

## Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

|                        |  |
|------------------------|--|
| Vorhabentitel          | Einfluss von Gender und Sex auf die Krankheitsprogression bei multipler Sklerose (MS)  |
| Schlüsselbegriffe      | Gender, Sex, geschlechtersensitive Medizin, Multiple Sklerose, Symptome, Progression   |
| Vorhabendurchführung   | Charité - Universitätsmedizin Berlin   |
| Vorhabenleitung        | Prof. Dr. Stefan M. Gold, Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (CC15) und NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) und Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Berlin Institute of Gender in Medicine (GiM), Charité - Universitätsmedizin Berlin |
| Autor(en)/Autorin(nen) | Stefan Gold  |
| Vorhabenbeginn         | 1.5.2019   |
| Vorhabenende           | 30.4.2023  |

### 1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Im „GeSe-MS“ Projekt sollte erstmals prospektiv und im Längsschnitt untersucht werden,

- ob Geschlechterunterschiede eine Rolle im Fortschreiten der multiplen Sklerose (MS) in Bezug auf Neuropathologie und Klinik spielen, und ob
- hierbei soziokulturelle oder biologische Geschlechter-Aspekte im Vordergrund stehen.

Das Projekt adressiert geschlechtsspezifische Besonderheiten in Bezug auf Erkrankungshäufigkeiten und Wahrnehmung von Symptomen in den Arbeitsfeldern Neurologie, Neuroimmunologie und Gendermedizin.

#### Spezifische Ziele

In unserem „GeSe-MS“ Projekt sollte erstmals prospektiv und im Längsschnitt untersucht werden, ob Geschlechterunterschiede nicht nur im Erkrankungsrisiko sondern auch im Fortschreiten der MS eine Rolle spielen. Hierbei sollten sowohl biologische als auch soziokulturelle Geschlechter-Aspekte berücksichtigt werden.

Fragestellung 1: Bestehen zwischen Männern und Frauen mit MS Unterschiede im Fortschreiten der Erkrankung auf klinischer (neurologische Beeinträchtigung sowie Symptomschwere) sowie auf pathobiologischer Ebene (regionale Hirnatrophie im MRT)?

Fragestellung 2: Wie stark ist der jeweilige Beitrag der soziokulturellen Dimension von Geschlecht (Gender) bzw des biologischen Geschlechts (Sex) zu den in Fragestellung 1 identifizierten Unterschieden in der MS Progression zwischen Männern und Frauen?

Fragestellung 3: Verändert sich das soziokulturelle Geschlecht, gemessen am Gender score, mit dem Fortschreiten der MS (neurologische Beeinträchtigung, Symptomschwere) über die Zeit.

## 2. Durchführung, Methodik

Anhand von Daten aus einer prospektiven Kohorte haben wir die Auswirkungen von Sex und Gender auf das Schubrisiko, das Fortschreiten der Behinderung, die Funktion der oberen und unteren Extremitäten, die kognitive Funktion, die Lebensqualität, Müdigkeit und Depression bei Patienten und Patientinnen mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) oder schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RR-MS) untersucht. Die Analysen umfassten insgesamt 149 Teilnehmende (65,1 % Frauen), davon 52 mit CIS und 97 mit RR-MS. Von 85 Studienteilnehmenden lagen Nachbeobachtungsdaten über den vollen vier Jahreszeitraum vor.

