

Aus dem Institut für Neuroimmunologie
und klinische Multiple Sklerose Forschung
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Roland Martin

**Systematische Aufarbeitung der Evidenz und
Patienteninformation zur Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS)**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Nina Schäffler
aus
Bremen

Hamburg, 2008

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	Prof. Dr. Christoph Heesen
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. Monika Bullinger
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in:	Prof. Dr. Roland Martin

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: 19.6.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Einführung in die Thematik, Zielsetzung und Fragestellung	1
1.2.	Multiple Sklerose (MS)	4
1.2.1.	Epidemiologie der MS	4
1.2.2.	Ätiologie und Pathogenese der MS	5
1.2.3.	Verlaufsformen, Symptomatik und Prognose der MS	6
1.2.4.	Therapie der MS	8
1.3.	Diagnostik der MS	9
1.3.1.	MS-Diagnosekriterien	9
1.3.2.	Untersuchungsmethoden	15
1.3.3.	Beurteilung der Güte diagnostischer Tests	20
1.4.	Patienteninformation bei MS	21
1.4.1.	Evidenzbasierte Medizin(EBM) und Patienteninformation(EBPI)	21
1.4.2.	Ansatzpunkte der EBPI bei MS	22
1.4.3.	Kommunikation von Unsicherheiten	23
2.	Material und Methoden	24
2.1.	Systematische Literaturrecherche	24
2.1.1.	Kriterien für die Studienauswahl	24
2.1.2.	Suchstrategie	25
2.1.3.	Literaturauswahl	26
2.2.	Faltblatt „MS-Verdacht- Was nun?“	27
2.2.1.	Entwicklung des Faltblattes	27
2.2.2.	Entwicklung des Evaluationsbogens	28
2.2.3.	Ablauf der Datenerhebung	30
2.2.4.	Statistische Auswertung	30
2.2.5.	Patienteninterviews	31
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche	32
3.1.1.	Studien zur MRT	32
3.1.2.	Studien zur Liquordiagnostik	43
3.1.3.	Studien zu Evozierten Potentialen (EVOP)	46

3.2.	Evaluation des Faltblattes „MS-Verdacht... was nun?“	49
3.2.1.	Ergebnisse der Gruppe MS-Verdacht „akut“ (n=26)	49
3.2.2.	Ergebnisse der Gruppe MS-Verdacht „retrospektiv“ (n= 70)	55
3.2.3.	Ergebnisse der gesamten Gruppe (n=96)	60
3.3.	Ergebnisse der Auswertung der Interviews	63
4.	Diskussion	71
5.	Zusammenfassung	82
6.	Literaturverzeichnis	83
6.1.	Abbildungsverzeichnis	92
6.2.	Abkürzungsverzeichnis	93
7.	Anhang	94
7.1.	Faltblatt: „MS-Verdacht... was nun?“	95
7.2.	Evaluationsbogen für die „akut“-Patienten	97
7.3.	Evaluationsbogen für die „retrospektiven“ Patienten	99
7.4.	Lebenslauf	101
7.5.	Danksagung	102
7.6.	Erklärung	103

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik, Zielsetzung und Fragestellung

Die Multiple Sklerose (MS) oder synonym „Enzephalomyelitis disseminata“ zählt in Deutschland zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des frühen und mittleren Erwachsenenalters (Compston et Coles, 2002). Auch wenn diese chronische Erkrankung keine auffällig lebensverkürzende Bedrohung darstellt, begleitet sie doch die Betroffenen vom Moment der Diagnose an ein Leben lang. Da die MS durch einen extrem variablen Verlauf gekennzeichnet ist, konfrontiert eine MS-Diagnose, gerade in einer Zeit, in der viele Betroffene an den Aufbau einer beruflichen Existenz und Gründung einer Familie denken, einerseits mit der Aussicht auf einen eventuell schwerwiegend behindernden Krankheitsverlauf, andererseits bleibt immer die Hoffnung auf eine benigne, kaum beeinträchtigende Ausprägung. Nicht nur im Verlauf werden die Betroffenen vor immer wieder neue Bewältigungsprobleme gestellt, auch besonders in der Phase der frühen Diagnostik einer möglichen Multiplen Sklerose (MS) bestehen deutliche Ängste und Unsicherheiten auf Patientenseite (Heesen et al., 2003; Janssens et al., 2004). Diese ergeben sich wiederum aus dem Wesen der Erkrankung an sich: vor allem am Anfang können ungeahnt akute Ausfälle verschiedenartigster Form bisher unbeeinträchtigte Menschen treffen. Unsicherheit und Angst bzgl. der Funktion des eigenen Körpers sind eine Folge (Strasser-Fuchs et al., 1997).

Zudem kann auch nach Jahrzehnten intensiver Forschung über diese Erkrankung nur schwer eine sichere Diagnose gestellt werden, und selbst dann können nur sehr vage Aussagen zur Prognose des Krankheitsverlaufs, besagtem breiten Spektrum zwischen langjährig gutartigen Verläufen und zeitnaher, schwerer Behinderung, getroffen werden (Pittock et al., 2004). Noch zusätzlich wird diese doppelte prognostische Unsicherheit, bezüglich der Entwicklung einer klinisch-definitiven MS und bezüglich der Entwicklung von Beeinträchtigung im Verlauf, unterstützt durch die fragliche Wirkung einer Therapie (Filippini et al., 2003). Damit werden erhebliche Ängste und Unsicherheiten ausgelöst, die die eigene Zukunft und Lebensplanung betreffen.

Aus ärztlicher Sicht bestehen bezüglich der sicheren Diagnosestellung Unsicherheiten auch nach Einführung der sogenannten McDonald Kriterien (McDonald et al., 2001, Whiting et al., 2006). Eine schnellere MS-Diagnose mit Hilfe von Kernspin (MRT), Liquor und auch visuell evozierter Potentiale (VEP) ist seit 2001 ohne das Auftreten eines zweiten Schubes möglich. Die Interpretation paraklinischer Untersuchungsergebnisse erweist sich im frühen Verlauf jedoch oft als schwierig. Studien zur Diagnostik der MS schildern häufig den Vergleich von Untersuchungsbefunden „sicher-kranker“ und „sicher-gesunder“ Menschen. Das Zwischenstadium des MS-Verdachts wird dagegen selten untersucht und liefert zudem ungewissere Ergebnisse (Sterne et al., 2007). Trotz dieser Unsicherheit wird eine frühe Diagnose und auch Therapie der MS empfohlen (Rieckmann et al., 2004). Patientenbefragungen dokumentieren eine sehr unbefriedigende Arzt-Patient Kommunikation in dieser bedeutsamen Phase der Erkrankung (Heesen et al., 2003, Solari et al., 2006). Es besteht deutlicher Handlungs- und Aufklärungsbedarf, um bestehende Versorgungsdefizite zu beheben.

Ziel ist es, die Aufklärung der Patienten in der Phase des MS-Verdachts zu verbessern. In dieser Arbeit soll als Grundlage dafür die Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur zur Diagnose von MS dienen. Parallel beschäftigt sich diese Arbeit mit der Erstellung und Evaluation eines Instruments zur Patienteninformation im Verdachtsstadium der Erkrankung, mit dem Ziel, Inhalte zur Wertigkeit diagnostischer Tests zu vermitteln, ohne Angst oder Verwirrung noch zu verstärken. Dazu soll ein Faltblatt als Entscheidungshilfe und Kurzinformation zur Diagnosestellung entwickelt werden. Unter Berücksichtigung der Frage, ob und wann diese Aufklärung von Patienten gewünscht oder abgelehnt wird, ist es Ziel, erstellte Instrumente sinnvoll in den Ablauf der Diagnostik von MS einzubinden und diesen zu optimieren. Es soll die Frage beantwortet werden, ob und in welcher Form evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI) zur Diagnostik von Multipler Sklerose anwendbar sein kann, ob Patienten dadurch eine Entscheidungshilfe gegeben werden kann und ob es MS-Patienten möglich ist, Fachinformationen zu verstehen und zu verarbeiten.

Der Begriff Patient wird in dieser Arbeit einheitlich verwandt für an MS erkrankten Personen weiblichen und männlichen Geschlechts, soll aber keinerlei Wertigkeit beinhalten. Zusätzlich dazu soll der Begriff Patient in dieser Arbeit nicht für die traditionell passive Rolle von Patienten, sondern für den aktiven MS-Betroffenen stehen.

1.2. Multiple Sklerose (MS)

1.2.1. Epidemiologie der MS

Multiple Sklerose (MS) ist als häufigste entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), als häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters und als häufigste Ursache für Behinderung im jungen Erwachsenenalter anzusehen (Compston et Coles, 2002).

In Deutschland sind nach epidemiologischen Untersuchungen zur Zeit ca.122.000 Menschen an MS erkrankt (Hein/ Hopfenmüller 2000). Bei einer Prävalenz von ca.149 Erkrankten pro 100.000 Einwohner zählt Deutschland zu den Hochrisikogebieten, wo die Inzidenz der MS bei etwa bei 2-5 pro 100.000 Einwohner liegt (Kurtzke, 2000). Insgesamt unterliegt die Prävalenz der MS einem geographischen Nord-Süd-Gefälle, in Europa kommt sie beispielsweise in Mittelmeerregionen deutlich seltener vor als in Nordschottland . Diese auch in Amerika und Asien zu beobachtende Erscheinung lässt Umweltfaktoren vermuten, die eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen (Ebers et al., 1993).

Die demographische Verteilung zeigt eine Geschlechterverteilung unter Frauen und Männern von etwa 2:1. Der Altersgipfel für die Erstmanifestation liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Der Krankheitsbeginn kann jedoch bereits vor dem 10. Lebensjahr liegen, ebenso kann sich die MS auch bis in die achte Lebensdekade erstmals klinisch manifestieren (Confavreux et al., 2006, a).

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese der MS

Die Ursachen der Multiplen Sklerose sind nach wie vor ungeklärt. Unterschiedliche Faktoren werden als mögliche Krankheitsursachen diskutiert. Die verbreitetste Hypothese zur Pathogenese der MS ist, dass es sich um eine T-Zellvermittelte Autoimmunkrankheit des ZNS handelt (Hohlfeld et al., 1997), die Individuen mit spezifischer genetischer Disposition betrifft (Sospedra et al., 2005). Ergebnisse aus Migrations- und Zwillingsforschung deuten auf diese genetische Prädisposition und das Mitwirken von Umweltfaktoren hin (Willer et al., 2003; Ebers et al., 1994). Virale und bakterielle Auslöser, sowie toxische oder metabolische Ursachen, werden als Trigger der Autoimmunprozesse diskutiert (Kurtzke et al., 1993).

Pathogenetisch setzt sich die Multiple Sklerose (MS) aus zwei Komponenten zusammen, einer entzündlichen und einer degenerativen. In der anfänglich schubförmigen Phase der Erkrankung scheint der entzündlich-demyelinisierende Charakter vorzuherrschen, während der progressive Verlauf mehr von der neurodegenerativen Seite mit axonaler Schädigung im ZNS geprägt scheint (Brück et al., 2003).

Zeitlich und räumlich disseminiert auftretende Entmarkungsherde in der weißen Substanz des ZNS sind pathophysiologisches Hauptmerkmal der MS. Entsprechende Plaques können im gesamten zentralen Nervensystem verteilt sein, weisen jedoch eine Prädisposition für die weiße Substanz um die Ventrikel, den Nervus opticus, das Rückenmark und den Hirnstamm auf (Frohman et al., 2003). Entzündliche, perivaskuläre Infiltrate, hauptsächlich bestehend aus T-Zellen und Makrophagen, kennzeichnen histologisch einen akuten Schub. Bleibende Schädigung der Myelinscheiden und somit die Einschränkung der Erregungsleitung werden durch wiederholte Entzündungsreaktionen im ZNS herbeigeführt. Histologisch werden vier verschiedene Subtypen von Plaques definiert, wobei Patienten mit einer primär immunologisch induzierten Entmarkung (Subtypen I und II) und solche mit einer primären Erkrankung der Oligodendrogliazellen (Subtyp III und IV) unterschieden werden (Lassmann et al., 2001).

1.2.3. Verlaufsformen, Symptomatik und Prognose der MS

Sehr verschiedene Verlaufsformen können dem Krankheitsbild MS zugeordnet werden. Es wird diskutiert, ob den variablen Erscheinungsformen nicht sogar unterschiedliche Krankheitsprozesse zu Grunde liegen, vorerst bleibt aber folgende Klassifizierung nach Lublin et al. (1996) geltend.

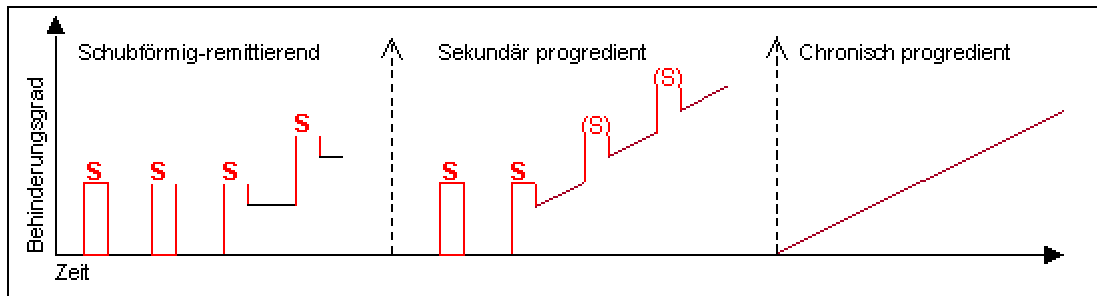


Abbildung 1: Darstellung der Verlaufsformen der MS (S= Schub)

Mit einer Häufigkeit von bis zu 90% überwiegt zu Krankheitsbeginn der schubförmige Verlauf (RRMS). Es treten zeitweise Beschwerden auf (Schübe), die sich vollständig oder unter Verbleib von Residuen zurückbilden. Erneute Schübe können schon nach wenigen Wochen oder auch erst vielen Jahren bis Jahrzehnten auftreten, sie können sogar gänzlich ausbleiben. Zwischen den Schüben der RRMS ist keine Krankheitsprogression zu verzeichnen.

Der Verlauf von initial von RRMS betroffenen Patienten kann in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform (SPMS) münden. Bei progressiver Verschlechterung können teils aufgelagerte Schübe abgrenzbar sein, teils verläuft die progrediente Form auch ganz ohne schubförmigen Charakter. Nach 20 Jahren Krankheitsverlauf kann bei bis zu 90% der schubförmigen Verläufe eine Konversion zur SPMS verzeichnet werden (Trojano et al., 2003).

Bei etwa 10-15% der Patienten verläuft die Multiple Sklerose primär chronisch-progredient (PPMS). Während einer von Krankheitsbeginn an ständigen Verschlechterung können gelegentlich Plateaus und geringfügige Besserung beobachtet werden (Kremenutzky et al., 2006).

Auch eine sogenannte benigne Verlaufsform wird beschrieben. Unter dieser Begrifflichkeit wird versucht, die leichten, sich über Jahrzehnte ohne schwere Behinderung abspielenden Verläufe der Multiplen Sklerose zusammen zu fassen. Da durch zunehmend sensiblere Untersuchungsmethoden auch leichtere Verläufe schneller diagnostiziert werden können, bleibt eine Verschiebung der Häufigkeit zugunsten dieser Verlaufsform abzuwarten (Pittock et al., 2007).

Zur Prognose des Krankheitsverlaufs der MS können in der Frühphase der Erkrankung nach wie vor nur sehr vage Aussagen getroffen werden. Als Faktoren, die Zunahme der Behinderung durch Multiple Sklerose beeinflussen sollen, werden weibliches Geschlecht, hohes Alter bei Krankheitsbeginn, eine hohe Schubrate sowie paraklinische Untersuchungsbefunde, z.B. eine hohe Läsionslast im Kernspin, diskutiert (Confavreux et al., 2003). Die Studienlage zur Prognose der MS weist breite methodische Mängel und Unsicherheiten auf. Solide Evidenz scheint momentan hauptsächlich für den Faktor des hohen Alters bei Krankheitsbeginn vorzuliegen (Langer-Gould et al., 2006, Confavreux et al., 2006 b).

Die Konversionsrate zu einer klinisch-definitiven MS nach einem klinisch-isolierten Syndrom (CIS) und somit einer sicheren MS-Diagnose, lässt sich z. B. bei Tintoré et al. (2006) gut angeben. Das wiederum steht im Kontrast zur schlecht vorhersagbaren Prognose der Entwicklung von Behinderung.

Kein Symptom gilt als für die MS spezifisch, weshalb sie auch als „Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet wird. Die 1868 von Jean Marie Charcot als typisch beschriebene Trias aus Nystagmus, skandierter Sprache und Intentionstremor wird nur selten und eher im späteren Krankheitsverlauf beobachtet. Viele Symptomkombinationen sind durch die große mögliche Verteilung der Herde erklärbar. Als häufige, typische Symptome im frühen Verlauf der Erkrankung gelten neben dem Vorliegen einer Optikusneuritis auch Hirnstammsymptomatik, sensible Ausfälle und Paresen. Blasen und Mastdarmstörungen, kognitive Einschränkungen, Fatigue und auch Schmerzen treten häufiger erst im späteren Verlauf auf (Richards et al., 2002).

1.2.4. Therapie der MS

Durch medikamentöse Therapie ist bisher keine Heilung der MS oder Besserung eines vorhandenen stabilen Defizits möglich. Ein immer breiter werdendes Angebot an Immuntherapien, wie zum Beispiel Interferone, Glatirameracetat oder Natalizumab, wird für die Langzeitbehandlung der MS zugelassen. Angriffspunkt dieser Therapien sind die Entzündungsreaktion im ZNS. Bisher kann belegt werden, dass bei einigen Patienten durch die Behandlung die Schubrate verringert wird (Rieckmann et al., 2004). In wie weit Immuntherapien den langjährigen Verlauf positiv beeinflussen, bleibt abzuwarten.

Akute Schübe können mit einer Kortikoid-Stosstherapie behandelt werden, wodurch ein rascheres Abklingen der Symptomatik erreicht werden kann (Filippini et al., 2000). Durch verschiedenste symptomatische Behandlungen (physiotherapeutisch, psychologisch, urologisch etc.) wird zusätzlich versucht, die Lebensqualität der Patienten zu optimieren.

1.3. Diagnostik der MS

Schon seit die MS erstmals beschrieben wurde, ist die Sicherung ihrer Diagnose und die Eingrenzung des Krankheitsbildes schwierig, ist sie doch durch eine Vielzahl von verschiedenen, mehr oder weniger typischen Symptomen charakterisiert. Um einer MS-Diagnose zu stellen, werden klinische Beschwerden, eventuell ergänzt durch paraklinische Untersuchungsbefunde, anhand von Diagnosekriterien eingestuft. Der Nachweis zeitlicher und räumlicher Dissemination der Erkrankung waren von Anfang an von großer Bedeutung. Auch heute noch ist es Ziel von Diagnosekriterien, das Vorliegen dieser beiden Komponenten möglichst zeitnah zu dokumentieren. Nach wie vor bleibt die MS jedoch eine Ausschlussdiagnose, da es keine eindeutig für die MS pathognomonischen Befunde gibt.

1.3.1. MS-Diagnosekriterien

Vielerlei verschiedene Ansätze für das Vorgehen bei der MS-Diagnose sind in den Anfängen des letzten Jahrhunderts formuliert worden. Im Folgenden kann hier jedoch nur auf die breit angewandten und für diese Arbeit entscheidenden Kriterien im einzelnen eingegangen werden.

Schumacher-Kriterien

In Untersuchungen der Diagnosestellung von MS ergaben sich in den 60er Jahren große Uneinheitlichkeiten. Darauf hin entwickelte sich die Notwendigkeit für einheitliche Diagnose-Kriterien. Um eine Vereinheitlichung von Terminologie und Diagnostik bemühte sich das "National Institute of Neurological Diseases and Blindness of the United States National Institutes of Health" und veröffentlichte 1965 unter der Leitung von George Schumacher die sog. Schumacher-Kriterien (Poser und Brinar, 2001). Ihr Ziel war neben einer vereinfachenden Klarheit für Arzt und Patient auch die Standardisierung von Einschlusskriterien für wissenschaftliche Arbeiten und Therapiestudien. Schumachers Diagnose-Kriterien entwickelten sich schnell zum weltweit akzeptierten Goldstandard.

Berücksichtigt werden in den Schumacher-Kriterien die damaligen klinischen Erfahrungen, insbesondere polytope, zeitlich versetzt auftretende Läsionen bei unterschiedlichen Verlaufsformen (Schumacher et al., 1965). Die folgende Tabelle stellt die Schumacher-Kriterien im Überblick dar:

Schumacher-Kriterien für die Diagnose der MS (1965)	
1.	Die neurologische Untersuchung ergibt objektiv eine Funktionsstörung des ZNS
2.	Anamnese oder Befund weist auf eine Beteiligung von mind. 2 Abschnitten des ZNS hin
3.	Die Erkrankung betrifft vorwiegend die weiße Substanz
4.	Das Nervensystem kann auf zweierlei Arten betroffen sein: a.) mind. 2 Episoden über mind. 24 Stunden anhaltend, durch 1 Monat getrennt. b.) langsam kontinuierliche oder schrittweise Progression über mind. 6 Monate hinweg
5.	Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt 10-50 Jahre
6.	Befund und Beschwerden dürfen durch keinen anderen Krankheitsprozess erklärbar sein.

Tabelle 1: Übersicht über die Schumacher-Kriterien von 1965 (modifiziert aus Schmidt et al, 2006, S103)

Schumachers Kriterien konnten nicht alle Uneinheitlichkeiten beseitigen und es wurden Verbesserungsvorschläge postuliert. Erwähnt seien hier die Kriterien von McAlpine (1972) und von McDonald and Halliday (1977). Die Klassifikation der klinisch-definitiven MS fordert in beiden Kriterienkatalogen analog zu Poser zwei Schübe sowie den Nachweis zweier Läsionen. Jedoch konnten sich beide Kriterien nur vereinzelt in der Anwendung durchsetzen.

Poser-Kriterien

Mit den 1983 veröffentlichten Poser-Kriterien sollten die uneinheitliche Terminologie und der große Interpretationsspielraum um den Begriff „mögliche MS“ behoben werden. Erstmals wurden auch paraklinische Untersuchungsergebnisse in die Kriterien einbezogen. Der Nachweis eines positiven Liquorbefundes, insbesondere autochtoner IgG-Synthese und oligoklonaler IgG-Banden, konnte zu der Diagnose einer „laborunterstützten sicheren Multiplen Sklerose“ führen. Als weiterer Baustein wurde die Elektrophysiologie zum Nachweis topischer Dissemination in die Diagnose integriert. Die in den Kriterien nicht explizit berücksichtigende Kategorie der PPMS wurde später selbst von Poser als Schwäche seines Schemas benannt (Poser et al., 2004). Die Poser-Kriterien finden auch heute noch breite Anwendung, vor allem weil sie im Gegensatz zu neueren Ansätzen die klinisch-sichere MS (CDMS) als eine nur klinisch anhand von mindestens zwei Schüben zu stellende Kategorie beinhalten. Nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die MS-Diagnose nach Poser:

Poser-Kriterien für die Diagnose der MS (nach Poser et al. 1983)					
		Schübe	klinischer Nachweis von Läsionen	paraklinischer Nachweis von Läsionen	Liquor-IgG/oligoklonale Banden
klinisch sichere MS	1.	2	2		
	2.	2	1 und	1	
laborunterstützt sichere MS	1.	2	1 oder	1	ja
	2.	1	2		ja
	3.	1	1 und	1	ja
klinisch wahrscheinliche MS	1.	2	1		
	2.	1	2		
	3.	1	1 und	1	
laborunterstützt wahrscheinliche MS	1.	2			ja

Tabelle 2: Übersicht über die Poser-Kriterien von 1983 (modifiziert nach Poser et al, 1983)

McDonald-Kriterien

2001 wurden die Diagnostikkriterien von einem Komitee um McDonald überarbeitet und klinische mit paraklinischen Methoden kombiniert (McDonald et al., 2001). Zur Vereinfachung der Klassifizierung wurden unter Erhaltung der Forderung nach Dissemination in Zeit und Raum die Kategorien „sichere MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ definiert. Die entscheidende Neuerung der McDonald-Kriterien war die Implementierung des MRT als bildgebendes Verfahren, in Kombination mit klinischer und anderer paraklinischer Diagnostik. Ein Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination war hiermit ohne zweiten klinischen Schub zu führen, was die Diagnosestellung schon bei Vorliegen eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) möglich machen konnte. Zusätzlich boten die McDonald-Kriterien ein Schema für die Diagnosestellung bei PPMS (McDonald et al. 2001). Die Tabelle 3 soll einen schematischen Überblick über die McDonald-Kriterien liefern:

Klinische Präsentation	Zusätzliche Daten die für eine MS-Diagnose benötigt werden
2 oder mehr Schübe; objektive klinische Nachweise von 2 oder mehr Läsionen	Keine (a)
2 oder mehr Schübe; objektive klinische Nachweise von 1 Läsion	Dissemination im Raum, dargestellt durch MRT(b) <i>oder</i> 2 oder mehr MRT-Läsionen übereinstimmend mit MS und ein positiver Liquorbefund (CSF) (c)
1 Schub; objektive klinische Nachweise von 2 oder mehr Läsionen	Dissemination in der Zeit, durch MRT dargestellt (d) <i>oder</i> Zweiter klinischer Schub
1 Schub; objektiver klinischer Nachweis einer Läsion (monosymptomatische Präsentation; CIS)	Dissemination im Raum, durch MRT dargestellt (b) <i>oder</i> 2 oder mehr MRT-Läsionen (MS spezifisch) plus positiver CSF (c) <i>und</i> Dissemination in der Zeit dargestellt durch MRT (d) <i>oder</i>
Schleichendes neurologisches Fortschreiten der Symptome (bei Verdacht auf MS)	Positiver CSF (c) <i>und</i> Dissemination im Raum, dargestellt durch 1) 9 oder mehr T2-Läsionen im Gehirn <i>oder</i> 2) 2 oder mehr Läsionen im RM, <i>oder</i> 3) 4-8 kraniale plus 1 RMs-Läsion in der MRT <i>oder</i> abnormales VEP (e) assoziiert mit 4-8 kranialen Läsionen <i>oder</i> mit weniger als 4 kranialen Läsionen und 1 RMs-Läsion dargestellt durch MRT <i>und</i> Dissemination in der Zeit dargestellt durch MRT (d) <i>oder</i> kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung über 1 Jahr
(a) Kein zusätzlicher Test ist erforderlich. Wenn Untersuchungen (MRT, CSF) mit negativem Befund durchgeführt wurden, sollte eine MS-Diagnose mit Vorbehalt gestellt werden. Alternative Diagnosen müssen berücksichtigt werden. (b) räumliche Dissemination nachgewiesen durch Erfüllen der Barkhof/Tintoré MRT-Kriterien (s.Tab.4) (c) positives CSF (oligoklonale Banden) oder erhöhter IgG-Index (d) räumliche Dissemination nachgewiesen durch Erfüllen der Barkhof/Tintoré MRT-Kriterien (e) verzögerte VEP	

Tabelle 3: Übersicht über die McDonald-Kriterien von 2001 (modifiziert nach McDonald et al., 2001)

Fünf Jahre später wurden die McDonald-Kriterien von einem Komitee um Polman nochmals revidiert. Wesentliche Neuerung war die Verkürzung des Zeitabstandes bis zum Nachweis neuer T2-Läsionen im Kernspin und somit der zeitlichen Dissemination. War von McDonald 2001 noch ein Zeitraum von drei Monaten gefordert worden, konnte nach Polman der Nachweis bereits nach einem Monat erfolgen. Des Weiteren konnten kontrastmittelanreichernde spinale MRT-Läsionen nun zerebrale ersetzen. Auch die Diagnose der PPMS wurde überarbeitet, indem der nach McDonald zwingend geforderte positive Liquorbefund nun wiederum durch spinale und cerebrale MRT-Läsionen ersetzt werden konnte (Polman et al. 2005).

