding delivery, course of the disease and medication during pregnancy, child birth and lactation.

Methods

Prior to conducting our study we approached the institutional review board of the Charité – Universitätsmedizin Berlin and received approval for waiver of ethics committee vote.

We collected demographic and general data of the participants (e.g. age, sex, year of completing residency and number of treated MS patients). In Germany it is possible to pass board certification only in neurology or in both neurology and psychiatry; therefore we also asked for the individual specialization.

After a brought review of literature, we created a questionnaire containing 16 multiple choice questions about pregnancy related topics in MS. The questions were chosen among the issues that

were brought up most often by patients in our outpatient department and that are topic of discussion in current literature [15]. These questions were designed as multiple choice items with single correct answer and “I don’t know” option; the language of the questionnaire was German. The questionnaire is available as supplement.

To evaluate the comprehensibility and time needed to complete the questionnaire, questions and possible answers of the survey were at first discussed and reviewed by neurologists and obstetricians not participating in the study. Approximately 15 minutes were needed to fill in the questionnaire.

For further analysis, the 16 questions were assigned to one of three categories.

- 1.) family planning before conception
- 2.) pregnancy and delivery
- 3.) period after delivery.

Category 1 contains questions 1–5, 15 and 16 which deal with inheritance risk, frequency of sexual dysfunction, assisted reproduction technique, handling of immunomodulatory therapy during time of contemplating pregnancy, and influence of pregnancy on the long term course of MS.

Questions 6–11 address relapse rates during pregnancy, pregnancy associated complications, treatment of relapses during

Table 2. Survey results.

	correct	incorrect	I don't know	missing
Inheritance risk	31 (56%)	13 (23%)	9 (16%)	3 (5%)
Frequency of sexual dysfunctions	14 (25%)	28 (50%)	13 (23%)	1 (2%)
IMT before conception (female patients)	28 (50%)	19 (34%)	6 (11%)	3 (5%)
IMT before conception (male patients)	36 (64%)	8 (14%)	11 (20%)	1 (2%)
Escalation therapy before conception	14 (25%)	6 (11%)	11 (20%)	8 (14%)
Relapse rate during pregnancy	47 (84%)	3 (5%)	5 (9%)	1 (2%)
Complications during pregnancy	42 (75%)	7 (13%)	5 (9%)	2 (3%)
Relapse treatment during pregnancy	26 (46%)	18 (32%)	11 (20%)	1 (2%)
Assisted delivery	15 (27%)	11 (19%)	29 (52%)	1 (2%)
Peridural anaesthesia	41 (73%)	4 (7%)	10 (18%)	1 (2%)
Pregnancy outcome	35 (63%)	9 (16%)	10 (18%)	2 (3%)
Post partum relapse rate	37 (66%)	8 (14%)	8 (14%)	3 (5%)
Breast feeding	17 (31%)	27 (48%)	9 (16%)	3 (5%)
IMT post partum	33 (59%)	8 (14%)	7 (13%)	8 (14%)
Influence of pregnancies on longterm MS course	35 (63%)	3 (5%)	14 (25%)	4 (7%)
Assisted reproductive technique	12 (21%)	14 (25%)	26 (47%)	4 (7%)

IMT: immunomodulatory therapy.

doi:10.1371/journal.pone.0099106.t002

pregnancy, assisted delivery, peridural anaesthesia, and birth outcome in MS patients; they are summed up in category 2.

Category 3 encloses the questions 12–14 which deal with relapse rates after delivery, breast feeding, and immunomodulatory therapy during lactation.

The questionnaire was mailed to all neurologists in outpatient care in Berlin, registered at the Association of Statutory Health Insurance Physicians (Kassenärztliche Vereinigung). Physicians that treat mainly psychiatric patients ($n = 101$) were excluded from the study. One month later a reminder was sent. Participants received an expense allowance to the amount of 30 Euro. Anonymity was assured by using two envelopes: informed consent, accounting documents and the first envelope containing the completed questionnaire were placed inside a second envelope. In our institution the first envelope was stored separately from the other documents; therefore a personal allocation to specific persons was not possible.

Statistical analysis was performed by using SPSS Statistics version 19. To compare percentages, Kruskal-Wallis-test and Mann-Whitney-U-test were used for independent samples. Wilcoxon signed rank-test was used to compare related samples. Our study was an exploratory analysis, no power calculation had previously been performed, and not more than three groups were compared. Therefore no correction for multiple comparisons was performed.

Results

Demographic Characteristics

Out of 248 neurologists, 56 sent back the completed questionnaire (response rate 23%). Mean age of respondents (\pm SD) was 52 (\pm 8.8) years. They passed board certification as a specialist in neurology on average 17 (\pm 8.8) years ago and were in private practice for 11 (\pm 9.2) years on average. 21 (37%) treat less than 10 MS patients per quarter, 24 (43%) attend 10–100 patients and 11 (20%) treat more than 100 MS patients per quarter. A summary of demographic data is presented in Table 1.

Survey Results

About half (54%) of all questions were answered correctly. Among those who indicated to counsel MS patients about pregnancy related topics extensively or to a certain degree, the rate of correct answers was 59%.

The question which was most frequently answered correctly refers to MS relapse rate during pregnancy. 47 (84%) of the participants knew that relapse rate decreases during the course of pregnancy [13]. 42 (75%) were aware that the rate of pregnancy related complications in MS patients is the same as in healthy women. With 28 (50%) wrong answers the question about frequency of sexual dysfunctions in MS patients was the question most often answered incorrectly. Topics in which most of the participants were aware of their lack of knowledge refer to assisted delivery and artificial fertilization. 52% and 47%, respectively, answered these questions with “I don't know”. Table 2 summarizes the survey results.