Die Datenanalyse wurde mittels linearer Regression, linearen gemischten Modellen und Cox-Proportional-Hazard-Modelle durchgeführt, um die Auswirkungen von Sex und Gender auf die Rückfallrate und Behinderungsprogression sowie Symptomschwere zu ermitteln. Klinische Daten lagen in Form der Expanded Disability Status Scale (EDSS), des Nine-Hole Peg Test (9HPT), Timed-25-Food Walk Test (T25FW), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT3), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Hamburger Fragebogen zur Lebensqualität bei Multipler Sklerose (HAQUAMS), Short-Form-36 (SF36), Fatigue Severity Scale (FSS), Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) und Beck Depression Inventory-II (BDI-II) über vier Jahre im Zeitverlauf vor. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub wurden keine Geschlechtsunterschiede festgestellt (HR=0,91, 95%CI=0,53-1,58). Männliche Patienten hatten im Vergleich zu weiblichen Patientinnen bei der Nachuntersuchung ausserdem kein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung des EDSS-Scores ( $\beta=0,17$ , 95%CI= -0,20-0,54). Ebenso beobachteten wir keine Unterschiede in der T25FW ( $\beta=0,09$ , 95%CI=-0,37-0,55), PASAT3 ( $\beta=1,09$ , 95%CI=-1,98-4,16), SDMT ( $\beta=-2,36$ , 95%CI=-8,89-4,17), PASAT3 ( $\beta=1,24$ , 95%CI=-1,28-3,76), SDMT ( $\beta=0,65$ , 95%CI=-4,41-3,10), HAQUAMS ( $\beta=0,01$ , 95%CI=-0,16 bis 0,18), SF36, FSS Mittelwert ( $\beta=-0,07$ , 95%CI=-0,73-0,58), FSMC ( $\beta=-0,76$ , 95%CI=-9,49-7,98) und BDI-II ( $\beta=0,36$ , 95%CI=-2,65-3,38). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden hingegen in der Handfunktion nachgewiesen: Hier hatten männliche Patienten bei den absoluten 9HPT-Werten (dominante Hand:  $\beta=2,93$ , 95%CI=1,65-4,22; nicht-dominante Hand:  $\beta=1,48$ , 95%CI=0,51-2,44) und den 9HPT-Werten im Zeitverlauf (dominante Hand:  $\beta=1,71$ , 95%CI=0,94-2,49; nicht-dominante Hand:  $\beta=1,24$ , 95%CI=0,56-1,92) stärkere Einschränkungen.

## 3. Gender Mainstreaming

Wie u.a. vom BMBF formuliert muss „Exzellente Forschung auch geschlechtsbezogene Fragestellungen berücksichtigen, gerade im [...] Bereich der Medizin [...]. Die Integration von Genderaspekten stärkt die Innovationskraft von Forschung und ermöglicht eine bedarfsgerechtere

Umsetzung der Forschungsergebnisse.“ Die Ergebnisse des Projektes könnten daher einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, dass Geschlechterunterschiede im Verlauf der Multiplen Sklerose besser in die Behandlung eingebunden werden können. Insbesondere werden bei unseren Analysen auch psychosoziale Faktoren einbezogen, die ggf. Frauen und Männer mit dieser Erkrankung in unterschiedlich starkem Ausmaß betreffen. Damit kann die Grundlage für eine bessere Versorgung für alle Patientinnen und Patienten geschaffen werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass für dieses Ziel auch diejenigen Erkenntnisse relevant sind, die ähnliche Verläufe oder Einflussfaktoren bei Patientinnen und Patienten nahelegen.

#### **4. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung**

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass Geschlechterunterschiede im Hinblick auf Krankheitsaktivität und -progression in der Frühphase der Multiplen Sklerose nur in einzelnen Symptombereichen nachweisbar sind. Auf allgemeinere klinische Maße wie Schubrate oder Krankheitsprogression zeigen sich hingegen innerhalb der ersten 4 Jahre nach Diagnosestellung keine Unterschiede. Dieser Befund deckt sich mit Beobachtungen aus großen Registerstudien, die erst mit fortschreitender Erkrankungsdauer eine schnellere Progression bei männlichen Patienten zeigten (1). Die frühen Auffälligkeiten im Bereich Feinmotorik / Handfunktion deuten allerdings ggf. auf beginnende pathobiologische Veränderungen in potentiell vulnerablen Hirnregionen hin. Basierend auf den Arbeiten in diesem Projekt ist es uns gelungen, gemeinsam mit Prof. Allan MacKenzie-Graham einen gemeinsamen Folgeantrag beim „Congressionaly-directed medical research program (CDMRP) Multiple Sclerosis“ in den USA einzuwerben, in dem wir mit hochauflösenden Bildgebungsmethoden Geschlechterunterschiede in Schädigungen der für die Feinmotorik relevanten Hirnregionen und Nervenbahnen differentiell quantifizieren und über den Zeitverlauf vergleichen (Fördernr. MS220157; Laufzeit 1.8.2023-31.7.2025; Gesamtbudget 583.284 USD).

#### **5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG**

Zunächst werden die im Rahmen des Forschungsvorhabens gewonnenen Ergebnisse ausgewertet. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wird die Ausgestaltung des weiteren Vorgehens erfolgen.

#### **6. Verwendete Literatur**

(1) Magyari M, Koch-Hendriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;93:716-722. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2022-328994>