1.3.2. Untersuchungsmethoden

Im Folgenden soll ein Überblick über die in der MS-Diagnostik angewandten Untersuchungsmethoden MRT/ Kernspin, Liquordiagnostik und Evozierte Potentiale geschaffen werden. Vorweg sei auf den Wandel dieser Methoden mit der Forschung und technischen Entwicklung hingewiesen, der den Vergleich von Studienergebnissen und somit Rückschlüsse auf die klinische Anwendbarkeit erschwert. Es existieren nur zum Teil einheitliche Untersuchungsprotokolle, die die Anwendbarkeit im klinischen Alltag oder die Vergleichbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien mit paraklinischen Endpunkten vereinfachen könnten.

Liquor:

Durch die Einführung der diagnostischen Lumbalpunktion durch Quinke 1891 wurden die diagnostischen Möglichkeiten, die bis dahin nur auf klinische Beobachtungen und neurologische Untersuchungen basiert hatten, entscheidend erweitert. Im Rahmen der MS-Diagnostik werden im Liquor hauptsächlich das Proteinprofil, oligoklonale Banden sowie Veränderungen der Zellzahl, qualitativ und quantitativ bestimmt. Zusätzlich hat sich die MRZ-Reaktion, eine intrathekale Synthese von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus, als MS-typisch erwiesen (Tumani et al., 1998). Nach wie vor gibt es keinen Liquormarker, der spezifisch für das Vorliegen einer MS spricht, eher ein bestimmtes Liquorprofil hat sich als MS-typisch, wenn auch nicht als pathognomonisch gezeigt. In der Differentialdiagnostik spielt der Liquor eine Rolle in der Abgrenzung von Krankheitsbildern wie Borreliose, Lupus erythematodes etc. (Freedman et al., 2006).

In der MS-Diagnostik sind unter den Liquorproteinen hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) und Albumin aussagefähig. Durch eine krankheitsbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke können diese Proteine in den Liquor gelangen und verursachen so eine Eiweißerhöhung. Das IgG wird großteils in den Entzündungsherden von Plasmazellen ausgeschüttet. Eine Bestimmung des Musters oligoklonaler IgG-Banden ist eine relativ spezifische Untersuchung bei MS, auch wenn diese Banden bei anderen neurologischen Erkrankungen ebenso auftreten können. Bei gesicherter MS kann die Spezifität der oligoklonalen Banden bis zu 95% betragen (Link und Huang, 2006), in der Phase des MS-Verdachts werden teilweise jedoch nur Werte von ca. 40% berichtet (Jin et al., 2003).

Evozierte Potentiale (EVOP):

Sein Anfang der 80er Jahre werden Evozierte Potentiale (EVOP) zunehmend klinisch eingesetzt. Mit den EVOP können die Leitgeschwindigkeiten zwischen verschiedenen Strukturen im ZNS gemessen werden. Durch eine Verlangsamung dieser Geschwindigkeiten können genauere Kenntnisse über die Lokalisation oder Demyelinisierungsgrad der vorliegenden Schädigung gewonnen und klinisch „stumme“ Entzündungsherde aufgedeckt werden. Die Evozierten Potentiale spielen damit eine Rolle im Nachweis der räumlichen Dissemination der MS. Es werden vier verschiedene elektrophysiologische Untersuchungen in der MS-Diagnostik verwendet, durch deren oft multimodale Anwendung die Polytopie der Erkrankung verifiziert werden kann. Visuell evozierte Potentiale (VEP) zeigen unter ihnen noch die besten Werte für Sensitivität und Spezifität (Gronseth et al., 2000). Ebenso werden somatosensible evozierte Potentiale (SEP), motorisch evozierte Potentiale (MEP) und akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (BAEP) eingesetzt, diese sind jedoch als weniger sensitiv angesehen (Beer et al., 1995).

MRT:

Der Magnetresonanz- oder auch Kernspintomographie (MRT) wird heute in der MS-Diagnostik ein hoher Stellenwert zugesprochen. MS-typische Läsionen können im Gehirn und Rückenmark abgebildet werden. Prädilektionsstellen für MS-Herde finden sich häufig perivaskulär in der weißen Substanz, im Sehnerv, im Kleinhirn oder spinal (Frohman et al., 2003). Diese Entzündungsherde sind aber nicht pathognomonisch für die MS. Ähnliche Herde können auch bei anderen Erkrankungen (Nielsen et al., 2005), einige Formen sogar bei gesunden Personen mit zunehmendem Alter im Kernspin sichtbar sein (Fazekas et al., 1988). Durch paramagnetische Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA kann im MRT auch die Krankheitsaktivität abgebildet werden, eine entzündungsbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht die Anreicherung des Kontrastmittels in akut-entzündlichen Herden. Inzwischen werden Veränderungen im MRT häufig als paraklinischer Endpunkt klinischer Studien gewählt. Die Korrelation zwischen Kernspinbefund und Klinik bzw. Beeinträchtigung ist jedoch nur bedingt gegeben (Goodin, 2006). Zusätzlich lassen sich auf Grund von mangelnder Standardisierung der Untersuchungsprotokolle Ergebnisse oft schwer vergleichen oder auf die klinische Anwendbarkeit übertragen.

Um möglichst hohe Werte für Sensitivität und Spezifität der MRT-Untersuchung in der Diagnostik der MS zu erreichen, wurden bereits verschiedene Kriterien formuliert. Diese berücksichtigen Form, Größe, Anzahl sowie Verteilung der Herde im ZNS.

Um die Kriterien von Fazekas et al. (1988) zu erfüllen, wird das Vorliegen von mindestens drei Läsionen und mindestens zwei der folgenden Kriterien gefordert: eine Läsion größer als 5mm, eine periventriculäre Läsion oder eine infratentorielle Läsion. Offenbacher et al. (1993) validierten diese Kriterien anhand der retrospektiven Analyse von 1528 Kernspinbildern von Patienten mit MS (134 Patienten) oder anderen neurologischen Erkrankungen und ermittelten eine Spezifität von 96% und Sensitivität von 81%.

Patys Kriterien (Paty et al., 1988), die vier in der T2-Gewichtung hyperintense Läsionen, von denen mindestens eine periventriculär gelegen, forderten, erreichten bei der Validierung mit CDMS-Patienten eine Spezifität von 92% und eine Sensitivität von 87%.

Barkhof et al. (1997) ermittelte anhand einer retrospektiven Analyse der Kernspinbilder von 74 Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom (CIS) den stärksten prädiktiven MRT-Befund für die Entwicklung einer klinisch sicheren MS. Diese MRT-Kriterien fanden in den McDonald-Diagnosekriterien für MS Anwendung. Zur zeitlichen Dissemination sah Barkhof den Zeitraum von mindestens drei Monaten bis zum Auftreten neuer kontrastmittelanreichernder Herde vor.

2005 wurden Diagnose- und MRT-Kriterien nochmals modifiziert. Inzwischen darf schon nach vier Wochen eine Diagnose anhand eines wiederholten Kernspinbefundes gestellt werden.

Inwieweit sich die Kriterien von Swanton et al. (2007) in der MS-Diagnostik durchsetzen werden, bleibt abzuwarten. Diese Kriterien fordern für die räumliche Dissemination je einen T2-Herd in zwei der folgenden charakteristischen Regionen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder spinal sowie für die zeitliche Dissemination einen im Verlauf neu aufgetretenen T2-Herd.

Die verschiedenen MRT-Kriterien für die räumliche Dissemination sind in untenstehender Übersichtstabelle aufgegliedert.

MRT-Kriterien der räumlichen Dissemination	
nach Paty et al.	≥ 4 Läsionen oder 3 Läsionen (davon ≥ 1 periventrikulär)
nach Fazekas et al.	≥ 3 Läsionen, welche jeweils 2 oder 3 der folgenden Bedingungen erfüllen: • 5 mm Durchmesser • infratentoriell • periventrikulär
nach Barkhof et al.	3 der 4 folgenden Befunde: • 1 Gd+ oder ≥ 9 T2-hyperdense Läsionen • 1 infratentorielle Läsion • 1 juxtakortikale Läsion • 3 periventrikuläre Läsionen (eine spinale kann eine kortikale Läsion ersetzen)

Tabelle 4: Übersicht über die verschiedenen MRT Kriterien für die räumliche Dissemination (modifiziert nach Zettl et al. 2004)

1.3.3. Beurteilung der Güte diagnostischer Tests

Um die Güte eines diagnostischen Tests beurteilen zu können, müssen viele Fragen beantwortet werden. Wichtige Punkte hierfür sind zum Beispiel der möglichst verblindete Vergleich mit dem gültigen Goldstandard in der Diagnostik, die Verwendung eines angemessenen, der klinischen Situation vergleichbaren Patientengutes und die Validierung der erhobenen Daten an einer zweiten, unabhängigen Stichprobe von Patienten.

Des Weiteren ist der Unterschied zwischen Vor- und Nachtest-Wahrscheinlichkeit eines Tests wichtig. Je größer dieser Unterschied ist, desto größer ist der Nutzen des angewandten Tests. Patienten mit klinisch-definitiver MS haben beispielsweise eine deutlich höhere Vortest-Wahrscheinlichkeit als Patienten unter MS-Verdacht.

Zur Vergleichbarkeit der Wichtigkeit der Ergebnisse sind in dieser Arbeit folgende Parameter ausgewertet worden:

<u>Sensitivität:</u>	Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein kranker Patient auch ein positives Testergebnis erfährt.
<u>Spezifität:</u>	Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein gesunder Patient ein negatives Testergebnis erfährt.
<u>Positiver prädiktiver Wert:</u>	Die Wahrscheinlichkeit, positiven Testergebnis auch tatsächlich krank zu sein.
<u>Negativer prädiktiver Wert:</u>	Die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis auch tatsächlich gesund zu sein.

Zuletzt gilt es zu beurteilen, ob der Test für die jeweilige klinischen Situation eines Patienten oder bestimmten Patientengutes anwendbar und hilfreich ist (vgl. S 67ff, Straus et al., 2005).

Als besondere Schwierigkeiten in der MS-Diagnostik sei hier das Fehlen eines etablierten Goldstandards (Gronseth et al., 2000) genannt. Zusätzlich können durch die schwierige Beurteilung der Vortest-Wahrscheinlichkeit und der dabei großen bestehenden Unterschiede die Testergebnisse beeinflusst werden (Sterne et al., 2007; O'Connor et al., 1996).

1.4. Patienteninformation bei MS

1.4.1. Evidenzbasierte Medizin (EBM) und Patienteninformation (EBPI)

Anfang der neunziger Jahre prägte eine Gruppe um David Sackett in Kanada den Begriff der evidenzbasierten Medizin (EBM). Sackett definierte die EBM als: „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der best verfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Sackett et al., 1996). Demnach beruht EBM also auf externer Evidenz, d.h. dem aktuellen Stand der klinischen Medizin auf Grundlage klinischer Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Sie beschäftigt sich mit der systematischen Nutzung der Ergebnisse, nicht mit der Durchführung klinischer Studien selbst.

Die EBM ist eine Methode, mit deren Hilfe sich Behandlung oder auch Pflege von Patienten verbessern und besser beurteilen lassen. Ein Ziel der EBM ist es auch, bestverfügbare Evidenz mit den individuellen Wertvorstellungen und klinischen Umständen des Patienten zu kombinieren, um so richtige Entscheidungen in Behandlung und Pflege des individuellen Patienten zu treffen (vgl. S.1, Straus et al., 2005; Torpy et al., 2006)).

Für diesen Brückenschlag zwischen naturwissenschaftlicher Medizin und Patientenorientierung ist evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI) eine Voraussetzung für die informierte Entscheidung auf Patientenseite. EBPI möchte die notwendigen Informationen für eine aktive Teilnahme an medizinischen Entscheidungsprozessen und die freie Auswahl der Behandlungen zur Verfügung stellen, wie dies sogar in den europäischen Patientenrechten als ethische Norm verankert ist (European Charta of Patients' Rights, 2002). Steckelberg formulierte 2005 Kriterien für die Erstellung von evidenzbasierten Patienteninformation (siehe Tabelle 5), die neben bestimmten Inhalten auch Darstellungsarten von Zahlen und Grafiken und Prozesse der Informationsgestaltung beinhalten (Steckelberg et al., 2005).

1.	Berücksichtigungen der Anforderungen an Informationen und Metainformationen
2.	Kommunikation der Qualität der wissenschaftl. Beweislage orientiert an patientenrelev. Endpunkten.
3.	Kommunikation des Fehlens von Evidenz
4.	Darstellung der Zahlen unter Berücksichtigung vorhandener Erkenntnisse
5.	Keine alleinige sprachliche Darstellung von Risiken
6.	Ergänzung durch angemessene grafische Darstellung ist sinnvoll
7.	Darstellung von Verlust und Gewinn gleichzeitig nebeneinander (Wirkung und Nebenwirkung).
8.	Berücksichtigung kultureller Besonderheiten.
9.	Berücksichtigung von Layout Aspekten.
10.	Verwendung von der Zielgruppe angepasster Sprache.
11.	Einbeziehung der Patienten in den Prozess der Informationserstellung

Tabelle 5: Kriterien für die Erstellung von Evidenzbasierter Patienteninformation (EBPI) nach Steckelberg et al., (2005)

1.4.2. Ansatzpunkte der EBPI bei MS

Im Bereich der Multiplen Sklerose finden sich vielerlei Ansatzpunkte für die Anwendung von EBPI. Der lebenslange, sich immer wieder verändernde Verlauf der MS erfordert immer neue Entscheidungen bezüglich Untersuchungen oder Therapie. Widersprüchliche Evidenzen zu Diagnose und Prognose der MS und die andauernde Kontroverse über den Nutzen von Immuntherapien sind Beispiele, warum gerade bei der MS eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient angestrebt werden sollte (Hamann et al., 2007; Heesen et al., 2004). Sogar die NICE MS-Management Guidelines unterstrichen die Notwendigkeit einer Entscheidungsfindung unter Einbezug der Patienten (NICE Guidelines, 2003). Durch eine evidenz-basierte Information wird nicht nur das Gefühl der Kontrolle bei den Patienten gesteigert, sondern auch eine Reflexion der persönlichen Werte ausgelöst, die wiederum zu einer gemeinsamen, reflektierteren Entscheidung führen kann (Coulter et al., 1999).

Es muss berücksichtigt werden, dass bislang kaum Daten Aufschluss geben über die Menge und Komplexität der Informationen, die Patienten für eine informierte Entscheidung benötigen. Die Toleranz gegenüber einer komplexen Patienteninformation kann, vor allem bei uneinheitlicher Evidenz und mehreren verschiedenen Entscheidungsoptionen, eingeschränkt sein. MS-Patienten scheinen jedoch motiviert, sich mit ausführlichen Informationen zu befassen (Kasper et al., 2005).

1.4.3. Kommunikation von Unsicherheiten

Information ist die Grundlage für ein Abwägen der Handlungsoptionen (Coulter und Ellins, 2007). Insbesondere bei Uneindeutigkeit und Ungewissheit in der wissenschaftlichen Evidenz wird ausführliche Information zur Entscheidungsfindung benötigt. Unsicherheiten in der frühen Phase und Diagnostik der MS sind in vielen Bereichen vorhanden. Die Enthüllung dieser kann aber auch die Verarbeitung von Informationen blockieren oder durch Auslösen emotionaler Reaktionen verändern. Die Selbstkontrolle und somit die Motivation für die Verarbeitung der Informationen kann beeinflusst werden (Kasper et al., 2005). Sowohl im Arzt-Patienten-Gespräch (Ghosh et al., 2005) als auch bei der Entwicklung von evidenzbasierten Informationsmaterialien ist die Kommunikation solcher Unsicherheiten der Dreh- und Angelpunkt. Ein Einsatz von Hilfen bei der Informationsverarbeitung kann eine Entscheidung erleichtern und das Verhältnis zwischen Arzt und Patient verbessern (Kasper et al., 2007).

2. Material und Methoden

2.1. Systematische Literaturrecherche

2.1.2. Kriterien für die Studienauswahl

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Studien, die Daten von mindestens 40 MS-Patienten auswerteten. Das Patientengut sollte aus Patienten mit MS-Verdacht, CIS oder ON bestehen, um die klinische Anwendbarkeit bei MS-Verdacht zu gewährleisten. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten, randomisiert- kontrollierte Studien (RCT), prospektive und retrospektive Studien zur Diagnostik von MS. Gesucht wurden Studien zur diagnostischen Bedeutung verschiedener Diagnosekriterien sowie Studien zu Spezifität/ Sensitivität und prädiktivem Wert dieser und der Untersuchungsmethoden MRT, Liquor und EVOP im Bezug auf die Entwicklung einer klinisch diagnostizierten MS.

Ausschlusskriterien:

Auf Grund von mangelnder klinischer Anwendbarkeit bei MS-Verdacht wurden Studien ausgeschlossen, die sich nur mit Patienten mit klinisch definitiver MS-Diagnose befassten. Ebenso Studien, die das Patientenkollektiv für weniger als zwei Jahre verfolgten. Therapiestudien wurden wegen des nicht zuverlässig vernachlässigbaren Placeboeffektes ausgeschlossen. Ergebnisse von Publikationen, die sich mit nicht gängigerweise in der Klinik angewandten methodischen Verfahren (z.B. mVEP) sowie der Vergleich detaillierter Messmethoden beschäftigten, erschienen nicht patientenrelevant. Studien zu Differentialdiagnostik oder Screening-Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden Fall-Berichte und -Serien auf Grund von schlechter Übertragbarkeit auf Allgemeinheit nicht in die Auswahl aufgenommen.

2.1.2 Suchstrategie

Eine systematische Literaturrecherche wurde in der Pubmed-Datenbank durchgeführt (Zugriff am 13.6.2007). Die Kombination der folgenden Komponenten ergab unten angeführte Suchstrategie:

Freitextmodus:

- "multiple sclerosis"
- OR "transverse myelitis"
- OR "optic neuritis"
- OR "adem"
- OR "neuromyelitis optica"
- AND (specificity[Title/Abstract])

MESH-Database:

- "Multiple Sclerosis"[Mesh]
- OR ("Myelitis, Transverse"[Mesh:noexp])
- OR ("Demyelinating Diseases"[Mesh:noexp])
- OR ("Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh])
- "Sensitivity and Specificity"[Mesh]

Clinical queries (specific search):

- Diagnosis: (specificity[Title/Abstract])

Limits:

- Englische und deutsche Publikationen

Durchgeführte Pubmed- Suche:

(((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Myelitis, Transverse"[Mesh:noexp]) OR ("Demyelinating Diseases"[Mesh:noexp]) OR ("Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh])) OR ("multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR "adem" OR "neuromyelitis optica")))) AND (specificity[Title/Abstract]) AND ((English[lang] OR German[lang])))) OR ((("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Myelitis, Transverse"[Mesh:noexp]) OR ("Demyelinating Diseases"[Mesh:noexp]) OR ("Encephalomyelitis, Acute Disseminated"[Mesh])) OR ("multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR "adem" OR "neuromyelitis optica")) AND ((English[lang] OR German[lang])))) AND ((English[lang] OR German[lang]))))

2.1.3 Literatursauswahl

In der Pubmed- Datenbank konnten mit der beschriebenen Suchstrategie 1561 Treffer erzielt werden. Zwei Rater (Christoph Heesen, Nina Schäffler) bewerteten konsensuell die Publikationen im Hinblick auf die Fragestellungen und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien. Im folgenden Flussdiagramm soll der Prozess der Literatursauswahl dargestellt werden:

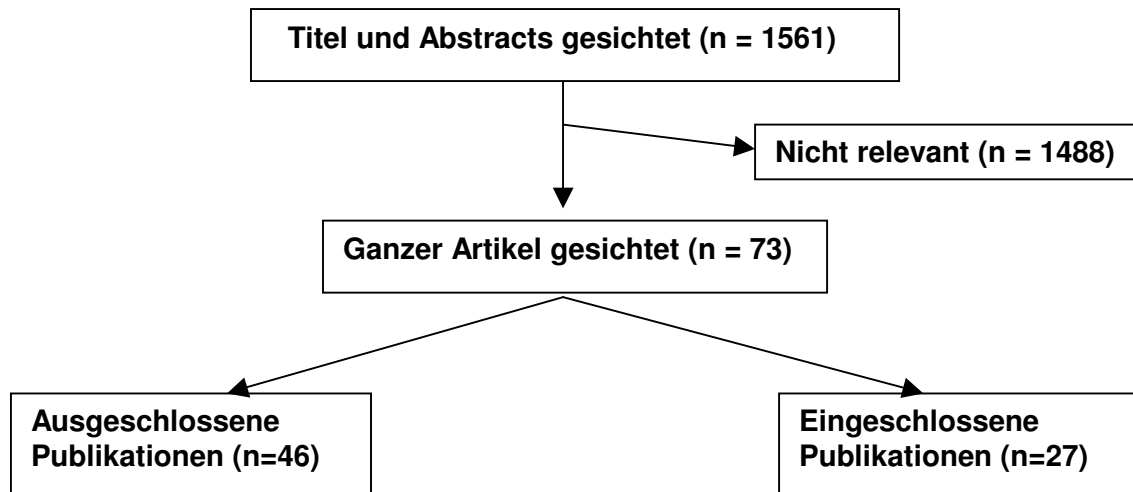


Abbildung 2: Flussdiagramm des Sichtungsprozesses der Publikationen während der Literaturrecherche

Von 73 im Volltext gesichteten Artikeln wurden n= 46 ausgeschlossen:

- 22 Studien wiesen eine ungenügende Follow-up Zeit auf.
- 7 Publikationen werteten nur CDMS-Patienten aus.
- 7 Publikationen verglichen detaillierte Messmethodik.
- 4 Publikationen werteten Daten von weniger als 40 Patienten aus.
- 4 Publikationen untersuchten nicht relevante Untersuchungsmethoden.
- Von 3 Kohorten wurde nur der längste veröffentlichte Verlauf eingeschlossen.

Die verbleibenden Publikationen wurden methodisch aufgearbeitet und in den Punkten Sensitivität, Spezifität der berichteten Methoden und Kriterien, Patientenkollektiv und Güte der Berichteten Daten verglichen. Die Werte für Sensitivität und Spezifität wurden wenn möglich berechnet.

2.2. Faltblatt „MS-Verdacht- Was nun?“

2.2.1. Entwicklung des Faltblattes

Das Ziel war es, Patienten über die in der Literatur berichteten Unsicherheiten in der Diagnostik der MS aufzuklären. Das Faltblatt „MS-Verdacht, was nun?“ sollte Patienten im ersten klinischen Kontakt knapp über die Zusammenhänge von Symptomen, Krankheit, Diagnostik und auch Therapie informieren. Zusätzlich sollte ein Instrument erstellt werden, an dem vorerst die Reaktionen der Patienten auf EBPI und die Aufgeschlossenheit gegenüber eventuell ausführlicherer Informationen evaluiert werden konnte. Der Umfang sollte sich auf zwei DinA4 Seiten beschränken, eine ausführlichere Broschüre schien erst später im diagnostischen Prozess und nach ausführlicher Bewertung der Literatur nach EBM-Kriterien angebracht.

Der Kreis der Entwickler des Faltblattes bestand aus Neurologen, Psychologen, Gesundheitswissenschaftlern sowie Studenten der Medizin und Gesundheitswissenschaften. Der ursprüngliche Entwurf wurde mehrmals diskutiert und geändert. Patienten wurden über Lesbarkeitstests und Evaluation in die Entwicklung mit einbezogen.

Im Folgenden werden die Inhalte des Faltblattes „MS-Verdacht...was nun?“ orientierend zusammengefasst, das Faltblatt befindet sich im Anhang.

Das Faltblatt äußert den MS-Verdacht und versucht, den eventuell ausgelösten Schrecken aufzufangen. Es gibt einen orientierenden Überblick über das Krankheitsbild MS und dessen frühe Symptomatik. Vor- und Nachteile der Entscheidung zur weiteren Diagnostik und eventuellen frühen Diagnose werden kommuniziert. Die Diagnosestellung nach McDonald-Kriterien, bestehende Unsicherheiten in Diagnostik und Diagnose sowie der Ablauf von MRT und Liquorpunktion werden dargestellt. Ein Ausblick auf Therapiemöglichkeiten und deren ungewissen Nutzen als Folge einer Diagnosestellung wurden neben Kontaktdaten integriert.