After assigning the 16 questions to the three categories mentioned above, we found the most correct answers (68%) within category 2, which refers to the period of pregnancy and questions about delivery. The questions about topics before the beginning of pregnancy (category 1) were answered at least correctly (55%) and mostly with “I don't know” (18%).

Table 3 summarizes the results of the statistical analysis. We compared the percentages of correct and “I don't know” answers for age, sex, board certification, duration in private practice, number of treated MS patients, and the assumed relevance of the topic pregnancy in MS. Moreover, we evaluated the degree of counseling referring to time and content of counseling.

1. *Influence of gender, age and board certification on survey results.* Related to gender, age and the kind of board certification there were no differences in correct and “I don't know” answers to all questions and to the questions of the various groups.
2. *Influence of period of board certification and duration in private practice on survey results.* If we compare neurologists who passed their exam within the last 15 years to those who are specialized in

Table 3. Statistical analysis.

	Correct answers (%)				I Don't know (%)			
	All questions	category			All questions	category		
		1	2	3		1	2	3
Sex								
male	55	54	58	51	21	21	23	22
female	58	47	69	63	21	28	20	9
<i>p</i> -value	0.87	0.27	0.12	0.17	0.26	0.1	0.62	0.23
Board certification								
neurology	61	55	65	64	19	22	19	10
neurology & psychiatry	53	48	60	49	23	25	23	22
<i>p</i> -value	0.27	0.31	0.67	0.83	0.86	0.74	0.97	0.08
Period of board certification								
<15 years	56	47	63	62	22	25	23	13
≥15 years	58	55	64	53	20	23	20	17
<i>p</i> -value	0.47	0.43	0.69	0.26	0.35	0.5	0.42	0.45
Period in private practice								
<10 years	57	51	63	59	23	26	23	17
≥10 years	56	51	62	52	20	22	20	16
<i>p</i> -value	0.9	0.9	0.97	0.4	0.15	0.22	0.19	0.63
Treated MS patients per quarter*								
<10	42	33	51	47	41	45	40	33
10–100	59	52	66	60	14	16	14	9
>100	76	80	76	65	3	3	5	0
<i>p</i> -value	0.001	<0.001	0.08	0.35	<0.001	<0.001	0.001	0.01
Counseling of female patients about pregnancy related topics*								
extensively	69	68	75	57	8	10	7	4
to a certain degree	53	42	59	64	24	27	24	14
not at all	11	14	13	0	84	79	83	100
<i>p</i> -value	<0.001	<0.001	0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Counseling of male patients about pregnancy related topics *								
extensively	71	73	73	63	8	9	8	3
to a certain degree	57	48	66	60	18	22	18	10
not at all	18	18	19	17	73	69	72	83
<i>p</i> -value	<0.001	<0.001	0.003	0.03	0.001	0.001	0.001	<0.001
Relevance of pregnancy aspects in MS								
very/moderately relevant	62	57	69	59	15	17	15	10
little/not relevant	36	28	41	46	46	50	46	38
<i>p</i> -value	0.002	0.002	0.006	0.26	0.001	0.001	0.004	0.014

*Kruskal-Wallis-test; for further analysis Man-Whitney-U-test was used.
doi:10.1371/journal.pone.0099106.t003

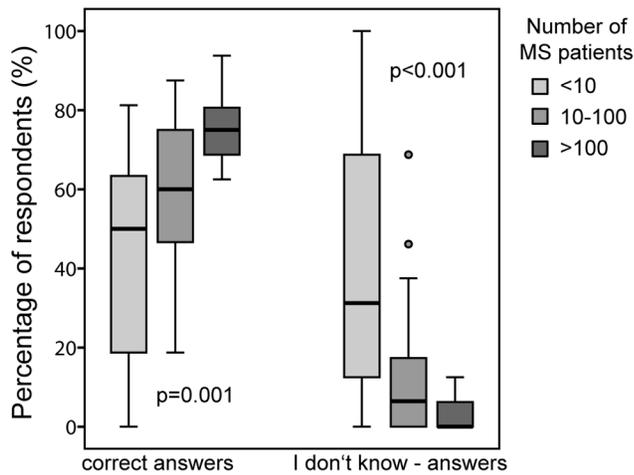


Figure 1. Percentage of correct and I don't know-answers in relation to the number of treated MS patients per quarter: Kruskal-Wallis-test.

doi:10.1371/journal.pone.0099106.g001

neurology more than 15 years we found no significant differences in correct and “I don't know” answers to all questions and to the questions of the various categories. Moreover, there were no differences between physicians in private practice over 10 years compared to neurologists less than 10 years in private practice.

3. *Association between number of treated MS patients and survey results.*

The percentage of correct answers to all 16 questions ($p = 0.001$) and to the questions of category 1 ($p < 0.001$) was significantly associated with the number of treated MS patients. Moreover, the rate of questions answered with “I don't know” decreases with rising numbers of attended patients for all questions ($p = 0.001$) and for the questions of the various categories ($p < 0.001$; $p = 0.001$ and $p = 0.01$, respectively; Figure 1).

