

Abschlussbericht

Titel und Verantwortliche

Einfluss von Gender und Sex auf die Krankheitsprogression bei multipler Sklerose (MS)

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Stefan M. Gold

Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek

Inhaltsverzeichnis

Titel und Verantwortliche	1
Zusammenfassung	1
Einleitung	2
<i>Multiple Sklerose</i>	2
<i>Unterschiede zwischen Männern und Frauen in MS Inzidenz, Aktivität und Progression</i> ..	3
<i>Einflüsse von biologischem Geschlecht vs. Gender - die soziokulturelle Dimension von Geschlecht</i>	3
Erhebungs- und Auswertungsmethodik	4
<i>Überblick über die Berliner CIS Kohorte</i>	4
<i>Ausgewählte Analyse-Stichprobe</i>	4
<i>Zielparameter</i>	4
Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	5
Ergebnisse	6
Gender Mainstreaming Aspekte	7
Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	7
Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	7
Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	8
Publikationsverzeichnis	8

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht-traumatische neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. . Frauen sind insgesamt ca. 2-3 mal häufiger von MS betroffen. Eine Reihe epidemiologischer Befunde nahe, dass erhebliche Geschlechterunterschiede im Erkrankungsrisiko und evtl. auch in der Krankheitsaktivität und -progression bestehen könnten. Ein besseres Verständnis der der MS Progression zugrundeliegenden Mechanismen würde eine Therapieoptimierung und bessere Lebensplanung der Betroffenen ermöglichen. Daher könnten neue Erkenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Progression der MS einen großen Beitrag zu einer besseren Versorgung der Patientinnen und Patienten leisten.

Bei dem Projekt handelt es sich um eine „add-on“ Studie zur Untersuchung von biologischen und soziokulturellen Geschlechtsunterschieden („Sex“ und „Gender“) in einer bereits etablierten Kohortenstudie zum klinischen Verlauf der MS nach Erstmanifestation („clinically isolated syndrome“, CIS). Im Rahmen der Studie nutzten wir die innerhalb dieser Kohorte erhobenen soziokulturellen, medizinischen und radiologischen Daten um sie geschlechtsspezifisch auszuwerten.

Die Analysestichprobe umfasste n=149 Teilnehmende, darunter 52 (34,9%) männliche und 97 (65,1%) weibliche MS-Betroffene. Unsere Analysen zeigten keine Geschlechterunterschiede (sex oder gender) für das Schubrisiko oder das Fortschreiten der neurologischen Beeinträchtigung. (Progression). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden hingegen in der Handfunktion nachgewiesen: Hier hatten männliche Patienten stärkere Einschränkungen. Für andere Symptombereiche zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die voxelbasierte Morphometrie zeigte geringere Hirn-Volumina in der Thalamusregion sowohl bei Frauen mit MS als auch bei Männern mit MS, jeweils im Vergleich zu den alters- und geschlechts-gematchten Kontrollpersonen. Darüber hinaus zeigten Männer mit MS signifikante Cluster von Volumen-Verlusten im Putamen, Precuneus und medialen frontalen Kortex, die stärker ausgeprägt waren als bei Frauen mit MS. Wir beobachteten außerdem eine signifikante Korrelation zwischen dem Thalamusvolumen und der Handfunktions-Leistung bei Männern mit MS, aber nicht bei Frauen mit MS. 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. Die frühen Auffälligkeiten im Bereich Feinmotorik / Handfunktion sowie die Befunde in der unterschiedlichen räumlichen Verteilung von mittels MRT visualisierbarer Hirnatrophie deuten allerdings ggf. auf Geschlechterunterschiede bei beginnenden pathobiologischen Veränderungen in potentiell vulnerablen Hirnregionen hin.

Einleitung

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht-traumatische neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. Die Zahl der MS Patient*innen liegt weltweit bei ca 2,5 Millionen, in Deutschland bei über 200.000 Personen mit steigender Tendenz. Frauen sind insgesamt ca. 2-3 mal häufiger von MS betroffen. Die Pathogenese ist komplex, es wird aber vermutet, dass genetische Faktoren in Interaktion mit Umwelteinflüssen zu autoimmun vermittelten Schädigungen im Gehirn und Rückenmark führen. Bei der MS können verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden, bei circa 85% der Betroffenen beginnt die Erkrankung mit Schüben (schubförmige MS) und insbesondere hier sind Frauen relativ häufiger betroffen als Männer. Viele dieser Patienten entwickeln nach durchschnittlich ca 15 Jahren einen chronisch progredienten Verlauf (sekundär chronische MS). Seltener, bei ca 10-15 %, verläuft sie die Erkrankung von Beginn an progredient (primär chronische MS). Im vorliegenden geplanten Projekt sollen Patienten mit der häufigsten Subform, also schubförmigem Beginn, bereits in der Frühphase der Erkrankung im Hinblick auf Geschlechterunterschiede untersucht werden.