Eine übersichtliche Lesbarkeit und bessere Orientierung im Text sollte durch das Layout unterstützt werden. So wurden zum Beispiel die Untersuchungsmethoden MRT und Liquorpunktion in farbig unterlegten Kästen abgesetzt. Wichtige inhaltliche Aspekte des Faltblattes, wie z.B. die Entscheidungsfrage wurden hervorgehoben und vom Textfluss abgegrenzt. Das Faltblatt wurde dem UKE-Layout angepasst, um den Wiedererkennungswert zu unterstützen und um auf den professionellen Hintergrund der Entwickler zu deuten.

2.2.2. Entwicklung des Evaluationsbogens

Für zwei Patientengruppen wurden unterschiedliche Versionen eines Fragebogens entwickelt.

Akut unter MS-Verdacht in der MS-Ambulanz des UKE gesehene Patienten erhielten einen Fragebogen mit 12 Items. Erhoben wurden demographischen Daten, Beschwerdeart und –dauer, das bisherige diagnostische Vorgehen und das grundlegend gewünschte Entscheidungsprofil bei medizinischen Maßnahmen. Bevorzugte Rollen in der Entscheidung wurden durch eine deutschsprachigen Adaptation der Control Preference Scale untersucht. (Degner et al., 1997). Die Skala erfasst fünf verschiedenen Entscheidungsweisen in der Interaktion zwischen Arzt und Patient. Zwischen der gänzlich autonomen Patientenentscheidung und der vom Arzt geführten, paternalistischen Entscheidung steht mittig das sog. "shared decision making" (SDM), eine gemeinsame, zwischen Arzt und Patient abgestimmte Entscheidung. Dazwischen werden die Kategorien der informierten Patientenentscheidung („informed decision making“), die der Patient zwar letztendlich selber, jedoch unter Rücksprache mit dem Arzt führt, und die letztendendes durch den Arzt , jedoch unter Rücksprache mit dem Patienten getroffene Entscheidung auf der Skala eingestuft (Heesen et al., 2004).

Zu Verständnis und Umfang, sowie zur emotionalen Wirkung des Faltblattes wurden visuelle Analogskalen (VAS) verwendet. Dieses Antwortformat soll spontanere Antworten liefern, verglichen mit einem im Voraus unterteilten Schema. Da VAS kontinuierliche Daten liefern besteht eine höhere Chance mögliche Unterschiede aufzeigen zu können (Kasper et al., 2004).

Zur Abbildung der Verständlichkeit des Faltblattes wurden folgende Dimensionen mit VAS abgebildet: Grad der Vorinformation, subjektives Verständnis und Relevanz der Informationen. Auch die emotionale Reaktion und die empfundene Hilfe bei der Entscheidung wurden über VAS erfragt.

Es wurden jeweils zwei Extrempole angegeben: „neu“ versus „schon bekannt“, „verstanden“ versus „nicht verstanden“, „wichtig“ versus „nicht wichtig“, „zu umfangreich“ versus „nicht ausreichend“, „bei Entscheidung geholfen“ versus „Entscheidung schwerer gemacht“, „hat beruhigt“ versus „hat Befürchtungen geweckt“. Die Ergebnisse der VAS werden als Prozentwerte auf einer Skala von -50 bis +50 abgebildet, die das Entfernungsverhältnis zwischen den Extrempolen widerspiegeln sollten.

Retrospektiv befragte Patienten erhielten einen Fragebogen mit 19 Items. Erhoben wurden demographische Daten, das diagnostische Vorgehen und die momentane subjektive Beeinträchtigung. Das Entscheidungsprofil bei medizinischen Maßnahmen anhand der Degner-Skala (Degner et al., 1997) sowie die Verständlichkeit des Faltblattes wurden ebenfalls erfragt. Bei dieser Patientengruppe konnte die Konfrontation mit dem MS-Verdacht nur retrospektiv betrachtet werden. Auf Grund dieses fehlenden Wirkmoments konnten die VAS zur Entscheidungshilfe und emotionalen Belastung bei diesen Patienten nicht angewandt werden. Die erfragte Wichtigkeit der Aufklärung über Unsicherheiten in der MS-Diagnostik und mögliche Empfehlung für Patienten unter MS-Verdacht lassen auf Grund der retrospektiven Betrachtung nur eingeschränkt Schlussfolgerungen zu.

2.2.3. Ablauf der Datenerhebung

Datenerhebung in der Patientengruppe „MS-Verdacht, akut“

Konsequente Patienten mit MS-Verdacht, die auf der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf/ Hamburg vorstellig wurden, wurden in die Evaluation eingeschlossen. Die Patienten erhielten das Faltblatt und den dazugehörigen Evaluationsbogen während des ersten Arztkontaktes in der MS-Ambulanz. Sie wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und über die anonymisierte Verwendung der Daten aufgeklärt.

Im Folgenden wird diese Patientengruppe mit „akut“ bezeichnet werden.

Datenerhebung in der Patientengruppe „MS-Verdacht, retrospektiv“

Aus der Datenbank der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg wurden Patienten identifiziert, die innerhalb der letzten 2 Jahre mit MS-Verdacht in der Ambulanz vorstellig geworden waren. Daten von 70 (80%) der 87 im Juli 2007 angeschriebenen Patienten konnten ausgewertet werden.

Diese Patientengruppe erhielt eine Postsendung, die das Faltblatt „MS-Verdacht... Was nun?“, den Evaluationsbogen und einen frankierten Rückumschlag enthielt. In einem beigelegten Anschreiben wurde der Rahmen der Studie sowie das Vorgehen beim Ausfüllen der Fragebögen erläutert. Über die anonymisierte Verwendung der Daten wurde aufgeklärt. Vier Wochen nach dem ersten Versand erhielten die Patienten, deren Evaluation noch nicht wieder eingegangen war, erneut eine Postsendung mit Faltblatt, Fragebogen, Rückumschlag und Anschreiben.

Im Folgenden wird sich mit „retrospektiv“ auf diese Patientengruppe bezogen werden.

2.2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in SPSS 15.0 für Windows.

2.2.6 Patienteninterviews

Patientenauswahl für die Interviews:

Zur Optimierung der Lesbarkeit und Verständlichkeit sowie zur Analyse der Wirkmomente wurde das Faltblatt „MS-Verdacht... was nun?“ zusätzlich anhand von Interviews getestet. Da ein möglichst breites Patientenspektrum abgedeckt werden sollte, wurden verschiedene Patienten nach dem Arztgespräch ausgewählt. Eine stationär behandelte Patientin und vier ambulante Patienten wurden interviewt. Eine der befragten Patientinnen stand weiterer Diagnostik eher kritisch gegenüber, während für die anderen eher kein Zweifel in der Entscheidung, diese durchzuführen bestand.

Ablauf des Interviews:

Die Gesprächsdauer betrug 30-45 Minuten. In einem standardisierten Vorgehen wurden die Betroffenen aufgefordert, das Faltblatt Satz für Satz auf Verständlichkeit zu prüfen, indem das Gelesene abschnittsweise in eigenen Worten wiedergegeben werden sollte. Durch Zurückversetzen in die Situation des ersten Lesens wurde erörtert, ob und wie der Entscheidungsprozess durch Lesen der Informationen beeinflusst worden war. Überforderung mit der Entscheidungssituation und emotionale Reaktionen auf das Faltblatt wurden ebenso thematisiert wie die Verarbeitung eines ausgesprochenen MS-Verdachtes.

Auswertung der Interviews:

Die Auswertung der Interviews erfolgte nach deduktiven und induktiven Gesichtspunkten. Vorerst wurden die Reaktionen auf das Faltblatt zusammengefasst sowie die Schlüsselbotschaften zu den Punkten Ungewissheit, Informationsbedarf und Entscheidung. Zusätzlich zu diesen vorgegebenen Punkten wurden weitere Eindrücke aus den Interviews in die Auswertung aufgenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

3.1.1. Studien zur MRT

Der für eine MS-Diagnosestellung geforderte Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination ist seit McDonald 2001 mit Hilfe des MRT schon nach dem ersten Verdacht oder klinisch isoliertem Syndrom (CIS) möglich. Verschiedene Studien haben das Kernspin (MRT) auf die Fähigkeit hin untersucht, das Risiko der Entwicklung einer MS bei Symptombeginn zu bestimmen. Die meisten eingeschlossenen Publikationen kamen aus Forschungszentren in London (UK), Spanien und den Niederlanden. Die folgende Tabelle lieferte eine Übersicht der eingeschlossenen Publikationen. Auf den nächsten Seiten sollen diese inhaltlich und methodisch aufgearbeitet werden. Die Ordnung erfolgt nach Zentren sowie chronologisch. Die einzelnen Publikationen sind durch Absätze getrennt, die verschiedenen Zentren sind durch Leerzeilen voneinander abgegrenzt.

3. Ergebnisse

AUTOR (Jahr)	ZENTRUM	MS-PATIENTEN	mittleres FOLLOW-UP	MS-KRITERIEN	MRT-Kriterien	Sens., Spez.(%)
Swanton JK (2007)	London (UK)	208 CIS	40 Monate	Poser	Swanton	72, 87
Masjuan J (2006)	Madrid (Spanien)	52 CIS	6 Jahre	Poser	Barkhof	74, 88
Whiting P (2006)	Bristol (UK)	Syst. Review	-	-	Paty/ Fazekas/ Barkhof	-/ -
Korteweg T (2006)	Amsterdam (NL)	532 CIS	3,6 Jahre	Poser	Barkhof/Tintoré	49, 79
Tintoré M (2006)	Barcelona (Span.)	157 CIS	84 Monate	Poser	Barkhof	94, 54
Minneboo A (2004)	Amsterdam (NL)	42 CIS	8,7 Jahre	Poser	Infratent. Läsionen	- / -
Sastre-Garriga J (2004)	Barcelona (Span.)	153 CIS	34 Monate	Poser	Barkhof	63, 70
Sastre-Garriga J (2003)	Barcelona (Span.)	51 CISB	37 Monate	Poser	Barkhof	78, 61
Tintoré M (2003)	Barcelona (Span.)	139 CIS	39 Monate	McDonald	Barkhof	71, 69
Jin JP (2003)	Huddinge (Swed.)	115 ON	46 Monate	Poser	3 oder mehr Läsionen	81, 67
Dalton CM (2003)	London (UK)	115 ON	3 Jahre	McDonald	Spinale Läsionen	85, 75
Dalton CM (2003)	London (UK)	56 CIS	3 Jahre	McDonald	neue T2 Läsionen	74, 92
Dalton CM (2002)	London (UK)	50 CIS	3 Jahre	McDonald	McDonald	59, 93
Brex PA (2002)	London (UK)	71 CIS	168 Monate	Poser	Mind. 1 asympt.T2 Läs.	92, 74
Achiron A (2000)	Israel	172 CIS	42 Monate	Poser	mind 3 Läsionen	100, 0
Kremenchutzky (2000)	Ontario (Canada)	143 PPMS	25 Jahre	Poser	Paty/Fazekas	100, 92
Sailer M (1999)	London (UK)	58 CIS	10 Jahre	Poser	Mind. 1 asympt.Läsion	93, 74
Barkhof F (1997)	Amsterdam (NL)	74 CIS	39 Monate	Poser	Barkhof	82, 78
O'Connor PW (1996)	Rochester (USA)	303 susp.MS	18 Monate	Poser	Paty	58, 91
Paolino E (1996)	Ferrara (Italien)	44 CIS	7 Jahre	McAlpine	Mind. 3 Läsionen	60, 71
Tas MW (1995)	Amsterdam (NL)	57 susp. MS	14 Monate	Poser	Paty/Fazekas, Gd-enh.	59, 80
Filippini G (1994)	Milano (Italien)	82 susp. MS	35 Monate	McDo'77	MS-typische Läsionen	96, 44

Tabelle 6: Übersicht über die eingeschlossenen Publikationen zur MRT-Diagnostik; verwendete Abkürzungen: Sens.= Sensitivität; Spez.= Spezifität; CIS= klinisch isoliertes Syndrom; CISB= klinisch isoliertes Syndrom des Hirnstammes; susp.MS= suspected MS/ MS-Verdacht; PPMS= primär-progrediente MS; klin.= klinisch; Läs.= Läsion; McDo'77= Kriterien von McDonald und Halliday (1977); syst.= systematisch; Gd-enh.= Gadoliniumanreicherung

Filippini et al. (1994) untersuchte 82 Patienten mit MS-Verdacht. Ab einem MS-typischen Herd galt ein MRT als auffällig. Die dadurch hohe Sensitivität mit 96% wurde durch nur 44% Spezifität untermauert. Somit zeigten alle bis auf einen der 28 Patienten, die im Verlauf von im Mittel 2,9 Jahren eine CDMS entwickelten, ein positives MRT. 20 der 47 positiv getesteten Patienten konnte nach 3 Jahren vorerst keine CDMS diagnostiziert werden, dieser kurze Verlauf lässt aber kaum auf Langzeitergebnisse schließen. Unter Anwendung der Paty-Kriterien sank die Sensitivität auf 68%, die Spezifität stieg auf 56%. Das Patientengut der Studie stammte aus vier verschiedenen Zentren. Es ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten woher stammen, ebenso gab es kein einheitliches Untersuchungsprotokoll für das MRT (0,5T oder 1,5 T). Die niedrigen Spezifitäten von 44 bzw. 56% sprechen für zu weit gefasste verwendete Kriterien für ein positives MRT und stellen die Anwendung in diesem Rahmen in Frage.

In Amsterdam zeigten 1995 **Tas et al.** an 57 CIS-Patienten, dass die Spezifität des MRT durch die Forderung des Nachweises von Gadolinium-Anreicherungen auf 80% angehoben werden konnte, im Vergleich zu Paty/Fazekas-Kriterien mit Werten von 55/ 65%. Jedoch wurde die Sensitivität von 94/ 88% auf 59% reduziert. Anhand dieser Ergebnisse erachteten die Autoren die Einbeziehung von Gd-Anreicherungen in die MRT-Kriterien als sinnvoll, bei einem mittleren Verlauf von nur 14 Monaten bleiben die Ergebnisse jedoch nur begrenzt aussagekräftig.

1997 dann entwickelten **Barkhof et al.** in Amsterdam neue MRT Kriterien. Die MRT von 74 Patienten mit Klinisch isolierten Syndromen (CIS) wurden bezüglich der Anzahl, Verteilung, Größe und Kontrastmittelanreicherung retrospektiv ausgewertet. Daraus wurde die Befundkonstellation mit dem bestmöglichen prädiktiven Wert für eine Konversion zu CDMS ermittelt. Nach einem mittleren Verlauf von 39 Monaten entwickelten 33 Patienten (41%) eine CDMS.

Retrospektiv angewandt auf diese Patienten hätten die von Barkhof ermittelten Kriterien die Konversion mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 78% voraussagen können. Die Barkhof-Kriterien fordern zum Nachweis der

räumlichen Dissemination die Erfüllung von drei der vier in folgender Tabelle genannten Kriterien:

- | | |
|----|---|
| 1) | 1 Gd-Läsion oder 9 T2 signalreiche Läsionen |
| 2) | mindestens 1 infratentorielle Läsion |
| 3) | mindestens 1 juxtakortikale Läsion |
| 4) | mindestens 3 periventrikuläre Läsionen |

Tabelle 7: Übersicht über die Barkhof-Kriterien (nach Barkhof et al., 1997)

Die MRTs der aus drei unterschiedlichen Kohorten (42 CIS aus Amsterdam, 19 Pat mit spinaler Symptomatik aus Mailand, 13 ON aus London) zusammengesetzten Studienpopulation wurden mit verschiedenen Kernspintomographen von 0,5-1,5T erstellt. Methodische Mängel der Studie wie die retrospektive Auswertung der Kernspinbilder fordern eine weitere Validierung der Barkhof-Kriterien anhand eines prospektiven Patientenkollektivs. Trotz geringer Patientenzahlen und einem Follow-up von nur 39 Monaten wurden die Barkhof-Kriterien 2001 in die neuen McDonald-Kriterien integriert.

Ein längeres Follow-up von 42 Patienten der Barkhof-Kohorte, bei denen bisher keine CDMS diagnostiziert worden war, wurde von **Minneboo et al. (2004)** veröffentlicht. Nach 8,7 Jahren mittleren Verlaufes erlitten weitere 26 Patienten einen zweiten Schub und erhielten damit die Diagnose der CDMS. Somit wurden über beide Studien insgesamt 59 (79%) der 74 Patienten mit MS diagnostiziert. Wie viele dieser Patienten auffällige Ergebnisse im Kernspin aufwiesen, ist aus dieser Studie nicht zu erkennen, es können keine Aussagen über die Sensitivität oder Spezifität der Barkhof-Kriterien über diesen beobachteten Zeitraum getroffen werden.

Korteweg et al. (2006) validierte die Barkhof-Kriterien anhand von Daten von 532 CIS-Patienten aus sieben Zentren. Während eines mittleren Verlaufs von 3,6 Jahren wurde bei 173 (33%) der Patienten die Diagnose CDMS gestellt. Für 3 oder mehr erfüllte Barkhof/ Tintoré-MRT-Kriterien zu Beginn der Symptomatik ergab sich für die Entwicklung einer CDMS während Follow-up eine Sensitivität von 49%, eine Spezifität von 79%. Je mehr Barkhof-Kriterien zu Symptombeginn erfüllt wurden, desto höher war die Chance, eine CDMS im

Verlauf zu entwickeln. Bei Anwendung auf ein größeres Patientenkollektiv bewiesen die Barkhof-Kriterien also nur schlechte Werte für Sensitivität und eine mäßige Spezifität.

Paolino et al. (1996) beobachteten 44 CIS-Patienten über 7 Jahre. Nach einem mittleren Verlauf von 26 Monaten entwickelten 30 Patienten (68%) eine CDMS nach McAlpine-Kriterien (McAlpine et al., 1972). Für den Nachweis einer Läsion im MRT zu Beginn der Beschwerden lag die Spezifität bei 71%, die Sensitivität bei nur 60% für die Konversion zu CDMS nach 26 Monaten. In diese Studie wurden nur Patienten mit spinaler oder Hirnstammsymptomatik aufgenommen, deshalb ist die Übertragbarkeit auf andere klinisch-isolierte Syndrome generell in Frage zu stellen.

O'Connor et al. (1996) zeigten anhand von 303 Patienten, inwiefern Unterschiede in der Vortest-Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der Paty-MRT-Kriterien für die Entwicklung einer CDMS bei einem Verlauf von 18 Monaten lieferten. Eine Gruppe von Patienten mit wahrscheinlicher MS wurde noch mit einer Sensitivität von 64% getestet, in der Gruppe mit möglicher MS konnten nur noch 45% belegt werden. Die Fähigkeit des Kernspins, eine Diagnose zu sichern, ist also am höchsten, wenn sie am wenigsten und am niedrigsten, wenn sie am meisten benötigt werden würde. Auch in dieser Studie liegt ein Problem bei der kurzen Beobachtungsdauer. Die angesprochenen Unterschiede in der Vortest-Wahrscheinlichkeit sind jedoch ein wichtiger, nur selten berücksichtigter Faktor in der MS-Diagnostik.

Krementschutzky et al. (2000) überprüften anhand 143 Patienten den Nutzen des MRT in der Diagnostik der primär-progredienten MS. Die retrospektiv ausgewerteten MRT-Scans zum Zeitpunkt der Diagnose waren mit einer Sensitivität 92% nach Paty- als auch nach Fazekas-Kriterien positiv. Die Autoren beurteilten das MRT zur Diagnose der PPMS als ähnlich sinnvoll wie bei schubförmigem Verlauf. Auf Grund des schlecht beschriebenen Zeitpunktes, an dem die Untersuchungen durchgeführt wurden sowie durch die retrospektive Auswertung definitiv diagnostizierter Patienten lassen diese Daten jedoch nur

schlechte Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit unter Erstmanifestation der PPMS ziehen.

In einer Studie aus Israel (**Achiron et al., 2000**) wurden 172 Patienten mit möglicher MS und positivem MRT-Befund (mind. 3 Herde) über im Mittel 42 Monate beobachtet. Am Ende der Studie blieben trotz des ausgewählten Kollektivs mit hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit 17% der Patienten ohne Diagnose einer CDMS und waren somit durch das MRT falsch-positiv getestet worden. Im ersten Jahr des Follow-up konvertierten 58%, im zweiten 17%, in den folgenden Jahren insgesamt nur noch unter zehn Prozent der Patienten zu CDMS. Die Autoren halten nach ihren Ergebnissen eine Behandlung mit Immuntherapien nach dem ersten Schub für sinnvoll, hätten aber bereits in dieser vorselektierten Patientenpopulation 27 Patienten behandelt, welchen während des Verlauf noch keine MS diagnostiziert werden konnte. Auf Grund des durch MRT-Befund selektierten Patientenkollektivs ist keine Aussage zur Güte des MRT als diagnostischer Test möglich.

In London beobachteten **Sailer et al. (1999)** den Einfluss des gesamten Läsionsvolumens (TLV) auf die Entwicklung einer CDMS. 71 Patienten mit CIS wurden für 10 Jahre beobachtet. 45 (68%) zeigten bei Studienbeginn ein auffälliges MRT (mind. 1 asymptomatische Läsion), wovon 37 (82%) eine CDMS im Verlauf entwickelten. Von den 26 Patienten mit unauffälligem Untersuchungsergebnis konnte nur bei 3 (12%) eine sichere Diagnose gestellt werden. Bei weiterer Unterteilung der auffälligen Befunde nach $TLV \leq 3\text{cm}^2$ ($n=34$) und $TLV > 3\text{cm}^2$ ($n=11$) zeigte sich, dass alle Patienten mit hohem TLV bereits nach 5 Jahren zu CDMS konvertiert waren, 22% der niedriger belasteten Patienten blieben auch nach 10 Jahren ohne Diagnose. Das TLV korrelierte über den gesamten Zeitraum sowohl mit der gesamten Läsionszahl, als auch mit der Zahl neuer T2-Läsionen. Inwiefern die aufwendige Messung des TLV gegenüber des Erhebens der Läsionszahl Vorteile bringt, bleibt also fraglich.

Brex et al. (2002) untersuchte die Daten von 71 Patienten mit CIS aus der gleichen Kohorte in London dann über 14 Jahre. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden MRT Untersuchungen durchgeführt: bei Symptombeginn, nach 5, 10

und 14 Jahren. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und der Entstehung neuer Läsionen und der Entwicklung einer CDMS. Insgesamt entwickelten 68% der Patienten innerhalb von 14 Jahren nach CIS eine CDMS. 88% der Patienten mit positivem MRT (mind. eine asymptomatische T2-Läsion) entwickelten eine CDMS, von den 21 Patienten mit negativem Befund konnte nur bei 4 (19%) eine Diagnose gestellt werden. Die Diagnose einer CDMS innerhalb von 14 Jahren konnte somit mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 74% vorhergesagt werden.

Dalton et al. (2002) untersuchten ebenso in London 50 Patienten mit CIS über 3 Jahre. Die Patienten wurden sowohl nach Poser als auch nach McDonald-Kriterien klassifiziert. Zu Beginn der Symptomatik, nach 3 Monaten, 1 und 3 Jahren wurde ein MRT durchgeführt. Nach 3 Jahren hatten 19 (38%) Patienten eine CDMS nach Poser entwickelt, 17 davon auch nach McDonald. 10 Patienten, die nach McDonald diagnostiziert wurden, konnte nach 3 Jahren noch keine Diagnose nach Poser gestellt werden und wurden somit falsch-positiv bewertet. 3 Monate nach Beginn der Symptomatik lag die Spezifität der McDonald MRT-Kriterien (BC) für eine CDMS nach 3 Jahren bei 93%, die Sensitivität jedoch nur bei 59%. Patienten, die im MRT bei Symptombeginn mindestens eine MS-typische Läsion aufwiesen (Sensitivität 100%), konnte nur mit einer Spezifität von 36% die Entwicklung einer CDMS vorhergesagt werden. Die gleiche Kohorte wurde von **Dalton et al.** dann **(2003 a)** bzgl. neuer T2-Läsionen im Vergleich zu den von McDonald geforderten Gd-Anreicherungen untersucht. 20 Patienten wiesen nach 3 Monaten neue T2-Läsionen auf, während nur 14 Teilnehmer Gd-anreichernde Läsionen zeigten. 8 der Patienten, die auf Grund der fehlenden Kontrastmittelanreicherungen die McDonald Kriterien nicht erfüllten, entwickelten eine CDMS nach 3 Jahren. Unter Einbezug der neuen T2-Läsionen erfüllten nur 5 Patienten, die eine CDMS entwickelten, die Kriterien nicht. Neue T2-Läsionen steigerten die Sensitivität des MRT 3 Monate nach Erstsymptomatik von 58 auf 74% für die Entwicklung einer CDMS nach 3 Jahren, die Spezifität sank von 95 auf 92%. Die Autoren forderten auf Grund dieser Ergebnisse eine Modifizierung der McDonald-Kriterien für die zeitliche Dissemination (DIT). Demnach sollten neben Gd-anreichernden Herden auch neue T2-Läsionen im MRT als Nachweis

für DIT gelten. Bei fast gleichbleibender Sensitivität und verbesserter Spezifität erscheint diese Lockerung der Kriterien als sinnvoll.

Im selben Jahr untersuchten **Dalton et al. (2003b)** auch an 115 Patienten mit Optikusneuritis den diagnostischen Wert eines zusätzlichen spinalen MRT. Nach einem Jahr Follow-up konnte nur einer von 64 Patienten zusätzlich durch das spinale MRT diagnostiziert werden, nach 3 Jahren 2 von 44. Unter zusätzlicher Einbeziehung neuer spinaler Läsionen nach 1 Jahr fiel die Spezifität von 79 auf 75%, die Sensitivität blieb mit 85% gleich. Somit konnte nur ein sehr geringer Nutzen durch ein zusätzliches spinales MRT für die Diagnostik von klinisch definitiver MS bei Optikusneuritis belegt werden. Inwieweit sich diese Daten mit den vorher genannten Veröffentlichungen überschneiden, ist nicht zu ersehen.