4. *Association between degree of counseling of female patients and survey results.*

Significant correlations were found between the degree of counseling and the number of correct answers to all 16 questions ($p < 0.001$) and to questions of the three categories ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). Participants that rarely advise patients about pregnancy topics significantly more often answered “I don't know” to all questions and to questions of the single categories ($p < 0.001$).

5. *Association between degree of counseling of male patients and survey results.*

The percentage of correct answers to all 16 questions ($p < 0.001$) and to the questions of the three categories ($p < 0.001$, $p = 0.003$ and $p = 0.03$) significantly correlated with the degree of counseling. With rising degree of counseling the rate of questions answered with “I don't know” decreased for all questions ($p = 0.001$) and for the questions of the three categories ($p = 0.001$, $p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

6. *Influence of assumed relevance of pregnancy in MS on survey results.*

Physicians that consider pregnancy in MS to be a relevant topic in their practice more frequently answered correctly to all questions ($p = 0.002$) and to questions of category 1 ($p = 0.002$) and 2 ($p = 0.006$). Low assumed relevance is associated with more “I don't know” answers related to all of the 16 questions ($p = 0.001$) and to questions of category 1 ($p = 0.001$), category 2 ($p = 0.004$) and category 3 ($p = 0.014$).

Discussion

The intention of the study was to investigate neurologists' expertise in MS and pregnancy. Overall, respondents answered about half of our questions correctly. Only seven out of 56 (13%) participants indicated not to counsel male and/or female MS patients about pregnancy and sending them to specialized outpatient centers, to a gynecologist, general practitioner or other neurologists. The remaining 49 (87%) physicians reported to counsel MS patients at least to a certain extent. Erroneous knowledge or knowledge gaps revealed by our survey are particularly concerning as they might influence the treatment of patients: for example, 27% of the participants would treat a MS relapse with high dose methylprednisolone (MP) throughout pregnancy. Although administration of MP is not strictly contraindicated during pregnancy, one should be aware that steroids are weak teratogens with higher risks for oral clefts (OR 3.35) [22], miscarriage (12 vs. 7%) [23], and preterm birth (27 vs. 11%) [23] after exposition during the first trimester [22–24]. Hence, a strict risk-benefit-assessment is required during the first three months of pregnancy. In contrast, 10% are erroneously convinced that MP is contraindicated throughout the entire pregnancy, although during second and third trimester the use of steroids does not seem to have adverse effects on the fetus [24].

Handling with IFN- β and GA in the context of pregnancy is controversially discussed. According to IFN- β manufacturers' information, starting of IFN- β therapy during pregnancy is contraindicated. Likewise, it is common practice to discontinue IFN- β or GA treatment when a pregnancy is detected. On the other hand, the manufacturers indicate that in highly active MS IFN- β discontinuation during pregnancy should be critically weighted up against the risk of severe relapses and there are several reports showing no detrimental effects when IFN- β and GA were continued during pregnancy [25,26]. This view, however, conflicts with Lu et al. [27], who in general recommend discontinuation of DMT when a pregnancy is planned. This recommendation is based on one single study where birth weight and length were reduced on average by 114 g and 1.1 cm, respectively [28]. However, unlike mitoxantrone, no precise interval between withdrawal of IFN- β and begin of unprotected sexual intercourse is defined in women planning to conceive. On the contrary, some authors warn of leaving patients untreated while waiting for conception [29].

Prevalence of sexual dysfunction is underestimated by many physicians. 50% of respondents think that only 10 or 40% of MS patients were affected by symptoms like reduced libido, erectile dysfunction or disturbances of ejaculation. However, recent studies showed that up to 70% of MS patients suffer from sexual dysfunctions [30,31]. Moreover, 20% respectively 8% of respondents erroneously think that a vaginal delivery mode or a peridural anesthesia is responsible for higher relapse rate after delivery. That is a cause of concern as thereby unnecessarily a primary caesarian section may be recommended or patients unnecessarily avoid peridural anesthesia. The questions most often answered with “I don't know” refer to assisted delivery and artificial fertilization which reflects the necessity of close cooperation with obstetricians. Overall, a fifth (21%) of all questions were answered with “I don't know”.

Most knowledge gaps concern questions of category 1 dealing with family planning before conception. This is a cause of concern as incorrect advice at this time may have devastating consequences such as abstaining from having children at all, or abortion or congenital malformations due to certain medications. The percentage of correct answers significantly increases when more

than 100 MS patients were treated per quarter (\approx 400 MS patients per year).

Until now, the only study which investigated neurologists' treatment regimes about gender specific topics in MS was performed by Coyle et al [32]. In that study, which was reported in 2004, up to 79% of respondents recommended discontinuing IMT prior to planned conception, whereas in our study only 27% counsel in this way. In our study 50% gave advice for discontinuing IMT only after conception, compared to 20% in the other study. These differences probably reflect the changes in treatment strategies due to the increase of knowledge over the last ten years. Further questions in the study by Coyle et al. [32] refer to contraception, menstrual irregularities, hormone replacement therapy, and breastfeeding. Other relevant topics such as treatment of relapses during pregnancy and lactation, mode of delivery, or risks of assisted reproductive technique were not discussed. Another limitation of that study is that only female neurologists were included. The surveyed cohort was less homogenous than ours, as the interviewed physicians worked as well in private practice as in academic and MS centers in the USA and Canada. In our study only physicians in private practice in Berlin were surveyed.

Our study has a number of limitations as well. As response rate was only 23% a non-response bias cannot be ruled out. However, previous questionnaire studies among physicians showed only few differences between responders and non-responders [33–35] suggesting that nonresponse bias may not be as crucial as in surveys of the general population. Since only city-based physicians in private practice were included it is impossible to estimate to what degree our results are representative of other regions or countries. Berlin is Germany's largest city, and supposedly, the overall offer for education is higher than in rural areas. Therefore it cannot be ruled out that our survey performed in rural areas might have resulted in a lower proportion of correct answers. Although our findings are not applicable to rural areas, it is possible that our results even overestimate physicians' expertise in general. Moreover, compared to neurologists in private practice, hospital-based physicians and neurologists in other institutions may differ in their expertise about pregnancy aspects in MS. To address these issues, a survey of neurologists outside Berlin as well

as of physicians in academic centers and the comparison to neurologists in private practice might be the objective of further studies.

One fifth of the participants in our study do not consider pregnancy to be a relevant topic in their practice. We assume that those physicians who answered the questionnaire are in general more interested in the topic than non-responders. Thus, it is possible that expertise in general may be lower than determined in our study. Likewise, we cannot rule out that respondents looked up the relevant information which could also result in overestimation of expertise.

To sum up, our results provide some insights into the state of knowledge among neurologists in private practice in Berlin, Germany. MS patients cannot take for granted to receive correct advice concerning pregnancy related topics. Level of expertise rises with the number of attended MS patients and assumed relevance of the topic. Therefore MS patients should seek advice from physicians attending a large number of MS patients. Many uncertainties regarding assisted delivery and artificial fertilization reveals the importance of close cooperation with attending obstetricians.

Supporting Information

Questionnaire S1 Multiple sclerosis (MS), family planning and pregnancy. (DOC)

Acknowledgments

We thank Klaus-Dieter Wernecke, Sostana Statistics GmbH, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany and Gerda Siebert, Institute of Biometrics Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany for performing statistical analysis.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: NB SO JD. Performed the experiments: NB SO. Analyzed the data: NB DP FF. Contributed reagents/materials/analysis tools: DP FF FP. Wrote the paper: NB FP JD.

References

- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, et al. (2006) The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 13: 700–722. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x.
- Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S (2010) Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl* 22: 2–13. doi:10.3109/09540261003589216.
- Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzamourisakakis M, Nikolakaki H, et al. (2012) Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 78: 1728–1735. doi:10.1212/WNL.0b013e31825830a9.
- Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, et al. (2006) Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 5: 932–936. doi:10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
- Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, et al. (2012) Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One* 7: e48078. doi:10.1371/journal.pone.0048078.
- Schapiro K, Poskanzer DC, Newell DJ, Miller H (1966) Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 89: 419–428.
- Chen YH, Lin HL, Lin HC (2009) Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 15: 606–612. doi:10.1177/1352458508101937.
- Dahl J, Myhr K-M, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE (2005) Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 65: 1961–1963. doi:10.1212/01.wnl.0000188898.02018.95.
- Finkelsztajn A, Brooks JBB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD (2011) What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 118: 790–797. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x.
- Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, et al. (2011) Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 70: 41–50. doi:10.1002/ana.22483.
- Jalkanen A, Alanen A, Airas L, Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group (2010) Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 16: 950–955. doi:10.1177/1352458510372629.
- Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW (2002) Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 186: 446–452.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 339: 285–291. doi:10.1056/NEJM199807303390501.
- Calabrò RS, De Luca R, Conti-Nibali V, Reitano S, Leo A, et al. (2013) Sexual Dysfunction in Male Patients with Multiple Sclerosis: A Need for Counseling! *Int J Neurosci*. doi:10.3109/00207454.2013.865183.
- Borisov N, Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J, et al. (2012) Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J* 3: 9. doi:10.1186/1878-5085-3-9.
- Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G (2011) Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 17: 423–430. doi:10.1177/1352458510394610.
- Weber-Schoendorfer C, Schaefer C (2009) Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 15: 1037–1042. doi:10.1177/1352458509106543.

18. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJP, Lotgering FK (2011) Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol Scand* 123: 430–433. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01426.x.
19. Hellwig K, Haghikia A, Gold R (2011) Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 17: 958–963. doi:10.1177/1352458511401944.
20. Hellwig K, Haghikia A, Agne H, Beste C, Gold R (2009) Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66: 1580–1581; author reply 1581. doi:10.1001/archneurol.2009.281.
21. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Muiola L, et al. (2011) Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 77: 145–150. doi:10.1212/WNL.0b013e318224af9.
22. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, et al. (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62: 385–392. doi:10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
23. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A (2004) Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol Elmsford N* 18: 93–101. doi:10.1016/j.reprotox.2003.10.007.
24. Ferrero S, Pretta S, Ragni N (2004) Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115: 3–9. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.10.020.
25. Hellwig K, Gold R (2011) Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol* 258: 502–503. doi:10.1007/s00415-010-5758-2.
26. Dung AA, Panda AK (2014) Interferon β -1a therapy for multiple sclerosis during pregnancy: an unresolved issue. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-201273.
27. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, et al. (2012) Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 79: 1130–1135. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698c64.
28. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, et al. (2010) Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 75: 1794–1802. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fd62bb.
29. Charles JA, Tremlett H, Lu E, Guimond C, Sadovnick AD (2013) Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 80: 1068–1069. doi:10.1212/01.wnl.0000428359.07207.f6.
30. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, et al. (1999) Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 5: 418–427.
31. Celik DB, Poyraz EÇ, Bingöl A, Idiman E, Ozakbaş S, et al. (2013) Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci* 324: 17–20. doi:10.1016/j.jns.2012.08.019.
32. Coyle PK, Christie S, Fodor P, Fuchs K, Giesser B, et al. (2004) Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 10: 582–588.
33. McFarlane E, Olmsted MG, Murphy J, Hill CA (2007) Nonresponse bias in a mail survey of physicians. *Eval Health Prof* 30: 170–185. doi:10.1177/0163278707300632.
34. Hovland EJ, Romberg E, Moreland EF (1980) Nonresponse bias to mail survey questionnaires within a professional population. *J Dent Educ* 44: 270–274.
35. Kellerman SE, Herold J (2001) Physician response to surveys. A review of the literature. *Am J Prev Med* 20: 61–67.