Jin et al. (2003) beobachteten 115 schwedische Patienten mit Optikusneuritis (ON) über 3 Jahre. 81% der 37 im Verlauf mit CDMS diagnostizierten Patienten zeigte bei Erstsymptomatik mehr als 3 Herde im MRT, während nur 33% der 45 nicht diagnostizierten Patienten einen positiven Befund im Kernspin zeigte. Mit einer Spezifität von nur 67% und einer Sensitivität von 81% wies das MRT im Vergleich zu verschiedenen, bezüglich der Entwicklung einer CDMS evaluierten Risikofaktoren zu Beginn der Symptomatik noch hohe Werte auf. Jedoch sind auch diese Werte für die Rechtfertigung eines diagnostischen Nutzens der Untersuchung als eher gering zu beurteilen.

In einer Studie aus Barcelona von **Tintoré et al. (2003)** wurde an 139 CIS-Patienten die Anwendbarkeit der McDonald-Kriterien über 3 Jahre geprüft. Zu Beginn der Studie und nach 1 Jahr wurden MRT-Untersuchungen durchgeführt. Retrospektiv wurden die neuen McDonald-Kriterien mit einer Diagnose nach Poser (CDMS) verglichen. Nach 1 Jahr konnte bei 51 Patienten (37%) nach McDonald-Kriterien eine MS-Diagnose gestellt werden, nur 10 Patienten erfüllten die Poser-Kriterien für eine CDMS. 80% der Patienten, die die McDonald-Kriterien nach 1 Jahr erfüllten, erlitten innerhalb des dreijährigen Verlaufes einen weiteren Schub. Somit konnten die McDonald-Kriterien mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 86% eine CDMS nach drei Jahren Verlauf voraussagen. Für die Barkhof-MRT-Kriterien wurde eine

Sensitivität von 71% und Spezifität von 69% ermittelt. Wurden die MRT-Ergebnisse durch Messung oligoklonaler Banden im Liquor erweitert erhöhte sich zwar die Sensitivität auf 87%, die Spezifität fiel jedoch auf nur 56%. Auch in dieser Studie sind die Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität mit ca.70% eher niedrig und stellen den Vorteil der McDonald-Kriterien gegenüber einer klinischen Diagnose in Frage.

2006 veröffentlichten **Tintoré et al. (2006)** ein 7-jähriges Follow-up für 157 Patienten mit CIS. Es entwickelten 42% dieser Patienten eine CDMS nach Poser, während mit den McDonald-Kriterien in 57% der Fälle eine Diagnose möglich war. Von den 102 Patienten mit auffälligem Baseline-MRT konnten nach Poser 66%, nach McDonald 72% diagnostiziert werden. Für die Barkhof-MRT-Kriterien ergab sich zwar eine Sensitivität von 94%, die Spezifität wurde nur mit 54% bestimmt, was den Barkhof-Kriterien nur einen fraglichen diagnostischen Nutzen bestätigt.

Ebenfalls in Barcelona verglich **Sastre-Garriga et al. (2003)** verschiedene MRT-Kriterien an 51 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom des Hirnstammes (CISB). Das MRT bei Symptombeginn wurde für einen zweiten Schub während des mittleren Follow-up von 37 Monaten folgendermaßen ausgewertet: Sensitivität/ Spezifität für Barkhof 78/61%, Fazekas 89/48%, Paty 89/52%. 18 (35%) der Patienten entwickelten eine CDMS im Verlauf.

2004 dann zogen **Sastre-Garriga et al. (2004)** den Vergleich der CISB-Patienten mit 46 Myelitis- und 56 Optikusneuritis-Patienten (ON) zur Validierung der Barkhof-Kriterien. Für die Myelitis- und ON-Patienten konnte mit einer Sensitivität von 52% und Spezifität von 73% eine CDMS während des mittleren Verlaufs von 34 Monaten vorhergesagt werden, für alle untersuchten Patienten mit einer Sensitivität von 63% und Spezifität von 70%. Somit scheinen Barkhofs Kriterien für Patienten mit Hirnstammsymptomatik weniger spezifisch als für andere CIS-Patienten. In beiden Veröffentlichungen bewiesen die MRT-Kriterien nur mäßige Werte für Sensitivität und Spezifität und somit für den diagnostischen Nutzen dieser.

Von **Whiting et al. (2006)** wurde ein systematischer Review zur Genauigkeit des MRT in der MS-Diagnose veröffentlicht. In 12 Datenbanken erfolgte eine breite Literaturrecherche, wonach 40 Publikationen in die Auswertung eingeschlossen wurden. Ausschlusskriterien für Publikationen mit kurzem Follow-up oder geringen Patientenzahlen wurden hierbei nicht angegeben. Unter Betrachtung von Methodik und Ergebnissen der einzelnen Veröffentlichungen konnte dem MRT zum Ein- oder Ausschluss der Multiplen Sklerose nur ein eingeschränkter Nutzen zugesprochen werden. Durch die Verwendung von präselektiertem Patientengut neigten Studien dazu, sowohl Sensitivität als auch Spezifität zu überschätzen. Durch zu kurzes Follow-up wurden zu hoch angesetzte Werte für Sensitivität und zu niedrige Werte für Spezifität ermittelt. Verfälschte Werte können Überdiagnosen und Überbehandlung bedeuten.

Masjuan et al. (2006) untersuchte in Madrid 52 CIS Patienten über 6 Jahre. Ein MRT zu Beginn der Studie zeigte für 28 Patienten (54%) mit mindestens 3 Barkhof-Kriterien (BC) einen auffälligen Befund. 26 dieser Patienten konvertierten während des Verlaufes zu CDMS. Im Vergleich dazu konnten nur 9 der 24 Patienten mit negativem MRT-Bild diagnostiziert werden. Für die BC wurde somit eine Sensitivität von 74 und eine Spezifität von 88% errechnet.

2007 verglich **Swanton et al. (2007)** die Kernspinkriterien von McDonald 2001 (BC) und 2005 mit einem eigenen Vorschlag:

Für eine MS-Diagnose müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- ≥ 1 Läsion in jeder von ≥ 2 charakteristischen Lokalisationen: periventrikulär, juxtakortikal, fossa posterior, spinal.
- Alle Läsionen liegen in symptomatischen Regionen (mit Ausnahme von Hirnstamm- und Rückenmarkssyndromen).
- Eine neue T2 Läsion im Kontrollkernspin unabhängig vom Zeitpunkt des Ausgangskernspins.

Tabelle 8: Darstellung der Swanton-Kriterien (modifiziert nach Swanton et al., 2007)

208 CIS Patienten aus verschiedenen Zentren wurden zu Beginn der Symptomatik und im Verlauf von 1 Jahr im Kernspin untersucht. Über einen Zeitraum von 3 Jahren entwickelten 41% der Patienten CDMS. Für alle getesteten Kriterien ergaben sich hohe Spezifitäten zwischen 87 und 91%, die Sensitivität war mit 72% bei den von Swanton postulierten Kriterien höher als bei McDonald (2001: 47%; 2005: 60%). Für die Studie wurden nur Patienten ausgewählt, für die nach 12 Monaten bereits Daten von zwei MRT-Untersuchungen vorlagen. Insgesamt ist diese Studie bezüglich der Patientenzahlen eine der größten und ermittelt für die McDonald-Kriterien eine geringe Sensitivität.

3.1.2. Studien zur Liquordiagnostik (CSF)

Die Liquordiagnostik ist seit langem in der MS-Diagnostik etabliert. Bereits Poser et al. (1983) bezog sie mit der laborchemisch-bestätigten MS-Diagnose in die Diagnosekriterien ein. Zur Fragestellung, in wie weit das Risiko einer klinisch-definitiven Diagnose durch Liquormarker, vor allem oligoklonale IgG-Banden, bestimmt werden kann, wurden folgende Studien unter Berücksichtigung der bereits genannten Einschlusskriterien identifiziert. Nach dem folgenden tabellarischen Überblick werden die eingeschlossenen Studien inhaltlich einzeln vorgestellt. Publikationen aus gleichen Zentren, wie hier aus Mailand, werden in Absätzen zusammengefasst. Ansonsten wird eine chronologische Reihenfolge verfolgt.

AUTOR (Jahr)	ZENTRUM	MS-PATIENTEN	mittleres FOLLOW-UP	MS-KRITERIEN	Liquor-marker	Sens. Spez.(%)
Masjuan J (2006)	Madrid (Spanien)	52 CIS	6 Jahre	Poser	OCB	91, 94
Nilsson P (2005)	Lund (Schweden)	50 ON	26 Jahre	Poser	OCB, Pleocyt.	- / -
Jin JP (2003)	Huddinge (Schweden)	115 ON	3.8 Jahre	Poser	OCB, IgG	95, 42
Cole SR (1998)	ONSG (USA)	76 ON	5 Jahre	Poser	OCB	73, 60
Ghezzi A (1996)	Milan (Italien)	65 ON	5.2 Jahre	Poser	OCB, IgG	- / -
Paolino E (1996)	Ferrara (Italien)	44 CIS	7 Jahre	McAlpine	OCB	80, 86
Filippini G (1994)	Milan (Italien)	82 susp. MS	2.9 Jahre	McDo'77	OCB,	68, 56
Corridori F(1987)	Milan (Italien)	44 ON/suspMS	3,7 Jahre	McDo'77	OCB	72, 79

Tabelle 9: Übersicht über die eingeschlossenen Publikationen zur Liquor-Diagnostik
verwendete Abkürzungen: Sens.= Sensitivität; Spez.= Spezifität; ONSG= opticus neuritis study group; ON= Optikusneuritis; CIS= klinisch isoliertes Syndrom; susp.MS= MS-Verdacht; McDo'77= Kriterien von McDonald und Halliday (1977); OCB= oligoklonale Banden; Pleocyt.= Pleocytose; IgG= Immunglobulin gamma;

1987 beobachtete **Corridori et al. (1987)** die klinische Entwicklung einer Patientengruppe aus 10 ON-Patienten und 34 Patienten mit MS-Verdacht (19 Patienten), möglicher oder wahrscheinlicher MS (15 Patienten) über 2-10 Jahre. Von den ON-Patienten entwickelten 3 der 4 Patienten mit positiven oligoklonalen Banden eine MS, jedoch auch 3 der 6 negativ getesteten Patienten. Wie viele Patienten insgesamt eine klinisch-definitive MS Diagnose erhielten, ist aus der Studie nicht zu ersehen und grenzt die Übertragbarkeit der Ergebnisse ein.

In Mailand untersuchten **Filippini et al. (1994)** den Liquor von 82 Patienten mit MS-Verdacht auf oligoklonale Banden (OB). Von den 43 positiv getesteten Patienten entwickelten 19 eine CDMS bei einem mittleren Verlauf von 2,9 Jahren. Durch die OB konnte mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 56% eine CDMS vorausgesagt werden, in Kombination mit einer Kernspinuntersuchung konnte die Liquorpunktion jedoch kaum zu einer Verbesserung der Testgenauigkeit beitragen.

Paolino et al. (1996) untersuchten den Liquor von 44 CIS-Patienten auf OCB und beobachteten diese über 7 Jahre. 30 Patienten (68%) entwickelten im Verlauf eine CDMS. Für einen Liquorbefund mit positiven oligoklonalen Banden zu Beginn der Beschwerden war die Spezifität 86%, die Sensitivität lag bei 80% für die Konversion zu CDMS. Es wurden nur stationäre Patienten unter 50 Jahren mit spinaler oder Hirnstammsymptomatik in die Studie eingeschlossen. Durch diese Selektion könnten die hohen Werte für Sensitivität und Spezifität beeinflusst worden sein.

Eine amerikanische Studie von **Cole et al. (1998)** untersuchte den Nutzen der Liquordiagnostik bei 76 Patienten mit Optikusneuritis, die über 5 Jahre bzgl. der Entwicklung einer CDMS beobachtet wurden. Dies war bei 22 (29%) der Fall. 16 (73%) der mit MS diagnostizierten Patienten wiesen dabei oligoklonale Banden auf: 42% der 38 für oligoklonale Banden positiv getesteten Patienten entwickelten eine CDMS. Somit ergaben die OCB eine Sensitivität von 73%, eine Spezifität von 60% für die Entwicklung einer CDMS. Ein zum MRT zusätzlicher diagnostischer Wert der OCB konnte nur bei negativem MRT-Befund belegt werden, für den zusammen mit negativ getesteten oligoklonalen Banden ein negativer prädiktiver Wert von 96% errechnet werden konnte.

Jin et al. (2003) untersuchten den Liquor von 82 Patienten mit Optikusneuritis (ON). Über 3 Jahre wurden 37 der Patienten mit CDMS diagnostiziert. 95% dieser MS-Patienten zeigten oligoklonale Banden, 76% einen positiven IgG-Index, während nur 58% bzw. 44% der 45 nicht diagnostizierten Patienten einen positiven Befund zeigten. Eine Sensitivität von 95% konnte nur durch eine Spezifität von 42% für die oligoklonalen Banden untermauert werden. Diese niedrigen Werte stellen den diagnostischen Nutzen dieser Untersuchung jedoch in Frage.

Nach 30 Jahren Follow-up hatten 34 (40%) der von **Nilsson et al. (2005)** beobachteten 86 Patienten mit Optikusneuritis eine klinisch definitive MS entwickelt, 20 davon bereits in den ersten 3 Jahren, alle davon innerhalb von 14 Jahren nach ON. Die Liquorbefunde von 50 Patienten wurden bei Beginn der Symptomatik ausgewertet. Das Risiko eine CDMS zu entwickeln für Patienten mit positiven oligoklonalen Banden wurde mit 49% angegeben, mit negativem Befund lag es nur bei 23%. Sensitivität und Spezifität können aus den angegebenen Daten nicht ermittelt werden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bezüglich einer Aussage über den diagnostischen Nutzen der Liquordiagnostik deutlich einschränkt.

Masjuan et al. (2006) untersuchten 52 CIS Patienten über 6 Jahre. Zu Beginn der Studie konnten bei 33 Patienten (63%) oligoklonale IgG-Banden im Liquor nachgewiesen werden, wovon 32 während des Verlaufs eine CDMS entwickelten. Im Vergleich dazu konnten nur 3 der 19 Patienten ohne positiven OCB-Befund diagnostiziert werden. Für die OCB wurde somit eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 94% errechnet. Mit sogar höheren Werten als das MRT scheinen die OCB in der Vorhersage einer CDMS somit von Nutzen zu sein. Die Messungen wurden jedoch mit einer Messmethodik erhoben, die seither noch keine weite Verbreitung gefunden haben dürfte. Eine Validierung dieser Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv bleibt abzuwarten. Bisher sind die erhobenen Ergebnisse als nicht konform mit den sonstigen Daten in der Evidenz zur Liquordiagnostik zu sehen und stellen somit die klinische Anwendbarkeit in Frage.

3.1.3. Studien zu Evozierten Potentialen (EVOP)

Durch Erfassung von Leitungsgeschwindigkeiten zentraler Nervenfasern mit Evozierten Potentialen lassen sich klinisch stumme MS-Herde und damit eine Dissemination im Raum (DIS) nachweisen. 1984 bezog Poser evozierte Potentiale in die MS-Diagnosekriterien mit ein und auch bei der Diagnose nach McDonald (2001) können die Visuell evozierten Potentiale (VEP) eine Diagnosestellung unterstützen. Verschiedene Veröffentlichungen beschäftigten sich mit der Wertigkeit dieser elektrophysiologischen Untersuchungen und werden hier erst tabellarisch, dann in chronologischer Reihenfolge einzeln besprochen. Publikationen aus gleichen Forschungszentren werden unter Auflösung der Chronologie zusammengefasst.

AUTOR(Jahr)	ZENTRUM	MS-PATIENTEN	mittleres FOLLOW-UP	MS-KRITERIEN	EVOP	Sens., Spez.(%)
Sastre-Garriga (2003)	Barc.(Spanien)	51 CIS	37 Monate	Poser	VEP SEP BAEP	46, 76 33, 63 33, 56
Gronseth GS (2000)	USA	11 Publikt.	syst. Review	Poser	VEP MEP SEP BAEP	- , - - , - - , - - , -
Ghezzi A (1996)	Milan (Italien)	65 ON	5.2 Jahre	Poser	VEP MEP SEP BAEP	- , - - , - - , - - , -
O'Connor PW (1996)	Toronto (Can.)	303 susp MS	18 Monate	Poser	VEP SEP BAEP	- , - - , - - , -
Filippini G (1994)	Milan (Italien)	82 susp. MS	2.9 Jahre	McDo'77	VEP SEP BAEP	26, 62 18, 87 18, 90

Tabelle 10: Übersicht über eingeschlossene Publikationen zu Evozierten Potentialen (EVOP)

Verwendete Abkürzungen: Sens.= Sensitivität; Spez.= Spezifität; CIS= klinisch-isoliertes Syndrom, ON= Optikusneuritis; susp.MS= MS-Verdacht; EVOP= evozierte Potentiale; VEP= visuell evozierte Potentiale; SEP= somatosensibel evozierte Potentiale; BAEP= akustisch evozierte Hirnstammpotentiale; MEP= motorisch evozierte Potentiale; Publikt.= Publikationen; syst.= systematisch; McDo'77= Kriterien von McDonald und Halliday (1977)

Filippini et al. (1994) untersuchte in Mailand/ Italien 82 Patienten mit MS-Verdacht mit Evozierten Potentialen (VEP,SEP,BAEP). Die höchste Sensitivität unter den EVOP war das VEP mit 25%. Von den 27 positiv getesteten Patienten entwickelten 7 (26%) eine CDMS bei einem mittleren Verlauf von 2,9 Jahren, von den 55 negativ getesteten jedoch auch 21 (38%). In Kombination mit einer Kernspinnuntersuchung konnten die EVOP jedoch nur sehr geringfügig zu einer Verbesserung der Testgenauigkeit beitragen.

Eine andere Studie aus Mailand (**Ghezzi et al. 1996**) untersuchte 65 Patienten mit Optikusneuritis mit EVOP. Es wurden VEP, MEP, SEP und BAEP durchgeführt, wobei das VEP noch mit 25% die meisten positiven Testergebnissen lieferte. Diese korrelierten jedoch nicht mit dem Risiko, im Verlauf von 4 Jahren eine MS zu entwickeln. Somit bestätigte auch diese Studie einen geringen diagnostischen Nutzen der EVOP. Aus den in der Publikation angegebenen Daten können jedoch die Werte für Sensitivität und Spezifität nicht errechnet werden, was die Ergebnisse nur bedingt verwertbar und schlecht vergleichbar macht.

O'Connor et al. (1996) zeigten anhand von 204 Patienten mit MS-Verdacht bei einem Verlauf von 18 Monaten, dass Unterschiede in der Vortest-Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Sensitivitäten evozierter Potentiale für die Entwicklung einer CDMS lieferten. Für die Patienten mit hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit war die Sensitivität mit 69% deutlich höher als in der Gruppe mit niedriger Vortest-Wahrscheinlichkeit mit nur 5%. Die Fähigkeit der EVOP, eine Diagnose zu unterstützen, ist also am höchsten, wenn sie am wenigsten und am niedrigsten, wenn sie am meisten benötigt werden würde. Die Auswertung der einzelnen Untersuchungen VEP, SEP und BAEP ist in der Publikation nicht angegeben. Für EVOP insgesamt ist nur die Sensitivität ersichtlich, zur Spezifität wird ebenfalls keine Aussage getroffen. Diese fehlenden Werte zusätzlich zum kurzen Verlauf der Studie grenzen die Anwendbarkeit der Ergebnisse im Vergleich deutlich ein.

In Barcelona untersuchte **Sastre Garriga et al. (2003)** 45 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom des Hirnstammes (CISB) mit VEP, SEP und BAEP über 3 Jahre um einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer CDMS zu zeigen. Es konnte jedoch nicht an signifikanten Ergebnissen gezeigt werden, dass durch elektrophysiologischen Untersuchungen das Risiko für eine CDMS vorhergesagt werden könnte. Von den 14 mit VEP positiv getesteten Patienten entwickelten 7 (50%) eine MS, 7 nicht. Von den Patienten mit CDMS am Studienende hatten 10 (67%) von 15 mindestens einen auffälligen Befund in einem der EVOP gezeigt, jedoch auch 61% der nicht mit MS diagnostizierten Patienten.

Gronseth et al. (2000) veröffentlichten ein Systematisches Review zur Evidenz des Nutzens evozierter Potentiale (VEP, SEP, BAEP) bei der Identifikation klinisch stiller Läsionen. Es wurden 9 Studien identifiziert, die den Zusammenhang von EVOP-Befunden und der Entwicklung einer klinisch definitiven MS nach Poser untersuchten. Für das VEP lagen Sensitivitäten zwischen 25% und 83% für die Diagnosestellung vor, für das SEP zwischen 36% und 63%, für BAEP war der höchste berichtete Wert für Sensitivität nur 14%. Die Spezifität der Untersuchungen lag für VEP zwischen 63 und 88%, für SEP zwischen 40 und 93% und für BAEP um 90%. Nach der Rückschau dieser Ergebnisse und der Aufdeckung mannigfacher methodischer Mängel für die verschiedenen Studien konnten die Autoren nur den VEP und SEP einen geringen Nutzen in der Risikoeinschätzung für eine klinisch definitive MS zusprechen, für BAEP konnte mangels eindeutiger Daten keinerlei Empfehlung ausgesprochen werden.

3.2. Evaluation des Faltblattes „MS-Verdacht... Was nun?“

Das verwendete Faltblatt „MS-Verdacht... was nun?“ befindet sich im Anhang.

3.2.1. Ergebnisse der Gruppe „MS-Verdacht, akut“ (n=26)

Der hier verwendete Fragebogen befindet sich im Anhang. Er besteht aus 13 Items, die im Folgenden ausgewertet werden.

Nicht alle Fragen konnten für 26 Patienten ausgewertet werden, teilweise beziehen sich die Ergebnisse nur auf 16 der 26 Patienten.

Charakterisierung der Patientengruppe „MS-Verdacht, akut“

Von Januar 2007 bis November 2007 wurden 26 Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose eingeschlossen. Darunter befanden sich 16 (62%) Frauen und 10 Männer im Alter von 23 bis 60 Jahren (Median 37 Jahre). Die Symptomatik dauerte bei Erhebung der Daten zwischen 1 Tag und 12 Monaten (Median 2 Wochen).

12 (46%) der Patienten zeigten vorrangig Sehstörungen, 5 Parästhesien, 3 Paresen, 2 zeigten Gang- und Gleichgewichtsstörungen. Je 1 Patient wurde mit der Hauptsymptomatik Schwindel bzw. Schmerzen erfasst, bei 2 Patienten war die Symptomatik bereits wieder abgeklungen und sie zeigten sich beschwerdefrei.

Stand der Diagnostik und klinischer Ablauf

Zum Zeitpunkt der Lektüre des Faltblattes war 24 (92%) der Patienten bereits der Verdacht auf MS mitgeteilt worden. 88% der Patienten war ebenso vermittelt worden, dass eine Entscheidung über weiterführende Diagnostik anstehe.

Die Reihenfolge der Ereignisse Äußerung des MS-Verdachts, Erhalt des Faltblattes und Durchführung von Untersuchungen verteilte sich folgendermaßen auf die Gruppe: 6 (38%) der 16 befragten Patienten wurden erst nach erfolgten Untersuchungen über einen MS-Verdacht informiert, das Faltblatt erhielten diese als letztes. 9 Patienten (56%) wurde als erstes der MS-Verdacht geäußert, 4 von ihnen erhielten noch vor den Untersuchungen das Faltblatt.

1 Patient erhielt das Faltblatt sogar bevor ein MS-Verdacht geäußert werden konnte, die Untersuchungen wurden danach durchgeführt.

Insgesamt wurden also 6 (38%) der 16 befragten Patienten mit dem Faltblatt vor durchgeführten Untersuchungen erreicht.

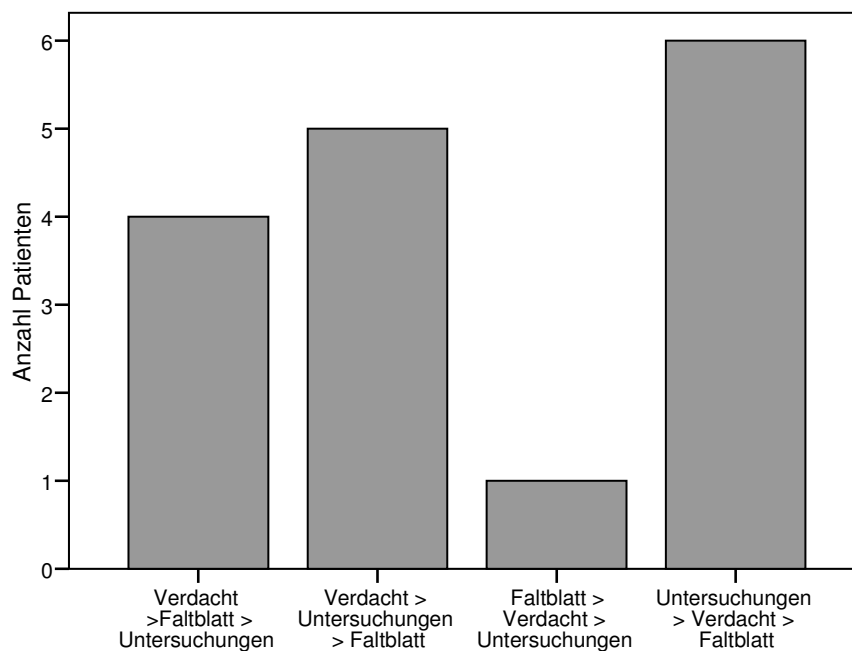


Abbildung 3: Darstellung der Reihenfolge der Ereignisse: Äußerung des MS-Verdachts, Erhalt des Faltblattes, durchgeführte Untersuchungen. (n=16)

Zum Zeitpunkt der Befragung hatten 11 (42%) der Patienten bereits ein MRT, 9 (35%) eine Liquorpunktion durchgeführt. 24 (92%) waren bereits neurologisch untersucht worden. Bei weiteren 10 (39%) Patienten waren MRT und Liquorpunktion bereits geplant, bei einem Patienten die neurologische Untersuchung. Noch nicht entschieden bezüglich der Untersuchungen waren 5 Patienten für MRT, 7 für Liquor und einer für die neurologische Untersuchung.