Teil 2

In diesem Abschnitt des Fragebogens stellen wir Ihnen insgesamt 16 Fragen zum Thema Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Multipler Sklerose. Bitte gehen Sie die Fragen der Reihe nach durch und beantworten Sie die Fragen, indem Sie ein Kreuz in das entsprechende Kästchen setzen. Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an, Mehrfachnennungen sind nicht möglich. Streichen Sie ein versehentlich falsch gesetztes Kreuz bitte deutlich durch und kreuzen dann das richtige Kästchen an. Bitte beantworten Sie jede Frage.

1.) Um wie viel höher ist, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, das Risiko für Kinder eines an MS erkrankten Elternteils, ebenfalls an MS zu erkranken?

- nicht erhöht
- 6 – 12-mal so hoch
- 20 – 30-mal so hoch
- nicht sicher/weiß es nicht.

2.) Wie hoch ist der Anteil sexueller Funktionsstörungen (z.B. verminderte Libido, Erektions- oder Ejakulationsstörungen, Schwierigkeiten einen Orgasmus zu erreichen) bei MS-Patienten ungefähr?

- 10%
- 40%
- 70%
- nicht sicher/weiß es nicht.

3.) In wie weit wird die MS-Schubrate durch eine Schwangerschaft beeinflusst?

- Die Schubrate sinkt im Verlauf der Schwangerschaft.
- Die Schubrate bleibt unverändert.
- Die Schubrate steigt im Verlauf der Schwangerschaft.
- nicht sicher/weiß es nicht.

4.) Wie verlaufen im Vergleich zu gesunden Frauen Schwangerschaften bei MS-Patientinnen?

- Es treten seltener Komplikationen wie (Prä-)Eklampsie oder Gestationsdiabetes auf
- Die Rate an schwangerschaftsbedingten Komplikationen ist vergleichbar mit gesunden Schwangeren.
- Es treten häufiger Komplikationen während der Schwangerschaft auf als bei gesunden Schwangeren..
- nicht sicher/weiß es nicht.

5.) In wie weit kann während der Schwangerschaft eine Schubbehandlung mit Methylprednisolon erfolgen?

- Schübe können, genauso wie bei nicht-schwangeren MS-Patientinnen, uneingeschränkt mit Cortison behandelt werden.
- Lediglich im 2. und 3. Trimenon ist eine hochdosierte Methylprednisolon-Therapie unbedenklich.
- Die Gabe von Methylprednisolon ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.
- nicht sicher/weiß es nicht.

6.) Welche Aussage zur immunmodulatorischen Basistherapie weiblicher MS-Patienten trifft zu?

- Interferone (IFN) und Glatirameracetat (GA) müssen 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Die Einnahme von IFN und GA während der Konzeption und in den ersten Wochen der Schwangerschaft geht nach aktueller Studienlage nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher, sollte nach Feststellung der Schwangerschaft jedoch beendet werden.
- Die Einnahme von IFN und GA kann ohne Bedenken während der gesamten Schwangerschaft fortgeführt werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

7.) Welche Empfehlungen sollten männlichen MS-Patienten mit Kinderwunsch gegeben werden?

- Interferone (IFN) und Glatirameracetat (GA) sollten 3-6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Aktuelle Studien belegen eine erhöhte Abortrate sowie ein erniedrigtes Geburtsgewicht durch Einnahme von IFN oder GA zum Zeitpunkt der Zeugung.
- Die Einnahme von IFN und GA kann auch bei Kinderwunsch fortgeführt werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

8.) Welche Aussage trifft zu?

- Aktuelle Daten belegen ein deutlich erhöhtes Risiko kongenitaler Malformationen durch Exposition mit Natalizumab (Tysabri®) während der Schwangerschaft.
- Patientinnen mit Fingolimod (Gilenya®)-Einnahme ist eine Fortführung dieser Medikation während der Schwangerschaft zu empfehlen, da dieses vorrangig bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt wird.
- Eine Medikation mit Mitoxantron sollte sowohl bei weiblichen als auch männlichen MS-Patienten 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

9.) Welche Aussage zur assistierten Entbindung bei MS-Patientinnen trifft zu?

- In Studien konnte gezeigt werden, dass bei MS-Patientinnen häufiger der Einsatz einer Zangen- oder Vakuumentextraktion erforderlich ist.
- Zur Vermeidung von Komplikationen sollte MS-Patientinnen generell eine geplante Sectio empfohlen werden.
- Im Vergleich zur Sectio führt eine vaginale Entbindung über die vermehrte Freisetzung adrenerger und noradrenerger Hormone zu einer erhöhten Rate postpartaler Schübe.
- nicht sicher/weiß es nicht.

10.) Welche Aussage zur Periduralanästhesie (PDA) bei MS-Patientinnen trifft zu?

- Eine PDA sollte bei MS-Patientinnen vermieden werden, da sie mit einer erhöhten Rate an Geburtskomplikationen einhergeht.
- Eine PDA führt zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität in den Monaten nach der Entbindung.
- Eine PDA hat keinen Einfluß auf die postpartale Schubrate und kann auch bei MS-Patientinnen eingesetzt werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

11.) Welche Aussage zum Ausgang von Schwangerschaften bei MS-Patientinnen (ohne Medikation) trifft zu?

- Schwangerschaften bei MS-Patientinnen unterscheiden sich hinsichtlich des Risikos von Aborten, Frühgeburten oder kongenitaler Malformationen nicht von denen gesunder Mütter.
- Kindern von MS-Patientinnen haben ein geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Kontrollen.
- Bei MS-Patientinnen ist häufiger mit Spontanaborten und Frühgeburten zu rechnen.
- nicht sicher/weiß es nicht.

12.) Wie entwickelt sich die Schubrate in den ersten Monaten nach der Entbindung?

- Die Schubrate ist niedriger als in der Zeit vor der Schwangerschaft.
- Die Schubrate ist unverändert im Vergleich zur Zeit vor der Schwangerschaft.
- Die Schubrate ist höher als in der Zeit vor der Schwangerschaft.
- nicht sicher/weiß es nicht.

13.) Welche Aussage zum Einfluss des Stillens auf das Risiko postpartaler Schübe trifft zu?

- Die Studienlage zum Einfluss des Stillens auf die Schubrate ist nicht eindeutig.
- Durch Stillen kann nachweislich die Krankheitsaktivität und damit die Anzahl postpartaler Schübe reduziert werden.
- Bei ausschließlichem Stillen steigt die postpartale Schubrate an, daher ist Patientinnen mit MS davon abzuraten.
- nicht sicher/weiß es nicht.

14.) Welche Aussage zur MS-Therapie während der Stillzeit trifft zu?

- Während der Stillzeit ist zur Behandlung eines akuten Schubs mit Cortison ein sofortiges Abstillen indiziert.
- Nach der Entbindung ist, auch wenn gestillt wird, eine rasche Wiederaufnahme der immunmodulatorischen Therapie (IMT) möglich und indiziert, da IFN und GA nicht muttermilchgängig sind.
- Während der Stillzeit muss individuell zwischen einer frühzeitigen Wiederaufnahme der IMT und möglichen positiven Effekten des Stillens auf das Neugeborene abgewogen werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

15.) In wie weit haben Schwangerschaften bzw. Entbindungen Einfluss auf den Langzeitverlauf einer MS-Erkrankung?

- Schwangerschaften führen im Langzeitverlauf zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität und gehen mit einem höheren Behinderungsgrad einher.
- Schwangerschaften wirken sich langfristig positiv auf den Krankheitsverlauf einer MS aus und führen zu einer Abnahme der Krankheitsprogression.
- Bisherige Studien konnte keine sicheren protektiven, jedoch auch keine negativen Effekte auf den MS-Langzeitverlauf zeigen.
- nicht sicher/weiß es nicht.

16.) Welche Aussage zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen trifft zu?

- Eine Multiple Sklerose stellt eine Kontraindikation für die Durchführung assistierter reproduktionsmedizinischer Verfahren dar.
- Patientinnen sollten über ein erhöhtes Schubrisiko durch die hormonelle Behandlung im Rahmen der künstlichen Befruchtung aufgeklärt werden.
- Eine Behandlung mit IFN oder GA sollte spätestens mit dem Beginn reproduktionsmedizinischer Verfahren abgesetzt werden.
- nicht sicher/weiß es nicht.

Herzlichen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens !

Bitte prüfen Sie jetzt noch einmal, ob Sie alle Fragen beantwortet haben. Stecken Sie dann den Fragebogen in den vorbereiteten Rückumschlag und senden Sie ihn bitte an unsere Studienambulanz zurück.

4.4 Myasthenia gravis und Schwangerschaft

Klehmet J, **Ohlraun S**, Meisel A. Akt Neurol 2014;41:447-53.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387786>

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. **Komplette Publikationsliste**

1. **Ohlraun S**, Klehmet J, Grittner U, Hoffmann S, Heuschmann PU, Meisel A. Myasthenia gravis und Familienplanung: Wie beraten Neurologen ihre Patientinnen? *Akt Neurol* 2015;42:1-9.
2. **Ohlraun S**, Hoffmann S, Klehmet J, Kohler S, Grittner U, Schneider A, Heuschmann PU, Meisel A. Impact of Myasthenia gravis on family planning: How do women with Myasthenia gravis decide and why? *Muscle Nerve* 2015;52:371-9.
3. Klehmet J, **Ohlraun S**, Meisel A. Myasthenia gravis and Pregnancy. *Akt Neurol* 2014;41:447-53.
4. Borisow N, Paul F, **Ohlraun S**, Pach D, Fischer F, Dörr J. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014;9:e99106.
5. **Ohlraun S**, Wollersheim T, Weiß C, Martus P, Weber-Carstens S, Schmitz D, Schuelke M. CARbon Dioxide for the treatment of Febrile seizures: rationale, feasibility, and design of the CARDIF-study. *J Transl Med* 2013;11:157.
6. Rosche B, Wernecke KD, **Ohlraun S**, Dörr JM, Paul F. Trichuris suis ova in relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome (TRIOMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:112.
7. Harms H, Hoffmann S, Malzahn U, **Ohlraun S**, Heuschmann P, Meisel A. Decision-making in the diagnosis and treatment of stroke-associated pneumonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1225-30.
8. Ulm L, **Ohlraun S**, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, Hartmann O, Meisel C, Anker SD, Meisel A. STRoke Adverse outcome is associated With NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke* 2013;8:598-603.
9. Schinzel J, Schwarzlose L, Dietze H, Bartusch K, Weiss S, **Ohlraun S**, Paul F, Dörr J. Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:94.
10. Ulm L, Harms H, **Ohlraun S**, Reimnitz P, Meisel A. Impact of infections on long-term outcome after severe middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci* 2012;319:15-7.