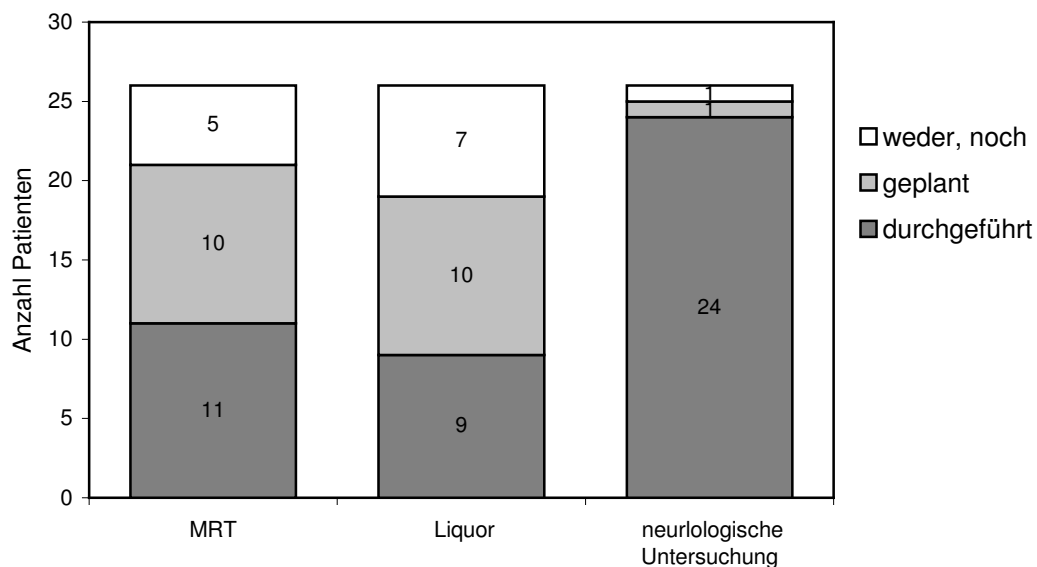


Abbildung 4: Darstellung des Standes der Diagnostik für MRT, Liquor und neurologischer Untersuchung zum Zeitpunkt des Erhaltes des Falblattes.(n=16)

Die Frage, ob Untersuchungen lieber ohne vorherige Information durchgeführt worden wären, beantworteten 18 (69%) Patienten mit „nein“ und 1 Patient mit „ja“. 7 gaben keine Präferenz an.

Selbsteinschätzung der Patienten

Das Risiko, verglichen mit Menschen gleichen Alters, Geschlechts und Beschwerden, in den nächsten 2 Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein, schätzten die 16 befragten Patienten auf einer VAS deutlich niedriger ein.

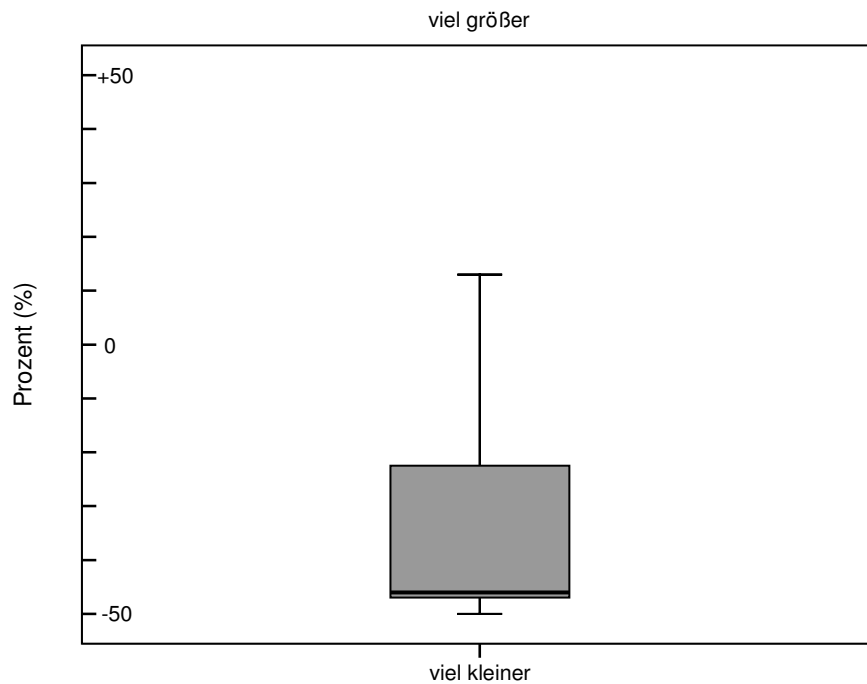


Abbildung 5: Risikowahrnehmung der Patienten bzgl. Rollstuhlpflichtigkeit. (n=16); Die Abbildung zeigt die subjektive Beurteilung des persönlichen Risikos gegenüber anderen vergleichbaren Personen rollstuhlpflichtig zu werden. Median, Interquartilabstand und Extremwerte werden sind die Ergebnisse der ausgewerteten VAS.

Verständnis:

Anhand von vier VAS wurden Dimensionen zu subjektivem Verständnis und Beurteilung der Informationen evaluiert. Die Mehrheit der Patienten gab an, die Informationen, auch trotz bisher teils unbekannter Inhalte verstanden zu haben. Es wurde von vielen Befragten eine ausführlichere Aufklärung gewünscht. Die meisten Patienten betrachteten die kommunizierten Inhalte des Faltblattes als wichtig.

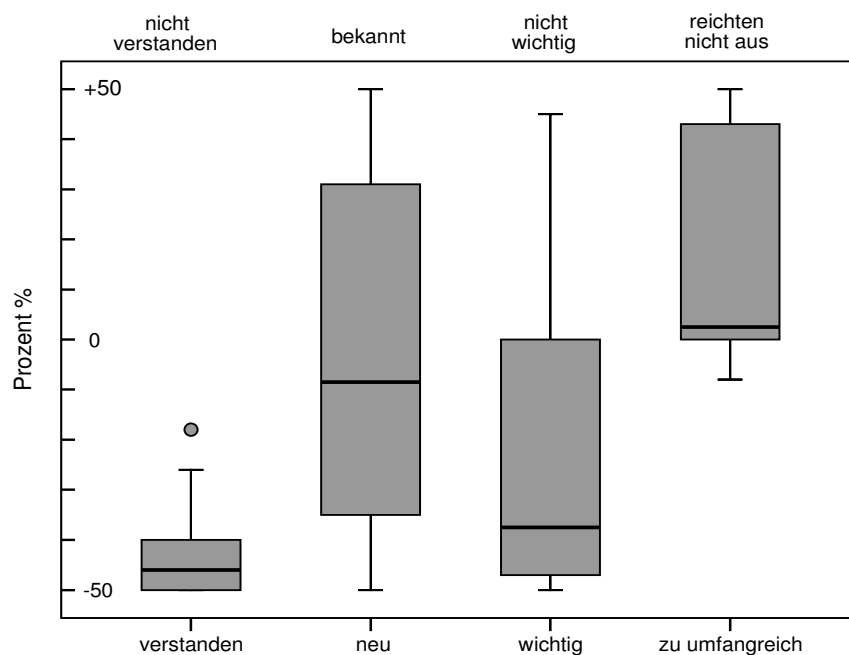


Abbildung 6: subjektive Beurteilung der Informationen (n=26); Die Abbildung zeigt die subjektive Beurteilung der geg. Dimensionen. Median, Interquartilabstand und Extremwerte werden sind die Ergebnisse der ausgewerteten VAS.

Beunruhigung und Entscheidungshilfe:

Bezüglich des Grades der Beunruhigung durch das Faltblatt konnte keine Haupttendenz beobachtet werden, der Großteil der Patienten ordnete sich mittig ein, wobei das gesamte Antwortspektrum vertreten war.

Scheinbar erleichterte die Information einigen Patienten die Entscheidung, mit dem Median nahe am 0%-Wert konnte aber keine klare Tendenz abgebildet werden.

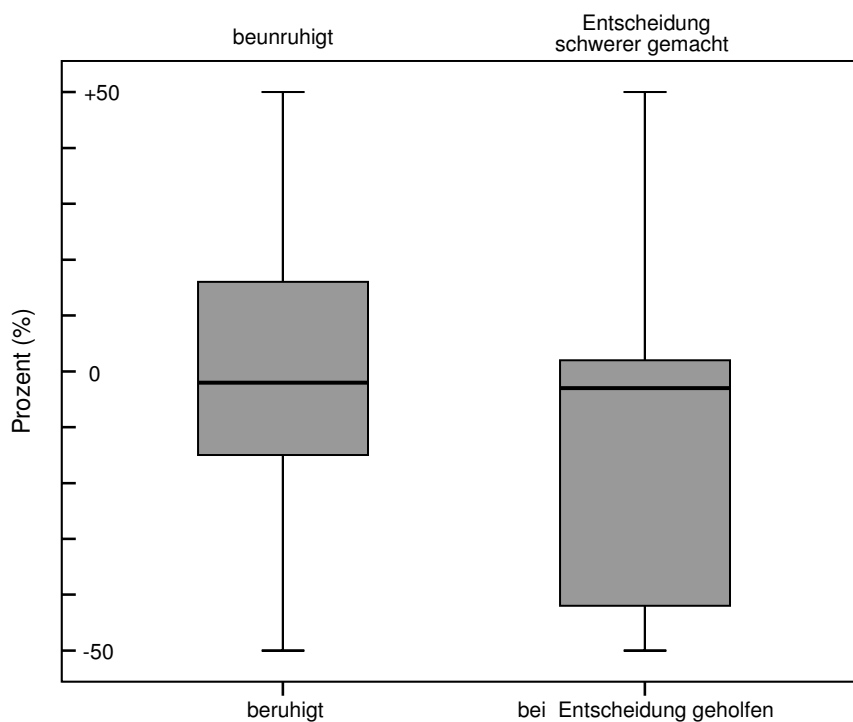


Abbildung 7: Grad der Beunruhigung und Entscheidungshilfe (n=26); Die Abbildung zeigt die subjektive Beurteilung der geg. Dimensionen. Median, Interquartilabstand und Extremwerte werden sind die Ergebnisse der ausgewerteten VAS

3.2.2. Ergebnisse der Gruppe „MS-Verdacht, retrospektiv“ (n=70)

Der hier ausgewertete Fragebogen befindet sich im Anhang. Er besteht aus 19 Items, wovon 18 im Folgenden ausgewertet werden. Frage 12 nach der Beurteilung der Wahl des Zeitpunktes der Diagnosestellung konnte auf Grund unklarer Formulierungen nicht adäquat beantwortet werden und wurde deshalb im Nachhinein aus der Auswertung genommen.

Charakterisierung der Patientengruppe „MS-Verdacht, retrospektiv“ (n= 70)

Aus der Datenbank der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg wurden Patienten identifiziert, die innerhalb der letzten 2 Jahre mit MS-Verdacht auf der Ambulanz vorstellig geworden waren.

Daten von 70 (80%) der 87 im Juli 2007 angeschriebenen Patienten konnten ausgewertet werden.

Darunter befanden sich 56 (80%) Frauen und 14 Männer im Alter von 18 bis 72 Jahren (Median 36 Jahre). Bei 62 (89%) der Patienten war zum Zeitpunkt der Befragung bereits eine MS-Diagnose gestellt worden, 7 standen weiterhin unter MS-Verdacht. Bei einer Patientin konnte vorerst ein Ausschluss einer MS erfolgen. Der angegebene Beginn der Beschwerden lag zwischen 3 Monaten und 30 Jahren zurück (Median 23 Monate). Zwischen Beginn der Beschwerden und der Äußerung eines MS-Verdacht lag zwischen 0 Monate und 29 Jahren (Median 1 Monat), für den Zeitraum von der Verdachtsäußerung bis zur Diagnosestellung wurden 0 Monate bis 5 Jahre angegeben (Median 1 Monat).

Stand der Diagnostik und klinischer Ablauf

In der retrospektiv befragten Gruppe war vor der Durchführung der Diagnostik nur 61% der Patienten die anstehende Entscheidung bzgl. weiterführender Untersuchungen kommuniziert worden.

An 53 (76%) Patienten wurden Untersuchungen durchgeführt, ohne dass ihnen der MS-Verdacht vorher mitgeteilt worden war, den anderen 17 Patienten war vorher der Verdacht geäußert worden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war bei allen 70 (100%) befragten Patienten neben einer neurologischen Untersuchung auch ein MRT und eine Liquorpunktion (LP) durchgeführt worden.

Die Frage, ob Untersuchungen damals lieber ohne vorherige Information durchgeführt worden wären, beantworteten 46 (66%) Patienten mit „nein“ und 10 (7%) Patienten mit „ja“. 12 mit „ich weiß nicht“.

12 der befragten Patienten hatte sich schon einmal gegen eine Untersuchung im Zusammenhang mit der MS entschieden, bzw. sie bewusst verschoben. Als Gründe dafür wurden unter anderem angegeben:

MRT/ Kernspin: Angst vor engen Räumen; Angst vor der Wahrheit; zu hohe nervliche Belastung; zum „Monitoring“ nicht nötig; wollte erst auf einen Schub warten; kein Leidensdruck; MRT ändert nichts

Liquorpunktion (LP): missglückter schmerzhafter Versuch; belastende Untersuchung, die keine sichere Diagnose bietet; wollte mich nicht verrückt machen lassen.

Erstdiagnostik

Die Erstdiagnostik wurde in 10 (14%) Fällen in der MS-Ambulanz des UKE, in 18 (26%) Fällen stationär im UKE, in 25 (36%) Fällen in anderen Krankenhäusern und bei 17 (24%) Patienten von niedergelassenen Neurologen gestellt.

Im Verhältnis wurde in der MS-Ambulanz des UKE in 80% mitgeteilt, dass eine Entscheidung über weitere Diagnostik anstand. Im UKE stationär wurden nur 67% vorher informiert, in anderen Krankenhäusern waren es nur 52%, bei niedergelassenen Neurologen 59%.

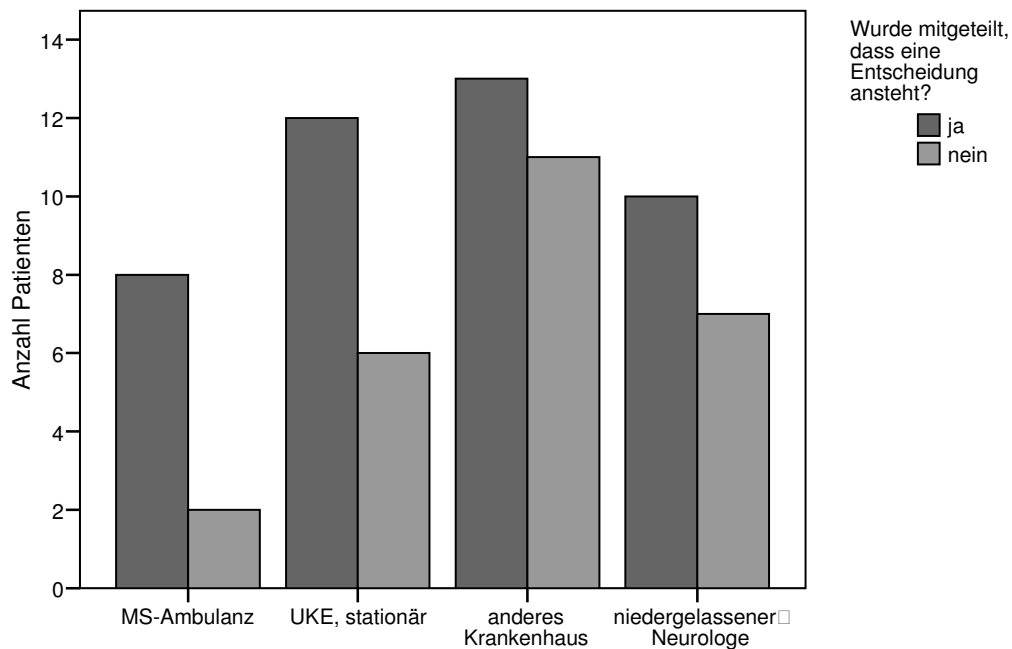


Abbildung 8: Darstellung der Mitteilung der Entscheidung im Vergleich zu verschiedenen Orten der Erstdiagnostik

Im Nachhinein betrachtet empfanden die Geschwindigkeit, mit der die Beschwerden medizinisch abgeklärt wurden, 53% der Patienten als genau angemessen. 20 (28%) Patienten ging die Abklärung eher zu langsam, 5 Betroffene stufen die diagnostische Abklärung sogar als „viel zu langsam“ ein. Nur einem Patienten ging es „viel zu schnell“, 7 noch „eher zu schnell“.

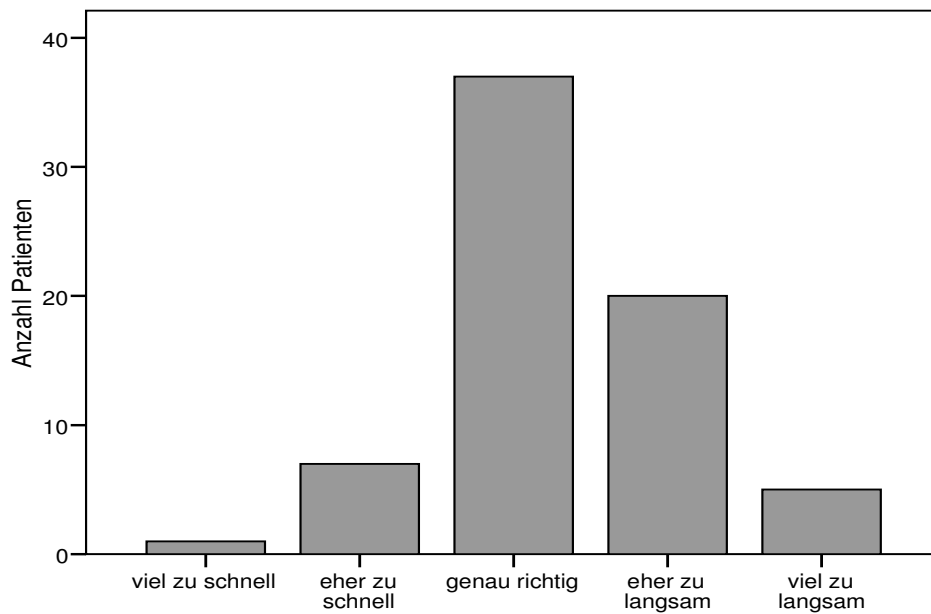


Abbildung 9: Darstellung der Ergebnisse zur Frage "Wie schnell sind Ihre Beschwerden medizinisch abgeklärt worden?"

Beeinträchtigung der Patienten

Die körperliche Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Befragung empfanden 11 (16%) der Patienten als „sehr belastend“, 31 (44%) als „wenig belastend“. 25 (36%) der Befragten fühlten sich körperlich nicht beeinträchtigt.

Die seelische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Befragung empfanden 15 (21%) der Patienten als „sehr belastend“, 27 (39%) als „wenig belastend“. 20 (29%) der Befragten fühlten sich körperlich nicht beeinträchtigt.

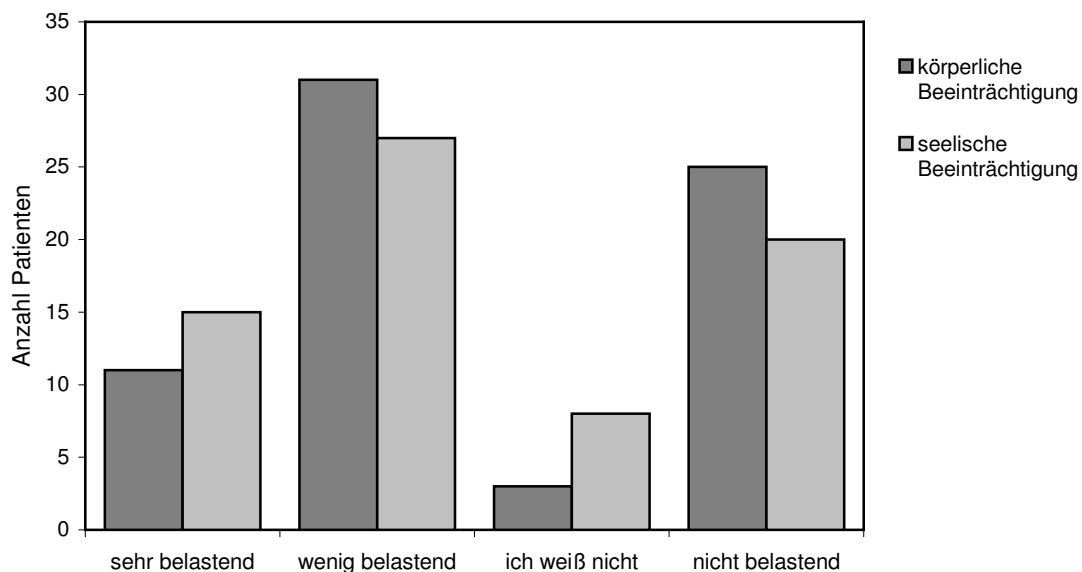


Abbildung 10: Darstellung der körperlichen und seelischen Beeinträchtigung

Verständlichkeit der Darstellung der MS-Diagnostik

63 (90%) der Befragten beurteilten die Darstellung der MS-Diagnostik im Faltblatt als „verständlich“, davon 17 sogar als „sehr verständlich“. „Teilweise“ bzw. „ganz“ unverständlich wurde der Inhalt von 6 bzw. einem Patienten eingestuft.

Wichtigkeit der Aufklärung über Unsicherheiten in der MS-Diagnostik

Von den befragten Patienten befanden 90% die Aufklärung über Unsicherheiten in der Diagnostik als wichtig (37%) oder sogar sehr wichtig (53%). 4% zeigten Bedenken bezüglich der Aufklärung, wobei sogar einer dieser 3 Patienten „sehr bedenklich“ angab.

3.2.3. Ergebnisse der gesamten Gruppe (n=96)

Da einige Fragen für beide beschriebenen Patientengruppen im Zusammenhang ausgewertet werden konnten, soll hier das gesamte Kollektiv im Überblick beschrieben werden.

Charakterisierung der „gesamten“ Patientengruppe (n=96)

Die „gesamte“ Gruppe umfasst 96 Patienten und setzte sich zusammen aus 70 Patienten der Gruppe der „retrospektiv“ befragten Patienten sowie aus 26 Patienten mit „akutem“ MS-Verdacht. Darunter befanden sich 72 (75%) Frauen und 24 (25%) Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 72 Jahren (Median 36 Jahre).

Entscheidungsprofil:

Bezüglich der gewünschten Rollenverteilung bei Entscheidungen über medizinische Maßnahmen wurden 86 Patienten befragt.

50% der Patienten wünschten ein „shared decision making“ (SDM), d.h. eine gleichwertige Entscheidung zwischen Arzt und Patient. Weitere 44% wollten den Arzt zwar noch in die Entscheidung mit einbeziehen, jedoch letztendlich selber die Entscheidung treffen, 3 Patienten (4%) wollten sogar gänzlich autonom entscheiden. Nur 2 Patienten (2%) wollten ihre Entscheidung größtenteils dem Arzt überlassen, kein Patient gab an, sich Arztentscheidungen gänzlich fügen zu wollen.

Insgesamt wollten also alle Patienten in die Entscheidung einbezogen werden, 97% davon mindestens gleichwertig mit dem Arzt.

Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein deutlicher Unterschied in den Ergebnissen. In der „akuten“ Gruppe wollten 8 (50%) Patienten letztendlich selber entscheiden („informed decision making“), 8 (50%) wählten die gleichgewichtete Entscheidung zwischen Arzt und Patient, das „shared decision making“.

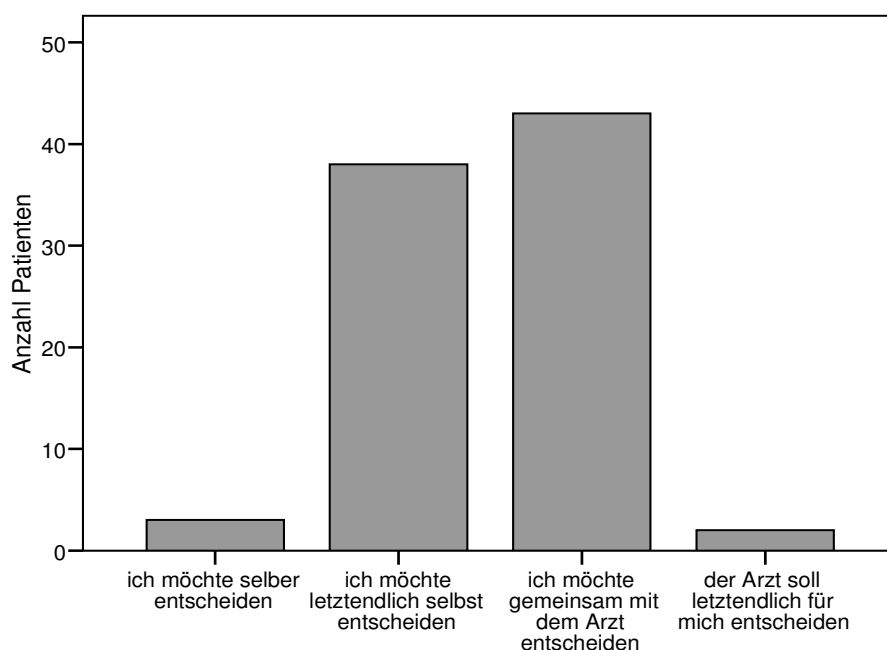


Abbildung 11: Darstellung des Entscheidungsprofils der gesamten Gruppe (n= 96) nach der Degner-Skala (Degner et al. 1997). Die Kategorie „ der Arzt soll entscheiden“ gab kein Patient an und ist deshalb nicht auf der Abbildung enthalten.

Empfehlung für andere Patienten mit MS-Verdacht:

96 Patienten wurden gefragt, ob sie das Faltblatt anderen Menschen unter MS-Verdacht empfehlen würden.

Insgesamt sprachen 68 (71%) der Befragten eine Empfehlung aus, davon gaben 19 (20%) die Kategorie „ja, unbedingt“, 49 (51%) „ja“ an. Jedoch wollten auch 13 (14%) Patienten das Faltblatt eher nicht empfehlen, einer davon sogar „auf keinen Fall“. 15 (16%) Patienten blieben mit der Antwort „ich weiß nicht“ unentschieden.

Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein deutlicher Unterschied in den Ergebnissen. In der Gruppe „akut“ wurde das Faltblatt von 20 (77%) Patienten weiterempfohlen, von 3 (12%) Patienten „eher nicht“, 3 Befragte legten sich nicht fest.

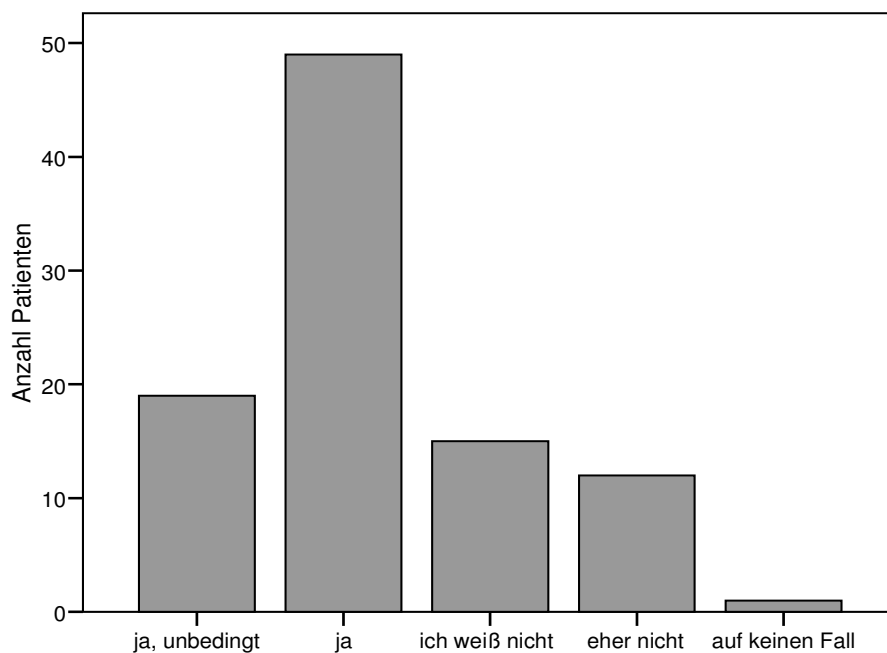


Abbildung 12: Darstellung der Empfehlung des Faltblattes an andere Patienten unter MS-Verdacht in der gesamten Patientengruppe (n= 96)

Wichtigste Information im Faltblatt

Die Informationen, die Patienten als persönlich wichtigste werteten, sollen hier nach Themen zusammengefasst wiedergegeben werden.

Bei 16 Patienten war der mögliche gutartige Verlauf vorrangige Information. 11 Patienten werteten die Unsicherheiten in der Therapie als am Wichtigsten.

Die Darstellung der Symptomatik und Krankheit im allgemeinen nannten 10 Patienten, die der Untersuchungen 8 Patienten. Die dargestellten Unsicherheiten in Diagnostik und Prognose der MS nannten 8 Patienten, zwei die Entscheidung bezüglich weiterer Diagnostik. Der Kontakt und weitere Infomöglichkeiten wurde von 2 Patienten angegeben. 5 Patienten befanden das Faltblatt als guten allgemeinen Überblick über verschiedene Parameter.

Veränderungsvorschläge am Faltblatt

Von den befragten „akuten“ Patienten wünschten acht Patienten ausführlichere Informationen oder Informationsmöglichkeiten. 2 Patienten hätten das Faltblatt lieber vor den bereits durchgeführten Untersuchungen erhalten.

Die retrospektiv befragten Patienten brachten einerseits inhaltliche Erweiterungsvorschläge wie Informationen über PPMS ein, andererseits wünschten einige eine positivere Einstellung gegenüber Diagnostik und Therapie und weniger Beschreibung der Unsicherheiten. Die Hervorhebung des betroffenen Menschen und die Verarbeitung von Ängsten und Unsicherheiten war Mehreren ein Anliegen. Auch Vorschläge zur Änderung der Gestaltung und für andere Informationsquellen wurden formuliert.

3.3. Ergebnisse der Auswertung der Interviews (n=5)

Es wurden fünf Patienten zum Faltblatt und zur Diagnostik im Allgemeinen interviewt. Die Ergebnisse dieser Gespräche sollen hier zusammengefasst wiedergegeben werden. Nachdem vorerst die Reaktionen und Anmerkungen auf das Faltblatt konkret geschildert werden, werden danach tabellarisch Schlüsselbotschaften mit den passenden Zitaten zu den Themen: Ungewissheit, Informationsbedarf und Entscheidung dargestellt. In der Folge werden weitere Eindrücke aus den Gesprächen zusammengestellt.

Reaktionen auf das Faltblatt:

Insgesamt wurde das Faltblatt und die offene Kommunikation der wissenschaftlichen Situation positiv aufgenommen.

- „Dieses Faltblatt lebt davon, dass es nicht so mit einer Keule daherkommt. Und dass alles bisschen unsicher ist“
- „Ich finde es ist sehr offen gehalten und das finde ich gut.“
- „Es ist nicht wirklich beruhigend, wirkt aber sehr ehrlich, was ich wieder sehr hilfreich finde.“
- „Beruhigung auf jeden Fall, da Informationen immer ein Vorteil sind, dann mach ich mir nicht mehr solche Gedanken.“

Durch die Schilderung der Vor- und Nachteile der Diagnostik fühlten sich die Patienten bei der Entscheidung in keine Richtung gedrängt.

- „Ich find das sehr gut: einerseits Dies, andererseits Das, dann weiß man, worum es geht... und wenn man jetzt nicht will, kann man später immer noch.“

Der positive Einstieg half den Lesern, sich auf den Inhalt einzulassen.

- „Dass es positiv anfängt, ist ein guter Einstieg.“
- „In über einem Drittel günstiger Verlauf, das ist schön.“
- „MS hört sich schlimmer an als es ist, das beruhigt am Anfang.“

Die Darstellung der Diagnostik wurde als guter allgemeiner Überblick empfunden, als inhaltlich fehlend wurde aber z. B. die Darstellung der EVOP oder das Vorgehen bei negativen Testergebnissen genannt. Die konkrete Darstellung der McDonald-Kriterien wurde als teilweise schwer verständlich und überflüssig gewertet.

- „Die Darstellung der Diagnostik fand ich sehr gut. Man kann sich so den Ablauf ein bisschen vorstellen.“
- „Ich hätte mir mehr gewünscht zur Diagnostik, man hat mir im Gespräch noch Nervenmessungen vorgeschlagen, die hier nicht erwähnt sind.“
- „Für den Fall, wenn die Diagnostik keine Ergebnisse bringt, was passiert denn dann weiterhin? Das fehlt im Faltblatt.“
- „Ich kann mir vorstellen, wenn jemand sich noch nicht so gut auskennt, dann ist der Absatz mit McDonald-Kriterien schwierig. Wenn jemand ohne akademischen Hintergrund das liest, ist das überflüssig und eigentlich fand ich es auch überflüssig.“

Großteils wurde das Faltblatt verstanden und konnte inhaltlich wiedergegeben werden. Bei Nachfragen traten dann aber doch kleinere Unklarheiten auf.

- „Unklar, nein überhaupt nicht...“
- „Das funktioniert nur zusammen? Bild und Liquor?“

Der Umfang der Information wurde als angemessen empfunden.

- „Für den Einstieg ist das ganz gut. Was bringt mir jetzt mehr Info, wenn ich noch nicht weiß, ob ich überhaupt MS habe.“
- „Schnell durchgelesen und gut verständlich.“
- „Für den Anfang genug, sonst ist man auch erschlagen.“
- „Weniger? ich wüsste jetzt nicht, was man da jetzt weglassen sollte.“
- „So weit ist man jetzt auch noch nicht. Eine ausführliche Broschüre wäre später besser.“

Schlüsselbotschaften	Zitate aus Interviews
<u>Ungewissheiten</u> Selbst nach Durchführung der Diagnostik, ist die Prognose unsicher und individuell verschieden. Ungewissheit macht die Identifikation mit der MS einfacher, bringt aber trotzdem keine Klarheit. Ungewisse Prognose kann auch als Hoffnung gesehen werden. Die MS kann nie sicher ausgeschlossen werden. Auch bzgl. der Therapien herrscht Unsicherheit, keine sichere Hilfe ist zu erwarten. Die Ungewissheit, ob und wann weitere Schübe auftreten, wird als bedrohlich empfunden. Die Hilflosigkeit der Forschung wird als bedrohlich empfunden.	„Frühe Diagnostik ist wichtig, aber man bleibt ungewiss, wie es weitergeht. Was dem einen hilft, muss dem anderen nicht auch helfen.“ „Grundgefühl: Alles ist ungeklärt. Ich hab das gelesen und gedacht, das trifft alles auf mich zu aber es ist alles unklar.“ „Das fand ich nicht verwirrend oder verunsichernd, das fand ich eher gut, dass alles offen ist und der weitere Verlauf völlig fraglich ist.“ „Und dass alles bisschen unsicher ist und man alle Diagnostik machen muss, bevor man so was wie eine Diagnose stellen kann, ich fand das gut.“ „Was mich umgehauen hat: wenn man erstmal nichts entdeckt, ist es trotzdem nicht ausgeschlossen.“ „Bei der Therapie ist auch wieder alles unsicher und gar nichts hilft sicher.“ „Der schubförmige Verlauf ist irgendwie bedrohlich. Bei anderen Krankheiten ist man halt krank aber hier weiß man nie, wann und wie es wieder losgeht.“ „Man weiß immer noch nicht, was es ist, das ist auch bedrohlich.“
<u>Informationsbedürfnisse</u> Schwierigkeiten für Menschen, die klare Aussagen brauchen. Informationen werden gewünscht und als wichtig empfunden, auch wenn sie Beunruhigung bedeuten. Grundinformation und Anhaltspunkte sind bei MS-Verdacht wichtig empfunden.	„Ich kann mir vorstellen, dass Leute, die gerne gesagt kriegen, was los ist, mit dem Faltblatt nicht zurecht kommen.“ „Ich fand es nicht beruhigend, aber ich finde es trotzdem sehr gut. Man muss die Information ja haben.“ „Ich finde schon, dass man es den Leuten geben sollte, damit man einen Anhaltspunkt hat.“

Im Internet ist die Informationsflut schlecht zu filtern und einzuordnen.	„Man googelt und kommt an Dinge dran, an die man nicht so rankommen sollte. Und man weiß nicht, welche Quelle die Informationen im Internet haben.“
Informationsbedarf kann auch erst nach der Diagnostik bestehen.	„Wissen Sie, mir ist das alles egal. Ich werde mich erst damit befassen, wenn das hier auch eine MS ist.“
Individuelle Unterschiede in den Informationsbedürfnissen der Patienten.	„Wollen Patienten informiert werden? Das kann man so pauschal doch nicht sagen!“
<u>Entscheidung:</u>	
Die Entscheidung wird gewünscht.	„Ich finde es gut, dass ich mich entscheiden konnte.“
Selber entscheiden bedeutet Belastung aber auch individuelle Entscheidungsfreiheit.	„Total anstrengend, denn jede Entscheidung kann ja auch falsch sein, die man selber trifft. Aber ich bin zu eigensinnig, die abzugeben.“
Gespräch und Vertrauen zum Arzt sind wichtige Elemente einer Entscheidung.	„Ich entscheide mich natürlich nur im Gespräch mit einem Arzt und mit jemand, von dem ich denke, der kann das auch beurteilen.“
Eine Entscheidung für weitere Diagnostik wird mit Klärung von Ungewissheiten und einer Auflösung derer in „ja“ oder „nein“ verbunden.	„Die Diagnostik nicht zu machen? Das steht überhaupt nicht zur Debatte. Wenn das irgendwie im Raum steht, dann muss ich das auch wissen.“ „Also, wenn das Wort einmal gefallen ist, dann muss es auch vom Tisch oder eben auf den Tisch aber nicht so nichts machen, das kann ich nicht.“
Durch eine Entscheidung dagegen kann der richtige Moment des Handels verpasst werden.	„Was ist das denn für ein Leben, wenn ich immer im Hinterkopf habe, da war was. Und dann kommt irgendwann ein Schub und man hätte vielleicht was dagegen machen können.. „
Die Entscheidung dagegen steht für viele Patienten nicht zur Debatte.	„Ich kann nicht verstehen, wenn jemand das nicht macht. Ich würde es immer wissen wollen, das ist für mich einfach.“
Nicht für Diagnostik aber eventuell für Therapien steht eine Entscheidung an.	„Ob man die Therapien über sich ergehen lässt, das ist was anderes. Aber die Diagnostik, das ist gar kein Thema. Man muss ja wissen, was mit einem los ist.“

Je eingeschränkter die Handlungsoptionen sind, desto weniger Fehler kann eine Entscheidung bedeuten. Rückhalt in einer Entscheidung ist wichtig. Vor allem, wenn gegen die allgemein vorherrschende Meinung und Konformität entschieden wird.	„Es gibt ja nicht die Therapie, die am Ende steht, deshalb kann man fast nichts falsch machen, wenn man sich dagegen entscheidet.“ „Diesmal hab ich mich bewusst dagegen entschieden und kein schlechtes Gefühl dabei. Und ich habe das Gefühl, dass andere das auch okay finden, dass ich mich dagegen entscheide und dass es im Bereich des Möglichen ist, sich dagegen zu entscheiden. Letztes mal hab ich gedacht: o Gott, das darf ich keinem erzählen, dass ich nicht mehr zum Arzt gegangen bin.“
---	--

Tabelle 11: Schlüsselbotschaften und Zitate aus Patienteninterviews zu den Punkten Ungewissheiten, Informationsbedarf. und Entscheidung

Weitere Eindrücke aus den Interviews:

Es ist entscheidend, die Patienten früh mit Informationen zu erreichen und aufzufangen. Viele haben bereits eine „Odyssee“ über verschiedene Ärzte und verschiedene, oft widersprüchliche Informationen hinter sich. Das emotionale Auffangen der Menschen kommt dabei oft zu kurz.

Schilderung der Situation, als das Faltblatt gelesen wurde:

- „Das Blättchen war das letzte in einer langen Kette, in der mir das Wort MS um die Ohren gehauen wurde.“
- „Zu dem Zeitpunkt, als ich das Faltblatt bekam, hatte ich es für mich schon abgehakt und in mich Sicherheit gewogen. Jetzt ist es wieder näher gerückt, obwohl ich es bisschen abrücken wollte.“

Aussagen von Ärzten im Verlauf der Abklärung:

- „Der Orthopäde gab mir die Hand und wünschte mir sein Beileid. Er fragte: „Haben Sie Kinder?“ Und das Alles, ohne das Wort MS auch nur zu erwähnen!“
- „Sehnerventzündung, kann man nix machen.“
- „Für die Form, wo man im Rollstuhl landet, sind Sie mit 37 zu alt.“
- „Der Augenarzt sagte gleich wieder, das ist MS, Neurologe dann wieder eher nicht.“
- „Ich habe mich in der MS-Sprechstunde sehr gut aufgehoben gefühlt. Da würde ich das nächste mal hingehen. Da macht niemand Panik aber es wird auch nicht runtergespielt.“

Der Begriff MS ist ohne Erklärung und Information oft sehr negativ belastet oder mit Fehlinformationen verbunden. Information hilft beim besseren Einordnen und kann emotional auffangen.

- „MS ist für mich ein gruseliges Gespenst: ich sitze im Rollstuhl und kann meine kleine Tochter nicht mehr hochnehmen.“
- „Für mich bedeutet MS totale Hilflosigkeit, Kontrollverlust und immer auf die Hilfe von anderen angewiesen zu sein.“
- „Ich hab mich schon im Rollstuhl gesehen und ein paar Monate später bettlägerig und als Pflegefall. Für mich war das so: Das Leben ist zu Ende, jetzt geht es nicht mehr weiter.“
- „Nicht wie ich gedacht hab Muskelschwund und ich sacke in mich zusammen, sondern dass ich wirklich weiß, es ist ein Nervenleiden und das ist ja schon was anderes.“

Auch eigentlich harmlose Untersuchungen können für Patienten mit großer Angst und Belastung verbunden sein. Diese Angst sollte in eine Entscheidung mit einbezogen werden.

- „MRT ist neben Ertrinken und Ersticken für mich die schlimmste Vorstellung überhaupt. Ich haben es versucht, und bin schreiend wieder rausgerannt. Jetzt habe ich einen neuen Termin.“
- „Ich habe Sauangst vor der Nervenwasseruntersuchung, das ist noch schlimmer als die Röhre.“

4. Diskussion

Im Folgenden sollen vorerst die Ergebnisse der Literaturrecherche zu den Untersuchungen MRT, Liquordiagnostik und evozierte Potentiale und die Probleme der MS-Diagnostik und der Evidenz zu diesem Thema diskutiert werden. Die Erkenntnisse aus den Ergebnissen der Evaluation zum Faltblattes „MS-Verdacht... was nun?“ werden im Anschluss im Zusammenhang mit dem wissenschaftlichen Hintergrund und im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit betrachtet.

Die Kernspintomographie gewinnt als die sensitivste Untersuchungsmethode in der MS-Diagnostik zunehmend an Stellenwert (Polman et al., 2005). Nicht nur als entscheidendes Kriterium für eine frühe Diagnose, sondern auch als paraklinischer Endpunkt von Studien findet das MRT breite Anwendung (Goodin, 2006).

In den für diese Arbeit identifizierten Studien streute die berichtete Sensitivität allein für die Barkhof-Kriterien zwischen 59 und 94%, die Spezifität wurde zwischen 54 und 93% angegeben. Die weite Streuung der Werte für Sensitivität und Spezifität des MRT kann unter anderem durch Unterschiede in den Untersuchungsprotokollen, zum Beispiel durch die laufende Verbesserung der Technik, den Einsatz neuer MRT-Kriterien oder durch die Untersuchung verschiedener Patientenkohorten mit unterschiedlicher Vortest-Wahrscheinlichkeit erzeugt werden (Sterne, 2007) und gibt somit Hinweise auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die Spezifität des Kernspins wird zusätzlich dadurch eingegrenzt, dass ein für die MS pathognomonisches Herdmuster nicht existiert und ähnliche Läsionen in der weißen Substanz auch bei anderen Erkrankungen vorhanden sein können. Studien belegen einen Nachweis von solchen Herden in 40-95% der Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (Bot et al., 2002, Offenbacher et al., 1993), sie konnten sogar in 44% älterer, gesunder Menschen nachgewiesen werden (Fazekas et al., 1988). Whiting et al. (2006) konnten nur einen eingeschränkten Nutzen des MRT sowohl beim Einschluss als auch beim Ausschluss einer MS-Diagnose belegen.

Auch die eingeschlossenen Studien zur Liquordiagnostik zeigten einen deutlichen Mangel an der Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse. Einerseits durch die Bestimmung weltweit unterschiedlicher Liquormarker, andererseits durch die Anwendung verschiedener Messmethoden in der Liquoranalyse ist eine zusammenfassende Beurteilung schwierig (Freedman et al., 2005). Für den am häufigsten bestimmten Wert, die oligoklonalen IgG-Banden, wurden für die Entwicklung einer klinisch-definitiven MS Sensitivitäten zwischen 68% und 95% berichtet, die Spezifität lag zwischen 42% und 94%. Eine so breite Streuung der Ergebnisse lässt wiederum auf große Unterschiede in Methodik, Patientengut und Verlaufszeit schließen. Trotz der jahrelangen Anwendung ist der Nutzen der Liquordiagnostik bezüglich der Entwicklung einer CDMS in der frühen Phase der MS nur spärlich belegt. Viele Veröffentlichungen beschäftigen sich mit in der Klinik nicht gängig angewandten Markern, in der Hoffnung, einen MS-spezifischen Parameter zu finden (Filippini et al., 1994). Die einzige patientenrelevante Frage: „Wenn ich mich in den Rücken stechen lasse, wie viel genauer kann ich dann bestimmen, ob ich MS habe oder nicht?“ lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kaum beantworten.

Evozierte Potentiale zur MS-Diagnostik werden nach wie vor häufig in der Klinik angewandt. Die Datenlage zu Sensitivität und Spezifität in der frühen Phase des MS-Verdachts zeigt jedoch nur mangelhafte diagnostische Wertigkeit. Insgesamt konnten wenige Publikationen zu EVOP identifiziert werden, deren Ergebnisse nur sehr bedingt vergleichbar waren. Nicht nur Unterschiede in den Messverfahren sondern vor allem mangelnde Darstellung von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungen trugen dazu bei. O'Connor et al. (1996) wiesen auf den vorliegende Verzerrung der Ergebnisse durch die Untersuchung von Patienten mit verschiedener Vortest-Wahrscheinlichkeit hin. So ist die Fähigkeit der EVOP, eine Diagnose zu unterstützen am geringsten, wenn sie am nötigsten gebraucht und am höchsten, wenn sie am wenigsten gebraucht wird. Den VEP konnte mit berichteten Spezifitäten bis zu 76% aber nur Sensitivitäten bis zu 46% immerhin noch ein wahrscheinlicher Nutzen bei der Vorhersage der Entwicklung einer CDMS zugesprochen werden, für SEP

war der Nutzen noch als möglich eingestuft. Die Evidenz zu den BAEP war nicht ausreichend, um diese als ein sinnvoll angewandtes Messverfahren einzustufen (Gronseth et al., 2000). Der Nutzen der EVOP liegt eher in der Bestätigung klinisch unsicherer Läsionen und in der genaueren räumlichen Einordnung dieser. Durch den Nachweis klinisch stiller Läsionen wird die diagnostische Sicherheit bezüglich der räumlichen Dissemination erhöht (Beer et al., 1995). Der diagnostische Nutzen der EVOP scheint nach diesen Ergebnissen dem ökonomischen Aufwand von Personal und Kosten nicht gerecht werden zu können.

Nur wenige Studien ermittelten auch den Nutzen von kombinierten Messmethoden, was jedoch der weitaus häufigeren klinischen Praxis entspricht. So konnten Sastre-Garriga et al. (2003) für die Kombination von oligoklonalen Banden mit MRT-Befund eine Verringerung der Sensitivität und einen Anstieg der Spezifität zeigen. Für Patienten mit bereits vorliegenden, positiven MRT-Befund konnten Cole et al. (1998) jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Nachweis positiver OCB und dem Auftreten eines zweiten Schubes zeigen. In der Zusammenschau mit MRT-Ergebnissen scheint die Bestimmung von Liquormarkern zwar die Sensitivität der Vorhersage für eine CDMS zu erhöhen, die bei der MS jedoch entscheidende Spezifität wird durch die zusätzliche Diagnostik teilweise sogar als verringert berichtet. Evozierte Potentiale scheinen eher das Bild eines „typischen Befundes“ für den Arzt zu bestätigen, als quantitativ zur genaueren Diagnose beizutragen (Gronseth et al., 2000). Ob eine paraklinische Untersuchung wie MRT; Liquordiagnostik oder EVOP zusätzlich zu Anamnese und körperlicher Untersuchung einen klinisch relevanten Nutzen erbringt, wurde von keiner der identifizierten Studien untersucht (Moons et al., 2004). Insgesamt ist der diagnostische Nutzen von Liquordiagnostik und/ oder EVOP zusätzlich zum Kernspinbild aus der gesichteten Evidenz auf Grund von wenigen und eher negativen Daten kaum abzuleiten und sollte angesichts der Belastung der Patienten durch vielleicht unnötige Untersuchungen und des Personal- und Kostenaufwandes weitergehend geprüft werden.

Für den Nachweis von Dissemination in Zeit und Raum werden immer verfeinerte Diagnosekriterien entwickelt. Nach der Revision der McDonald-Kriterien 2005 ist mit Hilfe des MRT nun schon innerhalb eines Monats eine MS-Diagnose möglich. Whiting et al. (2006) zeigten, dass anhand der Fazekas, Paty- und Barkhof-Kriterien nur schlecht die Entwicklung einer CDMS vorhergesagt werden konnte. 2007 postulierten Swanton et al. bereits neue MRT-Kriterien mit vermeintlich höherer Sensitivität als die von Barkhof. Ob Swantons Kriterien sich im klinischen Gebrauch durchsetzen werden sowie eine Validierung im klinischen Langzeitverlauf bleibt abzuwarten.

Der Gewichtung paraklinischer Tests in den Diagnosekriterien wird trotz Unsicherheiten in der Evidenz ein immer höherer Stellenwert zugesprochen (Whiting et al., 2006; Sterne, 2007). Durch die McDonald-Kriterien konnten innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Symptomatik die MS-Diagnosen verdreifacht werden. Der Nutzen dessen bleibt jedoch fraglich. Zwar erlitten 80% der Patienten, die nach einem Jahr McDonald-positiv getestet wurden, innerhalb von 3 Jahren einen zweiten Schub und somit eine MS nach Poser, dennoch wurden 20% falsch-positiv getestet (Tintoré et al., 2003). In diesen Zusammenhang fällt zusätzlich die geringe prognostische Bedeutung der Schubrate: das Auftreten eines zweiten Schubes ist nicht zwingend mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf verbunden, was ebenso den Nutzen einer frühen Diagnosestellung nach Poser in Frage stellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf viele Ungewissheiten in der Diagnostik der MS hin. Es bleibt problematisch, Verfahren zu validieren und zu testen, so lange es keinen etablierten Goldstandard in der MS-Diagnostik gibt. Der Mangel an Spezifität limitiert das MRT als einen solchen, daher muss dafür der klinische Langzeitverlauf bzw. die Diagnose einer klinisch-definitiven MS eingesetzt werden (Whiting et al., 2006; Gronseth et al., 2000). Selbst die Studien, die diesen Goldstandard bedienen, weisen oft nur kurze Beobachtungszeiten auf. Ab welcher Verlaufszeit eine wirklich Aussage über die Prognose der Entwicklung einer klinisch-definitiven MS gemacht werden kann, bleibt aber auch nur Schätzungen überlassen (Filippini et al., 1994). Studien mit kürzeren Verlaufszeiten tendieren zur Überschätzung der Sensitivität und unterschätzten Spezifität (Whiting et al., 2006). Zusätzlich wird

auch selten ein repräsentatives Patientengut für die Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit untersucht. Patienten werden vorrangig an großen Forschungszentren rekrutiert und weisen meist eine typische CIS-Präsentation auf, Alter und Krankheitsdauer sind oft durch die Einschlusskriterien vorgegeben. Des Weiteren werden häufig Patienten, bei denen nach MS-Verdacht eine andere Diagnose gestellt werden konnte, aus den Studien ausgeschlossen (Nielsen et al., 2005). Auch werden oft Patienten mit bereits diagnostizierter klinisch-definitiver MS mit gesunden Kontrollen verglichen, die Zwischenstufe des MS-Verdacht wird selten berücksichtigt (Sterne, 2007). Schon unter dem vermeintlich eindeutigen Begriff des klinisch-isolierten Syndroms (CIS) werden Patienten mit sehr unterschiedlicher Symptomatik zusammengefasst, für die wiederum Diagnostikkriterien unterschiedliche Validitäten aufweisen können (Sastre-Garriga et al., 2004). Studien, die kein angemessenes Patientengut einschlossen, tendierten zur Überschätzung von Sensitivität und Spezifität (Whiting et al., 2006)

Die Problematik falsch-positiver Diagnosen wird selten thematisiert, meist wird in Veröffentlichungen vorrangig die möglichst schnelle Diagnosestellung mit hoher Sensitivität betrachtet. Gerade in einer Zeit, in der eine Diagnose zeitnah zu einer Immuntherapie führen kann, die nicht nur teuer sondern auch mit Nebenwirkungen behaftet ist, sind falsch-positive Befunde jedoch von großer Wichtigkeit (Nielsen et al., 2005). Bisher gibt es keine systematische Untersuchung der Diagnosekriterien an Patienten, bei denen nach MS-Verdacht vorerst eine MS ausgeschlossen werden konnte.