11. Dorr J, **Ohlraun S**, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:15.
12. Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, **Ohlraun S**, Zipp F, Paul F. Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2012;96:62-7.
13. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, **Ohlraun S**, Zipp F, Paul F. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 2010;16:893-6.
14. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, **Ohlraun S**, Zipp F, Paul F. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1134-40.
15. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, **Ohlraun S**, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:647-52.
16. Mathieu F, Dizier MH, Etain B, Jamain S, Rietschel M, Maier W, Albus M, McKeon P, Roche S, Blackwood D, Muir WJ, Henry C, Malafosse A, Preisig M, Ferrero F, Cichon S, Schumacher J, **Ohlraun S**, Propping P, Abou Jamra R, Schulze TG, Zelenica D, Charon C, Marusic A, Dernovsek MC, Gurling H, Nöthen M, Lathrop M, Leboyer M, Bellivier F. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: Evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:1425-33.
17. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, **Ohlraun S**, Zipp F, Dettling M, Paul F. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:93-9.
18. Meyer T, Maier A, Borisow N, Dullinger JS, Splettstösser G, **Ohlraun S**, Münch C, Linke P. Thalidomide causes sinus bradycardia in ALS. *J Neurol* 2008;255:587-91.
19. Winantea J, Hoang MN, **Ohlraun S**, Rietschel M, Cichon S, Propping P, Nöthen MM, Freudenberg J, Freudenberg-Hua Y. A summary statistic approach to

- sequence variation in noncoding regions of six schizophrenia-associated gene loci. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1037-43.
20. Etain B, Mathieu F, Rietschel M, Maier W, Albus M, McKeon P, Roche S, Kealey C, Blackwood D, Muir W, Bellivier F, Henry C, Dina C, Gallina S, Gurling H, Malafosse A, Preisig M, Ferrero F, Cichon S, Schumacher J, **Ohlraun S**, Borrmann-Hassenbach M, Propping P, Abou Jamra R, Schulze TG, Marusic A, Dernovsek ZM, Giros B, Bourgeron T, Lemainque A, Bacq D, Betard C, Charon C, Nöthen MM, Lathrop M, Leboyer M. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry* 2006;11:685-94.
 21. Netzer C, Todt U, Heinze A, Freudenberg J, Zumbroich V, Becker T, Goebel I, **Ohlraun S**, Goebel H, Kubisch C. Haplotype-based systematic association studies of ATP1A2 in migraine with aura. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:257-60.
 22. Schumacher J, Kaneva R, Jamra RA, Diaz GO, **Ohlraun S**, Milanova V, Lee YA, Rivas F, Mayoral F, Fuerst R, Flaquer A, Windemuth C, Gay E, Sanz S, González MJ, Gil S, Cabaleiro F, del Rio F, Perez F, Haro J, Kostov C, Chorbov V, Nikolova-Hill A, Stoyanova V, Onchev G, Kremensky I, Strauch K, Schulze TG, Nürnberg P, Gaebel W, Klimke A, Auburger G, Wienker TF, Kalaydjieva L, Propping P, Cichon S, Jablensky A, Rietschel M, Nöthen MM. Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *Am J Hum Genet* 2005;77:1102-11.
 23. Schulze TG, **Ohlraun S**, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S, Jamra RA, Becker T, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Illig T, Klopp N, Wellek S, Cichon S, Henn FA, McMahon FJ, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry* 2005;162:2101-8.
 24. Abou Jamra R, Schumacher J, Becker T, Dahdouh F, **Ohlraun S**, Suliman H, Schulze TG, Tullius M, Kovalenko S, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S. No evidence for an association between variants at the proline

- dehydrogenase locus and schizophrenia or bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 2005;15:195-8.
25. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, **Ohlraun S**, Klopp N, Binder EB, Schulze TG, Deschner M, SchmäI C, Höfels S, Zobel A, Illig T, Propping P, Holsboer F, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:307-14.
 26. Glaser B, Schumacher J, Williams HJ, Jamra RA, Ianakiev N, Milev R, **Ohlraun S**, Schulze TG, Czerski PM, Hauser J, Jönsson EG, Sedvall GC, Klopp N, Illig T, Becker T, Propping P, Williams NM, Cichon S, Kirov G, Rietschel M, Murphy KC, O'Donovan MC, Nöthen MM, Owen MJ. No association between the putative functional ZDHHC8 single nucleotide polymorphism rs175174 and schizophrenia in large European samples. *Biol Psychiatry* 2005;58:78-80.
 27. Abou Jamra R, Sircar I, Becker T, Freudenberg-Hua Y, **Ohlraun S**, Freudenberg J, Brockschmidt F, Schulze TG, Gross M, Spira F, Deschner M, SchmäI C, Maier W, Propping P, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Schumacher J. A family-based and case-control association study of trace amine receptor genes on chromosome 6q23 in bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2005;10:618-20.
 28. Fangerau H, **Ohlraun S**, Granath RO, Nöthen MM, Rietschel M, Schulze TG. Computer-assisted phenotype characterization for genetic research in psychiatry. *Hum Hered* 2004;58:122-30.
 29. Hoefgen B, Schulze TG, **Ohlraun S**, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:247-51.
 30. Müller DJ, Barkow K, Kovalenko S, **Ohlraun S**, Fangerau H, Kölsch H, Lemke MR, Held T, Nöthen MM, Maier W, Heun R, Rietschel M. Suicide attempts in schizophrenia and affective disorders with relation to some specific demographical and clinical characteristics. *Eur Psychiatry* 2005;20:65-9.
 31. Grigoriu-Serbanescu M, Nöthen MM, **Ohlraun S**, Propping P, Maier W, Wickramaratne P, Georgescu MJ, Prelipceanu D, Grimberg M, Sima D, Rietschel