Zunehmend wird eine schnellere Diagnosestellung gefordert, um frühzeitig Therapien einsetzen und erforschen zu können, was wiederum zu einer immer engeren Kopplung von Therapiefragen an die Diagnose der MS führt.

Ob Diagnosekriterien auch deshalb auf eine immer frühere Entscheidung „MS-ja oder nein“ drängen bleibt Mutmaßung, ganz unerwähnt soll die fast gleichzeitige Einführung von Immuntherapien und McDonald-Kriterien aber hier nicht bleiben. Dass eine frühe Diagnose Einfluss, meist positiver aber auch negativer Art auf das Wohl der Patienten nimmt, belegten Mushlin et al. (1994). Eine immer noch schlechte Evidenzlage zur Wirksamkeit der medikamentösen Therapien macht es noch dringlicher, Patienten am Entscheidungsprozess und

der damit verbundenen Frage nach einer frühen Diagnostik zu beteiligen. Eine möglichst hohe Spezifität der Diagnosekriterien und Untersuchungen ist wünschenswert, damit möglichst wenige falsch-positiv diagnostizierte Patienten unnötig mit Therapieentscheidungen und Therapien belastet werden oder sogar einen Schaden erleiden (Sastre-Garriga et al., 2003; Wiendl et al., 2000).

So lange das weitere therapeutische Vorgehen nach einer MS-Diagnose nicht anhand von klarer Evidenz standardisiert werden kann, bleibt ein hohes Maß an Sensitivität vorerst zweitrangig und behalten individuelle Vorlieben und Ansichten des Patienten einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Therapie der MS (Charil et al., 2006). Eine Patientin fasste diese Problematik im Interview gekonnt zusammen: „Es gibt ja nicht die Therapie, die am Ende steht, deshalb kann man fast nichts falsch machen, wenn man sich dagegen entscheidet“ und traf damit einen Kernpunkt der Thematik.

Wichtig für einen gelungenen Ablauf der Patientenaufklärung ist nicht nur die Qualität eines Instrumentes wie dem Faltblatt, sondern auch vorrangig der Zeitpunkt, an dem die Patienten mit den Informationen erreicht werden können (Hamann et al., 2006; Mushlin et al., 1994). Auf dem Weg bis zum Erhalt des Faltblattes oder einer geregelten, gut informierten Aufklärung des MS-Verdacht durchlaufen Patienten oft viele Stationen. Untersuchungen und deren Ergebnisse, Meinungen von schlecht informierten Ärzten und widersprüchliche Aussagen müssen zusätzlich zu einem noch ungeklärten Beschwerdebild verarbeitet werden. Wünschenswert ist, möglichst vielen Betroffenen diesen, oft als Odyssee erlebten Weg zu ersparen und ihnen frühzeitig eine Entscheidung bezüglich des weiteren Vorgehens einzuräumen, was natürlich auf Grund des sehr variablen Erscheinungsbildes der Multiplen Sklerose (MS) und des daraus folgenden Sensibilisierungsbedarfes vieler verschiedener Ärzteguppen ein schwieriges Vorhaben ist. Wir erreichten 11 der 26 Patienten mit möglichen MS-Erstsymptomen erst, nachdem eine Kernspinuntersuchung durchgeführt worden war, 9 Betroffene hatten bereits eine Liquorpunktion hinter sich. Bei diesen Patienten war also der vorrangige Wirkmoment des Faltblattes, die Kommunikation der Entscheidung basierend auf den Vor- und Nachteilen einer weiterführenden Diagnostik, bereits hinfällig. Ob diese Patienten im Nachhinein anders entschieden hätten, kann aus den

Fragebögen nicht gesehen werden, jedoch wünschten 2 Patienten, dass sie das Faltblatt vor den Untersuchungen erhalten hätten.

Die Frage, ob überhaupt Bedarf an Informationen besteht bzw. von Patienten gewünscht wird, wurde von den für diese Arbeit befragten Patienten an mehreren Stellen deutlich bejaht und zeigte sich zum Beispiel in der Auswertung der VAS deutlich. Die Informationen im Faltblatt wurden nicht nur Großteils als „wichtig“ bewertet, viele Patienten befanden sie als „nicht ausreichend“ und keiner als deutlich „zu umfangreich“. Als Veränderungsvorschläge für das Faltblatt gaben einige Befragte den Wunsch nach mehr oder detaillierteren Informationen an, genauso wie nach weiteren Informationsquellen. Nur ein Patient hätte die Untersuchungen lieber ohne vorherige Information durchgeführt, wobei 69% eine frühzeitige Aufklärung bevorzugten. Diese Ergebnisse lassen also darauf schließen, dass Patienten unter MS-Verdacht meist Aufklärung und Information wünschen, womit auch dem Recht auf Selbstbestimmung und der Stärkung des Selbstwertgefühls Würde getragen wird. Diese Ergebnisse bestätigen auch Mushlin et al. (1994) und Solari et al. (2007).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auch darauf hin, dass es Patienten oder in diesem Fall medizinischen Laien möglich ist, Fachinformationen zu verstehen und zu verarbeiten. Subjektiv beurteilten die Befragten das Faltblatt zu hohem Prozentsatz als verständlich und auch die interviewten Patienten konnten relativ mühelos Abschnitte des gelesenen Faltblattes in eigenen Worten wiedergeben. Ein ausführlicher Verständnistest wurde jedoch zum Faltblatt „MS-Verdacht...was nun?“ nicht durchgeführt, eine objektive Beurteilung des Verständnisses ist also kaum möglich. Kasper et al. (2006) belegten jedoch an MS-Patienten, dass es möglich ist, Risikowissen und medizinisches Fachwissen zu kommunizieren und verständlich zu machen. Gerade in der Frage zum Verständnis sollte aber bedacht werden, dass durch ein ausgewähltes Patientengut diese Ergebnisse verzerrt sein könnten. Aus nur an einer Universitätsklinik erhobenen Ergebnissen auf die Allgemeinheit rückzuschließen könnte voreilig sein und die gleiche Befragung bei zum

Beispiel niedergelassenen Neurologen in ländlichen Gegenden durchaus anders ausfallen.

Den Glauben vieler Ärzte, den Patienten mit offenen Informationen über Unsicherheiten in medizinischen Vorgängen Schaden zuzufügen und mehr Angst oder Unsicherheit auszulösen als nötig, konnten durch Ergebnisse aus der Evaluation des Faltblattes nicht unterstützt werden. Die Krankheitssituation an sich mit einem unerwartetem und schlecht einzuordnendem Beschwerdebild bringt schon an sich ein hohes Maß an Angst und Unsicherheit mit sich (Strasser-Fuchs et al., 1997). Die Lektüre des Faltblattes löste durch die offene Kommunikation von Unsicherheiten in der Diagnostik zwar bei einigen Betroffenen weitere Beunruhigung aus, andererseits konnte das Faltblatt bei mindestens ebenso vielen Patienten sogar Beruhigung bewirken. Die Kommunikation von Unsicherheiten vom Arzt an den Patienten gesteht einerseits dem Patienten ein höheres Selbstbestimmungsrecht zu (O'Connor et al., 2003; Mushlin et al., 1994). Andererseits entlastet sie auch den Arzt von einer Verantwortung, die er sonst alleine tragen würde: die Entscheidung über das weitere diagnostische und eventuell auch therapeutische Vorgehen (Hamann et al., 2006). Führt man sich noch einmal das in der Evaluation ermittelte, bevorzugte Entscheidungsverhalten der Patienten vor Augen, scheint diese Handlungsoption geradezu absurd: Keiner der Befragten Patienten möchte die Entscheidung alleine dem Arzt überlassen, in über 95% wird gewünscht, die Entscheidung mindestens im Rahmen eines „shared decision making“ oder sogar überwiegend autonom zu treffen. Diese Ergebnisse finden sich so auch in der Untersuchung von Heesen et al. (2004). Eine effektive Verteilung dieser Verantwortung verbessert nicht nur die Arzt-Patient Beziehung sondern auch die Zufriedenheit beider Parteien (Charles et al., 1997).

Gerade bei Patienten mit MS-Verdacht erstaunt dieses Ergebnis bezüglich des Entscheidungsprofils kaum, handelt es sich doch bei diesen Patienten häufig um junge Erwachsene und somit um Menschen, die sich gehäuft in Entscheidungssituationen bezüglich der eigenen Lebensplanung befinden (Hamann et al., 2007).

Die Diagnostik ist immer noch ein Bereich, in dem Patienten verhältnismäßig selten in Entscheidungen mit einbezogen werden. Patienten diese Entscheidung dennoch zu bieten, lässt erwarten, dass Informationen diese eher erschweren würde. Denn anderenfalls hätte man gar nichts entscheiden können sondern die anstehende Diagnostik ungefragt über sich ergehen lassen (Mushlin et al., 1994). Die Ergebnisse der VAS zur Entscheidungshilfe zeigen jedoch, dass das Faltblatt einigen Patienten sogar eine Hilfestellung in der Entscheidung bezüglich weiterer Diagnostik geben konnte.

Zusätzlich sollte auch hierbei bedacht werden, dass durch die Einführung verschiedener, auch früh im Verlauf einsetzbarer Immuntherapien eine Entscheidung zu therapeutischen Maßnahmen enger an die Diagnostik gerückt ist und diese beeinflussen kann (Comi et al., 2001). Trotzdem hat sich die Kommunikation nach der Einführung dieser Therapien nicht merklich verbessert, immer noch wird die Diagnostik oder Diagnose oft später als gewünscht angesprochen (Solari et al., 2007; Heesen et al., 2003). Ob Patienten, bei denen sich der MS-Verdacht im Verlauf nicht bestätigt, ein solches Faltblatt kritischer sehen würden, kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht ersehen werden. In der retrospektiv befragten Gruppe erfolgte nur bei einer Patientin ein MS-Ausschluss, von deren Ergebnis keine Schlüsse auf die Allgemeinheit gezogen werden können

Insgesamt wurde das Faltblatt und der Versuch der Aufklärung über Ungewissheiten in der MS-Diagnostik positiv aufgenommen, vor allem die offene Ehrlichkeit wurde zwar nicht beruhigend aber als durchaus wünschenswert bezeichnet. Man darf jedoch nicht den kleineren Teil der Patienten vergessen, bei denen durch die Informationen Angst oder Ungewissheit ausgelöst werden. Auch wenn dies nur auf wenige Patienten zutrifft, gilt es, jedem einzelnen dieser Patienten in seinen individuellen Ängsten Auffangmöglichkeiten zu bieten (Kasper et al., 2006). Der Erhalt des Faltblattes sollte deshalb möglichst in Zusammenhang mit einem Arztgespräch vonstatten gehen, um auf direkte Emotionen im Gespräch reagieren zu können. Ebenso erachteten es befragte Patienten als wichtig, Raum für weitere Fragen und Kontaktmöglichkeiten geboten zu bekommen um spätere Reaktionen bei Bedarf klären zu können. Den sowohl von Patienten als auch von Neurologen

beklagten Mangel an Zeit und Ruhe, um auf alle Fragen befriedigend einzugehen, bestätigen unter anderem Solari et al. (2007).

Ob mögliche negative Reaktionen auf die Kommunikation von Ungewissheiten in der MS-Diagnostik ein Verschweigen von diesen rechtfertigen können, ist eine viel diskutierte Frage. Auf Grund der Ergebnisse der Evaluation des Faltblattes sowie auf Grund der schon durch die klinische Situation ausgelöste Ungewissheit kann ein solches Vorenthalten von Informationen „zu Gunsten“ der Patienten als unethisch betrachtet werden. Es ist also wichtig, dem Recht (EMSP- Code of good Practice, 2007; European Charta of Patients' Rights, 2002) aller Menschen auf evidenzbasierte Informationen nachzukommen als diese auch professionell, wie zum Beispiel im Rahmen eines Arztgespräches, zu kommunizieren (Hamann et al., 2006). Um dies nicht zu vernachlässigen ist ein einerseits standardisierter Ablauf der MS-Diagnostik vonnöten, andererseits muss Zeit und Raum für individuelle Bedürfnisse eingeplant werden (Solari et al., 2007).

Eine dafür geeignete Informationsform zu schaffen, ist keine leichte Aufgabe und kann im Gesamten wohl am einfachsten anhand eines stufenförmigen Aufbaus verwirklicht werden. Das Faltblatt „MS-Verdacht...was nun?“ sollte eine erste Stufe bilden, um Menschen mit den Grundgedanken der Thematik vertraut zu machen und die Entscheidungsfrage zu diagnostischen Maßnahmen aufzuwerfen. Ein breites Feld wie die MS und das diagnostische Vorgehen durch einen zweiseitigen Faltblatt zu vermitteln ist nahezu unmöglich. Die Ergebnisse der Fragebögen und Interviews sprechen dafür, dass der Umfang für den ersten Kontakt mit der Thematik MS geeignet ist. Vielerlei Verbesserungsvorschläge der Befragten wie Schemazeichnungen der Untersuchungen oder ein genaueres Eingehen auf therapeutische Möglichkeiten erscheinen nur in einer ausführlichen Broschüre sinnvoll, die bei weiterem Informationsbedarf eingesetzt werden sollte.

Darf man Patienten bei Entscheidungen vor dem Hintergrund von so viel Ungewissheiten in eine Richtung drängen bzw. ihnen eine Entscheidung sogar gänzlich abnehmen oder vorenthalten? Die Zusammenschau der Ergebnisse

dieser Arbeit hält der Argumentation der Auffassung, Patienten zu Gunsten ihres eigenen Wohles und Schutzes nicht zu informieren und aufzuklären nicht stand.

Zur Kritik an den Ergebnissen dieser Arbeit seien die geringen Patientenzahlen in der Evaluation der „akuten“ Patientengruppe genannt. Um statistische Auswertungen vorzunehmen und die Situation während des MS-Verdachtes repräsentativ abbilden zu können, ist eine größere Stichprobe erforderlich. Zudem ist eine Selektion des Patientengutes an einer Universitätsklinik nicht auszuschließen. Ein Abgleich mit Ergebnissen, die an anderen Kliniken, von niedergelassenen Neurologen oder Allgemeinmedizinern erhoben wurden, würde eher Rückschlüsse auf die Allgemeinheit zulassen.

Diese Arbeit fordert weiteres Tun im Feld der Aufklärung über MS-Diagnostik. Die Evaluation des Faltblattes „MS-Verdacht... was nun?“ wird konsekutiv auf der MS-Ambulanz des UKE weitergeführt und verlangt weitere Auswertung. Auf der Basis der durchgeführten Literaturrecherche soll eine ausführlichere, evidenzbasierte Informationsbroschüre zur Diagnostik und auch zum eng gekoppelten Thema der Prognose der MS entwickelt werden. Den regen Wandel in Evidenz und Untersuchungsmethodik zu beobachten und zu beurteilen, erfordert ständige Aufmerksamkeit von Ärzten und Wissenschaftlern sowie laufende Aktualisierung der Informationen für Betroffene. Die wachsende Auswahl an Immuntherapien muss kritisch betrachtet und der Nutzen vor allem in der frühen Phase der MS beurteilt werden. Je mehr Ungewissheiten vorliegen, desto wichtiger ist es, die persönlichen Vorlieben von Patienten zu ermitteln und im Entscheidungsprozess zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung

Besonders in der Phase der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) bestehen viele Ungewissheiten für Patienten und Ärzte. Trotz der Unsicherheiten in Diagnostik, Prognose und Therapie der MS werden Patienten immer noch wenig in Entscheidungsfragen einbezogen. Seit 2005 kann mit Hilfe des MRT ohne das Auftreten eines zweiten Schubes bereits nach einem Monat eine MS-Diagnose gestellt werden. Eine frühzeitige Immuntherapie wird trotz des fraglichen Nutzens bezüglich der positiven Beeinflussung des Langzeitverlaufs empfohlen. Eine MS-Diagnose sollte mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität gestellt werden, um falsch-positive Diagnosen und unnötige Behandlung zu vermeiden.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer systematischen Literaturrecherche zu Untersuchungsmethoden und deren Aussagekraft in der Phase des MS-Verdachts. Es wurden in der Pubmed-Datenbank 27 Studien zur diagnostischen Wertigkeit von MRT, Liquordiagnostik und evozierten Potentialen (EVOP) identifiziert und inhaltlich und methodisch bewertet. Insgesamt ergaben sich deutliche Mängel in den Evidenzen zu dem diagnostischen Nutzen dieser Untersuchungen in der Phase des MS-Verdachts.

Parallel dazu wurde das Faltblatt „MS-Verdacht... was nun?“ für Patienten mit MS-Verdacht entwickelt und mit Fragebögen evaluiert. Es wurden 26 akut unter MS-Verdacht stehende Patienten zum Faltblatt, zur Entscheidung und Informationsbedarf bezüglich weiterer diagnostischer Maßnahmen befragt. Zusätzlich evaluiert wurde das Faltblatt an 70 Patienten, die in den letzten zwei Jahren auf der MS-Ambulanz des UKE (Universitätsklinikum Hamburg, Eppendorf) mit einem MS-Verdacht vorstellig geworden waren. Parallel dazu wurden qualitative Interviews an fünf Patienten durchgeführt.

Aus der Evaluation des Faltblattes ergab sich deutlicher Informationsbedarf der Patienten. Die Informationen im Faltblatt schienen für Patienten verständlich zu sein. Die befragten Patienten wurden durch die Information nicht deutlich mehr beunruhigt und bevorzugten deutlich die Einbeziehung in Entscheidungen über medizinische Maßnahmen.

6. Literaturverzeichnis

Achiron A, Barak Y (2000), Multiple sclerosis-from probable to definite diagnosis: a 7-year prospective study. *Arch Neurol.* 2000 Jul;57(7):974-9.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman C, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J (1997), Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69

Beer S, Rosler KM, Hess CW (1995), Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 152-159

Bot JC, Barkhof F, Nijeholt et al. (2002), Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders an cerebrovascular disease: value of spinal MRI imaging. *Radiology*; 223: 46-56.

Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH (2002), A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* Jan 17;346(3):158-64.

Brück W, Stadelmann C (2003), Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* Dec;24 Suppl 5:265-7

Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, Miller DH, Montalban X, Simon JH, Polman C, Filippi M (2006), MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol.* Oct;5(10):841-52

Charles C, Gafni A, Whelan T (1997), Shared decision making in the medical encounter: what does it mean? *Soc Sci Med*; 44: 681- 692

Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW (1998), The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology.* Sep;51(3):885-7

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, the early treatment of MS Study Group (2001), Effects of the early interferon- β treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*; 357: 1576

Compston A, Coles A. (2002), Multiple sclerosis. *Lancet.* Apr 6; 359(9313): 1221-31.

Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P (2003), Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* Apr;126(Pt 4):770-82

Confavreux C, Vukusic S (2006 a), Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129: 606-616

Confavreux C, Vukusic S (2006 b) Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. Mar;129(Pt 3):595-605

Corridori F, Salmaggi A, La Mantila L, Milanese C, Campi A, Cerrato D, Nespolo A (1987), Prognostic value of cerebrospinal fluid electrophoresis in optic neuritis and suspected multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. Jun;Suppl 6:77-80.

Coulter A, Entwistle V, Gilbert D(1999), Sharing decisions with patients: is the information good enough? *Br Med J* ; 318: 318-22

Coulter A, Ellins J (2007), Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ*. Jul 7;335(7609):24-7

Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2002), Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Jul;52(1):47-53

Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2003a), New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*. May;53(5):673-6

Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2003b), Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov;74(11):1577-80

Degner LF, Sloan JA, Venkatesh P (1997), The control preference scale. *Can J Nurs Res*; 29: 21-43.

Ebers GC, Sadovnick AD (1993), The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology*.;12(1):1-5.

Ebers GC, Sadovnick AD (1994), The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.*, Oct;54(1-2):1-17.

EMSP (2007) EMSP- A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People affected by Multiple Sclerosis; http://www.ms-in-europe.com/w3p_dokumentearchiv/european_code_of_good_practice_in_ms_12_11_2007.pdf

European Charta of Patients' Rights, (2002), http://www.activecitizenship.net/health/european_charter.pdf

Fazekas F, Offenbacher H, Fuschs S et al. (1988), Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*; 38: 1822-1825

Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, Bergamaschi R, Filippi M, Citterio A, D'Incerti L, Campi A, Sberna M, Riti F, Avanzini G, Colombo N, Zappoli F, Scotti G, Savoiardo M (1994), Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol. Jan*;241(3):132-7

Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L (2000), Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.*;(4):CD001331

Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP (2003), Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet. Feb 15*;361(9357):545-52.

Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Öhman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJM, Sellebjerg F, Tourtellotte WW (2005), Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the diagnosis of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*; 62: 865-870.

Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, Frank JA, Galetta SL, Grossman RI, Hawker K, Kachuck NJ, Levin MC, Phillips JT, Racke MK, Rivera VM, Stuart WH (2003), The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology. Sep 9*;61(5):602-11

Ghezzi A, Torri V, Zaffaroni M (1996), Isolated optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis: a clinical and paraclinical study with evoked potentials. CSF examination and brain MRI. *Ital J Neurol Sci. Oct*;17(5):325-32.

Giles PD, Heath JP, Wroe SJ (1989), Oligoclonal bands and the IgG index in multiple sclerosis: uses and limitations. *Ann Clin Biochem. Jul*;26 (Pt 4):1317-23

Goodin DS (2006), Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol. Apr*;59(4):597-605.

Ghosh AK, Ghosh K (2005), Translating evidence-based information into effective risk communication: current challenges and opportunities. *J Lab Clin Med. Apr*;145(4):171-80.

Gronseth G, Ashman EJ (2000), Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology. May 9*;54(9):1720-5.

Hamann J, Loh A, Kasper J, Neuner B, Spies C, Kissling W, Härter M, Heesen C (2006), Partizipative Entscheidungsfindung, Implikationen des Modells des „Shared Decision Making“ für Psychiatrie und Neurologie. *Nervenarzt Vol 77, Nr. 9 / Sept : 1071-1078*

Hamann J, Neuner B, Kasper J, Vodermaier A, Loh A, Deinzer A, Heesen C, Kissling W, Busch R, Schmieder R, Spies C, Caspari C, Härter M (2007), Participation preferences of patients with acute and chronic conditions. *Health Expect. Dec;10(4):358-63*

Heesen C, Kolbek J, Gold SM, Schulz H, Schulz KH (2003), Delivering the diagnosis of MS- results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand; 107: 363-368*

Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I (2004), Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis; 10: 1-8*

Heesen C, Kasper J, Köpke S, Richter T, Segal J, Mühlhauser I (2007), Informed shared decision making in multiple sclerosis immunotherapy (ISDIMS).- inevitable or impossible? *J Neurol Sci, Aug 15; 259 (1-2): 109-17*

Hein T, Hopfenmüller W (2000), Hochrechnung der Zahl der an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt 71: 288-294*

Hohlfeld R (1997), Biotechnological agents for the immunotherapy of Multiple Sclerosis. *Brain 120: 865-916*

Janssens AC, Hintzen RQ (2004), Adaptation is favorable for most patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol May;61(5):679-86*

Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH, Söderström M (2003), Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Mult Scler. Mar;9(2):135-41*

Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C (2006), Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis—A phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Educ Couns; 62 (1): 56–63*

Kasper J , Geiger F (2007), Der evidenzbasiert informierte Multiple-Sklerose-Patient Risikokommunikation zwischen Arzt und Patient. *kliniker ; 36 (1): 43–47*

Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, Fernando K, Filippi M, Agosta F ,Rocca M, Fazekas F, Enzinger C, Matthews P, Parry A, Polman C, Montalban X (2006), MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):221-7*

Kremenchutzky M, Lee D, Rice GPA, Ebers GC (2000), Diagnostic brain MRI findings in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler. Apr*;6(2):81-5.

Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC (2006), The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain. Mar*;129(Pt 3):584-94.

Kurtzke JF (1993), Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as infection. *Clin Microbiol Rev* 6: 382-427

Kurtzke JF (2000), Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol. May*;6 Suppl 2:S134-40.

Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM.(2006), Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol. Dec*;63(12):1686-91.

Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C (2001),.Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med. Mar*;7(3):115-21.

Link H, Huang YM.(2006), Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol. Nov*;180(1-2):17-28.

Lublin FD, Reingold SC.(1996), Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology. Apr*;46(4):907-11

Masjuan J, Álvarez-Cermeno JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espino M, Sádaba MC, González-Porqué P, Martínez San Millán J, Villar LM (2006), Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology. Feb 28*;66(4):576-8

McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (1972), Multiple sclerosis. A reappraisal. 2nd ed. *London: Churchill Livingstone 1972, p. 83-307*

McDonald WI, Halliday AM (1977), Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull. Jan*;33(1):4-9

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS.(2001),Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol. Jul*;50(1):121-7.