- M. Family history influences age of onset in bipolar I disorder in females but not in males. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B:6-11.
32. Paus S, Rietschel M, Schulze TG, **Ohlraun S**, Diaconu CC, Van Den Bogaert A, Maier W, Propping P, Cichon S, Nöthen MM. Systematic screening for mutations in the human N-methyl-D-aspartate receptor 1 gene in schizophrenic patients from the German population. *Psychiatr Genet* 2004;14:233-4.
 33. Schumacher J, Abou Jamra R, Becker T, Klopp N, Franke P, Jacob C, Sand P, Fritze J, **Ohlraun S**, Schulze TG, Rietschel M, Illig T, Propping P, Cichon S, Deckert J, Nöthen MM. Investigation of the DAOA/G30 locus in panic disorder. *Mol Psychiatry* 2005;10:428-9.
 34. Serretti A, Lorenzi C, Mandelli L, Cichon S, Schumacher J, Nöthen MM, Rietschel M, Tullius M, **Ohlraun S**. DRD4 exon 3 variants are not associated with symptomatology of major psychoses in a German population. *Neurosci Lett* 2004;368:269-73.
 35. Cichon S, Buervenich S, Kirov G, Akula N, Dimitrova A, Green E, Schumacher J, Klopp N, Becker T, **Ohlraun S**, Schulze TG, Tullius M, Gross MM, Jones L, Krastev S, Nikolov I, Hamshere M, Jones I, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kapelski P, Bogaert AV, Illig T, Hauser J, Maier W, Berrettini W, Byerley W, Coryell W, Gershon ES, Kelsoe JR, McInnis MG, Murphy DL, Nurnberger JI, Reich T, Scheftner W, O'Donovan MC, Propping P, Owen MJ, Rietschel M, Nöthen MM, McMahon FJ, Craddock N. Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin. *Nat Genet* 2004;36:783-4.
 36. Abou Jamra R, Schumacher J, Golla A, Richter C, Otte AC, Schulze TG, Ohlraun S, Maier W, Rietschel M, Cichon S, Propping P, Nöthen MM. Family-based association studies of alpha-adrenergic receptor genes in chromosomal regions with linkage to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126B:79-81.
 37. Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, **Ohlraun S**, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9:203-7.
 38. Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, **Ohlraun S**, Kovalenko S, Becker T, Freudenberg J, Jönsson EG, Mattila-Evenden M, Sedvall GC,

- Czerski PM, Kapelski P, Hauser J, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S. The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1438-43.
39. Müller DJ, Schulze TG, Macciardi F, **Ohlraun S**, Gross MM, Scherk H, Neidt H, Syagailo YV, Grässle M, Nöthen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel M. Moclobemide response in depressed patients: association study with a functional polymorphism in the monoamine oxidase A promoter. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:157-8.
40. Jahnes E, Müller DJ, Schulze TG, Windemuth C, Cichon S, **Ohlraun S**, Fangerau H, Held T, Maier W, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M. Association study between two variants in the DOPA decarboxylase gene in bipolar and unipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 2002;114:519-22.
41. Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Gross M, Fangerau-Lefèvre H, Illes F, **Ohlraun S**, Cichon S, Held T, Propping P, Nöthen MM, Maier W, Rietschel M. Further evidence for age of onset being an indicator for severity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2002;68:343-5.
42. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, McCreadie RG, **Ohlraun S**, Ferrier N, Masellis M, Verga M, Scharfetter J, Rietschel M, Lovlie R, Levy UH, Meltzer HY, Kennedy JL, Steen VM, Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:105-19.
43. Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Gross M, Bauer I, Fangerau-Lefèvre H, Illes F, **Ohlraun S**, Fimmers R, Cichon S, Held T, Propping P, Nöthen MM, Maier W, Rietschel M. Caught in the trio trap? Potential selection bias inherent to association studies using parent-offspring trios. *Am J Med Genet* 2001;105:351-3.
44. Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Scherk H, **Ohlraun S**, Syagailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grässle M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nöthen MM, Maier W, Lesch KP, Rietschel M. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:801-3.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Andreas Meisel für die stets zuverlässige, motivierende, sowie ausdauernde und freundliche Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit bedanken. Allen Mitarbeitern der AG Zerebrovaskuläre Erkrankungen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Meisel und der AG Klinische Neuroimmunologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Friedemann Paul danke ich für die fachliche Diskussion und gute Zusammenarbeit. Zuletzt möchte ich meiner Familie für die stetige Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit meiner Promotion bedanken.