Minneboo A, Barkhof F, Polman C, Uidehaag BMJ, Knol DL, Castelijns A (2004), Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol. Feb*;61(2):217-21

Moons KG, Biesheavel GJ, Grobbee DE (2004), Test research versus diagnostic research. *Clin Chem*; 50: 473-6

Mushlin AI, Mooney C, Grow V, Phleps CE (1994), The value of diagnostic information to patients with suspected multiple sclerosis. Rochester-Toronto MRI Study Group. *Arch Neurol*; 1994; 54:67-72.

NICE Guidelines, National Institute for Clinical Excellence (2003), Multiple Sclerosis. Management of Multiple Sclerosis in primary and secondary care. *Clinical Guideline 8, Nov 8, 2003. available at NICE website: <http://www.nice.org.uk>*

Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uidtehaag BMG, Polman CH (2005), Overdiagnosis of Multiple Sclerosis an Magnetic Resonance Imaging Criteria. *Ann Neurol*; 58: 781-783

Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M (2005), Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol. Apr*;252(4):396-402.

O'Connor AM, Stacey D, Entwistle V et al. (2003), Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* CD001431

O'Connor PW, Tansey CM, Detsky AS, Mushlin AI, Kucharczyk W (1996), The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Neurology. Jul*;47(1):140-4.

Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, Lechner H.(1993), Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology. May*;43(5):905-9.

Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, Monetti VC, Granieri E, Carreras M (1996), A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry. May*;60(5):572-5.

Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, Rodriguez M (2004), Clinical Implications of Benign Multiple Sclerosis: A 20-year Population-based Follow-up Study. *Ann Neurol*; 56:303-306

Pittock SJ, Noseworthy JH, Rodriguez M (2007), MRI findings in benign multiple sclerosis are variable. *J Neurol.* Apr;254(4):539-41.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS.(2005), Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* Dec;58(6):840-6.

Poser CM, Brinar VV (2001), Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg*; 106(3): 147-158

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983), New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* Mar;13(3):227-31

Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P (2002), A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess.*;6(10):1-73.

Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, Beer K, et al. (2004), Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol.* Nov;251(11):1329-39.

Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH (1999), Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*; Feb;52(3):599-606.

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JMA, Haynes RB, Richardson WS (1996), Evidence-based Medicine: What It Is and What It Isn't. *British Medical Journal.* 312, 1996, S. 71-72

Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Grivé E, Pericot I, Comabella M, Thompson AJ, Montalban X (2003), Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler.* Feb;9(1):39-43

Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Nos C, Rio J, Comabella M, Thompson AJ, Montalban X (2004), Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol.* Feb;61(2):222-4

Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL (1965), Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis: Report by the panel of the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. *Annals NY Acad Sci Vol. 122 Page 552-558 March 1965*

Solari A, Ferrari G, Radice D (2006), A longitudinal survey of self-assessed health trends in a community cohort of people with multiple sclerosis and their significant others. *J Neurol Sci.* Apr 15;243(1-2):13-20.

Solari A, Acquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M, Borreani C, Messmer Uccelli M (2007), Communicating the diagnosis of multiple sclerosis - a qualitative study. *Mult Scler.* Jul;13(6):763-9.

Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Flooh E, Kapeller E, Poltrum B, Offenbacher H (1997), Die Einstellung von Patienten mit multipler Sklerose zur Krankheitsaufklärung. *Nervenarzt*, Vol 68, Nr. 12, Dez: 963-966

Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB (2005), Evidence-based-Medicine. How to practice and teach EBM. 3rd edition 2005, Elsevier, Churchill Livingstone

Borreani C, Messmer Uccelli M (2007), Communicating the diagnosis of multiple sclerosis- a qualitative study. *Mult Scler*; 13: 763-769

Sospedra M, Martin R (2005), Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.*;23:683-747.

Sterne J (2007), Accuracy of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lecture at 23rd ECTRIMS Congress in Prague, 11.-14.October 2007*

Swanton JK, Rovira A, Tintre M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkil KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH (2007), MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* Aug;6(8):677-86.

Tas M, Barkhof F, van Walderveen M, Polman C, Hommes O, Valk J (1995), The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* Feb;16(2):259-64.

Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X (2003), New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology.* Jan 14;60(1):27-30

Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X (2006), Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* Sep 26;67(6):968-72.

Torpy JM, Lynm C, Glass RM (2006). JAMA patient page. Evidence-based medicine. *JAMA.* Sep 6;296(9):1192

Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A (2003), The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurol.Sci.* 24 (Suppl 5): 268-270

Tumani H, Tourtellotte WW, Peter JB, Felgenhauer K (1998), Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *J Neurol Sci. Feb 18;155(1):44-9*

Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, Sterne JAC (2006), Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ. Apr 15;332(7546):875-84.*

Wiendl H, Neuhaus O, Kappos L, Hohlfeld R (2000), Multiple Sklerose: Aktuelle Übersicht zu fehlgeschlagenen und abgebrochenen Therapiestudien. *Nervenarzt: Vol 71, 8, Aug: 597-610*

Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC (2003), Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A. Oct 28;100(22):12877-82*

6.1. Abbildungsverzeichnis**Abbildungen**

Abbildung 1:	Darstellung der Verlaufsformen der MS	6
Abbildung 2:	Flussdiagramm des Sichtungsprozesses der Literaturrecherche	26
Abbildung 3:	Darstellung der Reihenfolge der Ereignisse	50
Abbildung 4:	Darstellung des Standes der Diagnostik	51
Abbildung 5:	Risikowahrnehmung der Patienten	52
Abbildung 6:	subjektive Beurteilung der Informationen	53
Abbildung 7:	Grad der Beunruhigung und Entscheidungshilfe	54
Abbildung 8:	Mitteilung der Entscheidung an versch. Orten der Diagnostik	57
Abbildung 9:	Schnelligkeit der med. Abklärung der Beschwerden	58
Abbildung 10:	Darstellung der körperlichen und seelischen Beeinträchtigung	59
Abbildung 11:	Darstellung des Entscheidungsprofils	61
Abbildung 12:	Darstellung der Empfehlung des Faltblattes	62

Tabellen

Tabelle 1:	Übersicht über die Schumacher-Kriterien	10
Tabelle 2:	Übersicht über die Poser-Kriterien	11
Tabelle 3:	Übersicht über die McDonald-Kriterien	13
Tabelle 4:	Übersicht über verschiedene MRT Kriterien für räuml. Dissemination	19
Tabelle 5:	Kriterien für Evidenzbasierter Patienteninformation (EBPI)	22
Tabelle 6:	Übersicht über eingeschlossene Publikationen zur MRT-Diagnostik;	33
Tabelle 7:	Übersicht über die Barkhof-Kriterien	35
Tabelle 8:	Darstellung der Swanton-Kriterien	41
Tabelle 9:	Übersicht über eingeschlossene Publikationen zur Liquordiagnostik	43
Tabelle 10:	Übersicht über eingeschlossene Publikationen zu EVOP	46
Tabelle 11:	Schlüsselbotschaften und Zitate aus Patienteninterviews	68

6.2. Abkürzungsverzeichnis

BAEP	brainstem/Hirnstamm akustisch evozierte Potentiale
BC	Barkhof-Kriterien
CDMS	klinisch definitive multiple Sklerose
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
CISB	Klinisch isoliertes Syndrom des Hirnstammes
CSF	cerebrospinal fluid (engl.)
DIS	dissemitnation in space (engl.)/ räumliche Dissemination
DIT	disseminatton in time (engl.)/ zeitliche Dissemination
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EBM	evidenzbasierte Medizin
EBPI	evidenzbasierte Patienteninformation
EVOP	evozierte Potentiale
Gd	Gadolinium (MRT-Kontrastmittel)
LP	Liquorpunktion
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
OB	oligoklonale Banden
ON	Optikusneuritis
PPMS	primär chronisch progrediente Multiple Sklerose
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis (engl.)/ schubförmig verlaufende MS
SDM	shared decision making
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SPMS	sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose
T	Tesla
TLV	total lesion volume (engl.)/ gesamtes Läsionsvolumen
VAS	visuelle Analogskala
VEP	visuell evozierte Potentiale

7. Anhang

Anhang 1: Faltblatt: „MS-Verdacht... was nun?“

Anhang 2: Evaluationsbogen für die „akut“-Patienten

Anhang 3: Evaluationsbogen für die „retrospektiven“ Patienten

Was können Sie von einer frühen Therapie erwarten?

Ob eine Therapie helfen würde, ist ungewiss. Es gibt jedoch Hinweise für die Wirksamkeit von **Immuntherapien** bei MS.

Das bedeutet: Bei einigen Patienten wird das Auftreten von weiteren Schüben durch die Medikamente hinausgezögert. Diese Medikamente sollen die Entzündungen im Zentralen Nervensystem (ZNS) behandeln. Nicht jede Form von MS geht mit gleich viel Entzündung im ZNS einher.

Ein **schubförmiger Verlauf** und Herde im Kernspin, die Kontrastmittel anreichern, sprechen eher für hohe Entzündungsaktivität. In diesem Falle ist ein Nutzen durch eine Therapie wahrscheinlicher.

Wir wissen nicht, ob diese Therapien geeignet sind, den langen Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Ob durch sie bleibende Beeinträchtigung verringert wird, ist bisher durch keine wissenschaftliche Studie belegt.

Um Fragen zu klären und für weitere Entscheidungshilfe und Informationen wenden Sie sich an Ihren behandelnden Arzt oder die

MS-Ambulanz des UKE

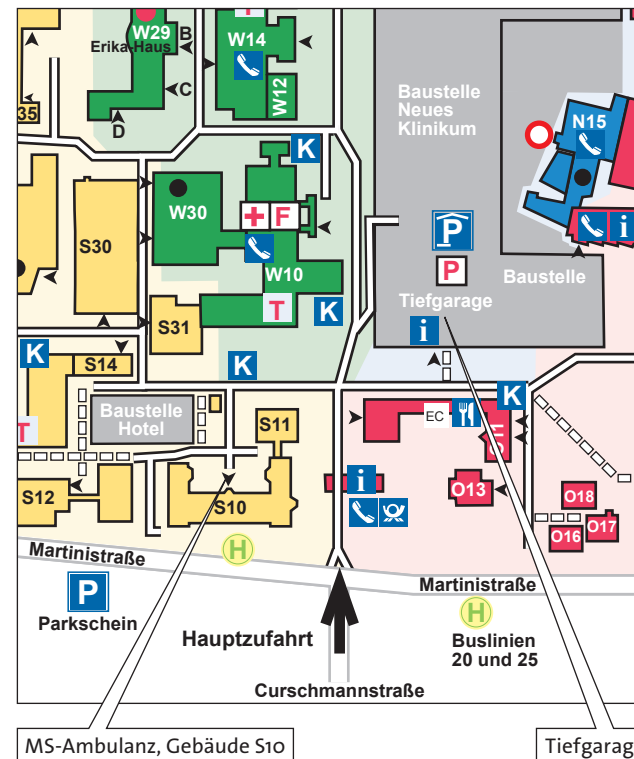
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Telefon: (040) 42803-2794

E-Mail: multiplesklerose@uke.uni-hamburg.de

Internet: <http://www.uke.uni-hamburg.de/kliniken/neurologie/pages/schwerpunkte/ms.htm>



Parkmöglichkeiten in der Tiefgarage

MS-Verdacht ...

Was nun?



Ihre Beschwerden könnten Anzeichen einer Multiplen Sklerose (MS) sein. Besonders die frühe MS hat viele Gesichter. Daher muss man bei vielen unterschiedlichen Beschwerden die Möglichkeit einer MS als Ursache in Betracht ziehen. Das bedeutet aber auch, dass Ihre Beschwerden andere Gründe haben können. Viele Menschen, denen wie Ihnen ein MS-Verdacht mitgeteilt wird, sind sehr erschrocken. Sie sollten als erstes wissen: In über einem Drittel der Fälle nimmt die Multiple Sklerose einen gutartigen Verlauf.

MS ist eine chronische, lebenslange Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), also des Gehirns und Rückenmarks.

Typischerweise treten anfangs Beschwerden wie z.B. Sehstörungen (Doppelbilder oder Verschwommen-sehen), Missempfindungen (Kribbeln oder Taubheits-gefühle der Arme und Beine) oder Gang- und Gleichgewichtsstörungen auf. Solche Beschwerden werden durch Entzündungsherde und Abbau in bestimmten Teilen des Gehirns verursacht.

Am häufigsten ist der schubförmige Verlauf. Es treten phasenweise Beschwerden auf, die auch wieder abklingen können.

Eine Entscheidung steht an:

Soll bei Ihnen eine weitere Diagnostik auf MS durchgeführt werden oder nicht?

Eine frühe Diagnose bietet die Möglichkeit, verschiedene Therapien frühzeitig in Betracht zu ziehen. Trotzdem bringt eine MS Diagnose keine Gewissheit, wie sich die Beschwerden weiterentwickeln. Auch ohne spürbare Beeinträchtigung kann allein die Diagnose eine schwere Belastung darstellen. Sie kann aber auch als Hilfe erlebt werden, da unklare Beschwerden einen Namen bekom-

men und bei der weiteren Lebensplanung berücksichtigt werden können.

Wird der MS-Verdacht durch die Diagnostik nicht bestätigt, kann die MS dennoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine Entscheidung gegen weitere Diagnostik muss nicht endgültig sein. Sie kann, z.B. wenn neue Beschwerden auftreten, noch einmal überdacht werden. Inzwischen bleiben sie aber ohne Erklärung für ihre Beschwerden.

Niemand weiß ganz genau, was eine MS ist und woher sie rührt. Den vielen verschiedenen Erscheinungsformen liegen möglicherweise sogar verschiedene Krankheitsprozesse zu Grunde.

Dennoch hat man sich in der Wissenschaft auf ein einheitliches Vorgehen geeinigt, wie eine Diagnose zu stellen sind. Wenn eine Reihe von Kriterien erfüllt ist, nennt man die Krankheit MS. Um eine Diagnose stellen zu können, müssen daher Untersuchungsergebnisse wie ein Puzzle zusammengesetzt werden.

Momentan werden die so genannten McDonald Kriterien von 2001 verwendet. Vor der Verwendung dieser Kriterien konnte die Diagnose nur gestellt werden, wenn im weiteren Verlauf erneut ein Schub auftrat. So stand der Verdacht möglicherweise lange ungeklärt im Raum. Unter Berücksichtigung des Kernspinbildes (MRT) kann nun eine Aussage möglicherweise schon nach vier Wochen getroffen werden.

Die Diagnose einer MS besagt aber wenig Sicheres darüber, wie und ob diese Erkrankung sich weiter entwickeln wird. Unauffällige Befunde bedeuten nicht, dass sich nie eine MS entwickelt.

Die weitere Diagnostik beinhaltet neben einer ausführlichen Untersuchung durch einen Neurologen folgende Untersuchungen:

MRT (Kernspin)

Mit der Magnet Resonanz Tomographie (MRT) werden Bilder von Schichten des Gehirns und Rückenmarks gemacht. Die Untersuchung findet in einer relativ engen Röhre statt und dauert ca. eine halbe Stunde.

Auf den durch ein MRT erstellten Bildern können entzündliche Herde erkannt werden. Wenn diese Herde Kontrastmittel anreichern, ist das ein Zeichen für eine aktive Entzündung. Das Verteilungsmuster sowie die Anzahl und Größe dieser Herde kann Hinweise geben, ob es sich um eine MS oder eine andere Erkrankung handelt.

Liquorpunktion

Für diese Untersuchung muss Liquor cerebrospinalis (Nervenwasser) und parallel dazu Blut entnommen werden. Dafür sticht man mit einer Nadel zwischen die Lendenwirbel in den Rückenmarkskanal und lässt Nervenwasser ablaufen. Insgesamt ist der Vorgang ähnlich belastbar wie eine Blutentnahme. Es können aber Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen auftreten. Im Labor werden Liquor und Blut auf MS-typische Befunde untersucht. Seltene Ursachen der Beschwerden können ausgeschlossen werden, wie z.B. eine Zeckenbiss-Erkrankung (Borreliose)



Fragebogen zum Faltblatt „MS-Verdacht...was nun?“

Code:

Datum:

Mit diesem Fragebogen möchten wir die Qualität des Faltblattes untersuchen, welches Sie von uns erhalten haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen ehrlich entsprechend Ihren Empfindungen. Ihre Angaben werden anonym verarbeitet und zur Verbesserung der Materialien verwendet, die wir für Patienten entwickeln. Haben Sie vielen Dank für Ihre Hilfe!

C. Heesen, N. Schäffler, J. Kasper
(MS Sprechstunde UKE)

1. **Geschlecht:** ☐ männlich ☐ weiblich

2. **Alter:** Jahre 3. **Beschwerde-Dauer:** Tage/Wochen/Monate

3. Welche **Beschwerden** haben Sie momentan?

.....

4. Wenn bei Ihnen eine Entscheidung über eine medizinische Maßnahme (Untersuchung oder Behandlung) ansteht, welche Rollenverteilung bevorzugen Sie?

- ☐ Ich möchte selbst entscheiden
- ☐ Ich möchte letztendlich selbst entscheiden (aber Rücksprache mit dem Arzt halten)
- ☐ Ich möchte gemeinsam mit dem Arzt entscheiden
- ☐ Der Arzt soll letztlich für mich entscheiden (aber Rücksprache mit mir halten)
- ☐ Der Arzt soll entscheiden

5. Wurde Ihnen bereits mitgeteilt, dass bei Ihnen der Verdacht einer MS besteht?

- ☐ Ja ☐ Nein

6. Bitte markieren Sie die bei Ihnen zutreffende Reihenfolge der Ereignisse:

- | | | |
|---|---|---|
| ☐ Mitteilung von MS-Verdacht | ☐ Faltblatt | ☐ Untersuchungen |
| ☐ Mitteilung von MS-Verdacht | ☐ Untersuchungen | ☐ Faltblatt |
| ☐ Faltblatt | ☐ Mitteilung von MS-Verdacht | ☐ Untersuchungen |
| ☐ Faltblatt | ☐ Untersuchungen | ☐ Mitteilung von MS-Verdacht |
| ☐ Untersuchungen | ☐ Faltblatt | ☐ Mitteilung von MS-Verdacht |
| ☐ Untersuchungen | ☐ Mitteilung von MS-Verdacht | ☐ Faltblatt |

7. Wurde Ihnen mitgeteilt, dass eine Entscheidung ansteht, ob Sie weiter untersucht werden oder nicht?

- ☐ Ja ☐ Nein

8. Zu dem Zeitpunkt als Sie das Faltblatt lasen: Welche Untersuchungen waren schon durchgeführt /geplant?

- | | | | |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Kernspinn/MRT | ☐ durchgeführt | ☐ geplant | ☐ weder noch |
| Nervenwasser | ☐ durchgeführt | ☐ geplant | ☐ weder noch |
| ärztliche Untersuchung durch den Neurologen | ☐ durchgeführt | ☐ geplant | ☐ weder noch |

Bitte stellen Sie sich anderen Menschen vor, die Ihnen hinsichtlich ihrer Beschwerden, ihres Alters und ihres Geschlechts gleichen:

(Bitte machen Sie ein Kreuz auf die Linie zwischen den beiden Aussagen.)

10. Hätten sie lieber die Untersuchungen durchgeführt, ohne über die Möglichkeit einer MS informiert worden zu sein? ☐ Ja ☐ Nein ☐ Ich weiß nicht

.....

Das Faltblatt zur Diagnoseentscheidung

hat mich beruhigt

●—————●

hat bei mir Befürchtungen geweckt

Diagram illustrating the relationship between two sets of statements, likely representing a scale or comparison:

- Left side: waren für mich **neu**
- Right side: waren schon **bekannt**
- Left side: habe ich **verstanden**
- Right side: habe ich **nicht verstanden**
- Left side: waren für mich **wichtig**
- Right side: waren für mich **nicht wichtig**
- Left side: waren zu **umfangreich**
- Right side: **reichten nicht aus**

.....

Fragebogen zum Faltblatt „MS-Verdacht... Was nun?“

Code:

Datum:

Mit diesem Fragebogen möchten wir die Qualität des Faltblattes untersuchen, das heute Menschen mit einer möglichen MS erhalten. Bitte beantworten Sie alle Fragen ehrlich entsprechend Ihren Empfindungen. Versuchen Sie sich dabei in die Situation zu versetzen, als Ihnen gegenüber der Verdacht auf MS geäußert wurde.

Ihre Angaben werden anonym verarbeitet und zur Verbesserung der Materialien verwendet, die wir für Patienten entwickeln. Haben Sie vielen Dank für Ihre Hilfe!

C. Heesen, N. Schäffler, J. Kasper
(MS Sprechstunde UKE)

1. **Geschlecht:** ☐ männlich ☐ weiblich

2. **Alter:** Jahre

3. Wann traten die **ersten Beschwerden** auf?..... (Monat/Jahr)

MS-Verdacht seit:(Monat/Jahr) **MS-Diagnose** seit: (Monat/Jahr)

4. Wenn bei Ihnen eine **Entscheidung über eine medizinische Maßnahme** (Untersuchung oder Behandlung) ansteht, welche **Rollenverteilung** bevorzugen Sie?

- ☐ Ich möchte selbst entscheiden
- ☐ Ich möchte letztendlich selbst entscheiden (aber Rücksprache mit dem Arzt halten)
- ☐ Ich möchte gemeinsam mit dem Arzt entscheiden
- ☐ Der Arzt soll letztendlich für mich entscheiden (aber Rücksprache mit mir halten)
- ☐ Der Arzt soll entscheiden

5. Bitte markieren Sie die bei Ihnen zutreffende **Reihenfolge der Ereignisse:**

- ☐ Mitteilung von MS-Verdacht Untersuchungen
- ☐ Untersuchungen Mitteilung von MS-Verdacht

6. Hätten sie damals die Untersuchungen lieber durchgeführt, **ohne** über die Möglichkeit einer MS informiert worden zu sein?

- ☐ Ja ☐ Nein ☐ Ich weiß nicht

7. Wurde Ihnen damals **mitgeteilt, dass eine Entscheidung** über weitere Untersuchungen ansteht?

- ☐ Ja ☐ Nein

8. Welche **Untersuchungen** sind bei Ihnen durchgeführt worden?

- ☐ Kernspin/MRT
- ☐ Nervenwasser
- ☐ ärztliche Untersuchung durch den Neurologen

9. **Wo** wurde die Erst-Diagnostik durchgeführt?

- ☐ MS-Ambulanz (UKE) ☐ UKE, stationär
- ☐ anderes Krankenhaus ☐ niedergelassener Neurologe

10. Haben Sie sich im Zusammenhang mit der MS schon einmal **gegen eine Untersuchung entschieden** bzw. sie bewusst verschoben?

- ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja,
warum?.....

11. **Wie schnell** sind Ihre Beschwerden medizinisch abgeklärt worden?

- ☐ viel zu schnell ☐ eher zu schnell ☐ genau richtig ☐ eher zu langsam ☐ viel zu langsam

12. War der **Zeitpunkt der Diagnosestellung** angemessen gewählt?

- ☐ lieber früher ☐ genau richtig ☐ lieber später ☐ hätte gerne darauf verzichtet

13. Wie empfinden Sie Ihre **körperliche Beeinträchtigung** momentan?

- ☐ sehr belastend ☐ wenig belastend ☐ ich weiß nicht ☐ gar nicht belastend

14. Wie empfinden Sie Ihre **seelische Beeinträchtigung** momentan?

- ☐ sehr belastend ☐ wenig belastend ☐ ich weiß nicht ☐ gar nicht belastend

15. Stellt das Faltblatt **verständlich** dar, wie MS diagnostiziert wird?

- ☐ sehr verständlich
☐ verständlich
☐ teilweise unverständlich
☐ ich weiß nicht
☐ ganz unverständlich

16. Worin bestand für Sie persönlich in dem Gelesenen die **wichtigste Information**?

.....

17. Würden Sie dieses Faltblatt **anderen Menschen empfehlen**, bei denen Beschwerden bestehen, die durch MS hervorgerufen sein könnten?

- ☐ Ja, unbedingt ☐ Ja ☐ ich weiß nicht ☐ eher nicht ☐ auf keinen Fall

18. Wie empfinden Sie es, dass Patienten über die **Unsicherheiten der MS-Diagnostik** informiert werden?

- ☐ sehr wichtig
☐ wichtig
☐ ich weiß nicht
☐ eher bedenklich
☐ sehr bedenklich

19. Was sollte man an dem Faltblatt **verändern**?

.....

7.4. Lebenslauf**Zur Person**

Name: Nina Schöffler

Geburtsdatum: 11. Dezember 1980

Geburtsort: Bremen

Werdegang:

1987- 1991	Grundschule Riemerling bei München
1991- 2000	Gymnasium Ottobrunn bei München
5 / 2000	Abitur
2000- 2001	Arbeit mit geistig Behinderten im Camphill, Südafrika
10 / 2002	Beginn des Medizinstudiums am
	Universitätsklinikum Hamburg, Eppendorf
9 / 2004	Physikum
4-8 / 2005	Wahlfach innere Medizin
4 / 2009	Staatsexamen
10 / 2006- 2008	Verfassen der Promotion

7.5. Danksagung

Christoph Heesen möchte ich für die gute Betreuung und Zusammenarbeit danken sowie besonders für die große, jeden Zweifel beiseite räumende Zuversicht und die Zeit und Aufmerksamkeit trotz vieler Arbeit.

Den Mitarbeitern des Fachbereichs Gesundheitswissenschaften der Universität Hamburg möchte ich für ihre große Hilfe danken. Vor allem Jürgen Kasper für die Hilfe bei der Erstellung von Faltblatt und Fragebögen als auch Sascha Köpke und Maren Schade für die Beantwortung von vielen EBM-Fragen einer Medizinerin.

Bedanken möchte ich mich auch bei den stets hilfsbereiten Mitarbeitern der MS-Ambulanz, die mich immer herzlich willkommen heißen haben.

Meiner Familie danke ich dafür, dass sie mir immer und auf vielen Ebenen unterstützend und fördernd zur Seite stehen und niemals Zweifel am Gelingen dieser Arbeit zuließen.

Ich danke Christa und Daniel fürs Aushalten, Zuhören, Diskutieren und die Hilfe bei Computerproblemen. Ohne Euch hätte ich das niemals geschafft!

7.6. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den