MS kann zu einer Vielzahl neurologischer Symptome führen (u.a. Lähmungen der Arme und Beine, Koordinationsstörungen, Spastik, sensorische Symptome). Hinzu kommen oft erhebliche neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Ermüdbarkeit (Fatigue) und kognitive Störungen. Die Patient*innen werden von der Diagnose oft in einer Lebensphase getroffen, in der wichtige Entscheidungen z.B. zu Beruf und Familie anstehen. Daher und auch durch ihren langen, chronischen Verlauf ist die MS mit erheblichen ökonomischen und psychosozialen Kosten verbunden. MS zeichnet sich durch eine sehr starke Heterogenität bei den klinischen Verläufen aus. Aktuell gibt es allerdings keine verlässlichen Prädiktoren des individuellen Krankheitsverlaufs, was eine zielgenaue Personalisierung des Behandlungskonzepts aus der Vielzahl möglicher Therapieoptionen stark erschwert. Eine Reihe epidemiologischer Befunde nahe, dass erhebliche Geschlechterunterschiede im Erkrankungsrisiko und evtl. auch in der Krankheitsaktivität und -progression bestehen könnten. Ein besseres Verständnis der der MS Progression zugrundeliegenden Mechanismen würde eine Therapieoptimierung und bessere Lebensplanung der Betroffenen ermöglichen. Daher könnten neue Erkenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Progression der MS einen großen Beitrag zu einer besseren Versorgung der Patientinnen und Patienten leisten. Genau an diesem Punkt setzte das GeSe-MS Projekt an.

Unterschiede zwischen Männern und Frauen in MS Inzidenz, Aktivität und Progression

Zu den auffälligsten epidemiologischen Beobachtungen bei der MS zählen Unterschiede im Erkrankungsrisiko zwischen Frauen und Männern. Wie viele andere Autoimmunerkrankungen [2] tritt MS deutlich häufiger bei Frauen auf, für die schubförmig-remittierende Hauptform der MS haben Frauen ein ca. 2-3x höheres Erkrankungsrisiko. Das Erkrankungsverhältnis Frauen/Männer für die schubförmige MS ist in den vergangenen 5 Jahrzehnten vor allem in den westlichen Industrieländern von 2:1 auf ca. 3:1 angestiegen. Welche Mechanismen hier eine Rolle gespielt haben könnten ist bislang allerdings unklar. Neben den deutlichen Unterschieden im MS Erkrankungsrisiko zwischen Männern und Frauen liegen auch erste Daten zu Geschlechterunterschieden im Hinblick auf entzündliche und neurodegenerative Prozesse im ZNS vor, die möglicherweise zu unterschiedlichen Verläufen der MS bei Männern und Frauen beitragen könnten. Diese Erkenntnisse beruhen aktuell v.a. auf tierexperimentellen Befunden, die deutliche Hinweise auf stärkere inflammatorische Aktivität, allerdings auch eine höhere Resilienz des weiblichen ZNS gegenüber autoimmunen Attacken nahelegen. In Einklang mit diesen mechanistischen Studien deuten große epidemiologische Untersuchungen auf eine höhere Schubrate bei MS Patientinnen im Vergleich zu Männern, allerdings ein schnelleres Fortschreiten irreversibler neurologischer Beeinträchtigung bei männlichen Patienten hin.

Einflüsse von biologischem Geschlecht vs. Gender - die soziokulturelle Dimension von Geschlecht.

Während das biologische Geschlecht zunehmend in Analysen oder bei biomedizinischen Untersuchungen als Faktor miteinbezogen wird, wird Gender u.a. wegen des Nichtvorhandenseins eines quantifizierbaren Konstrukts sehr selten berücksichtigt. In den vergangenen Jahren gab es allerdings vermehrt Anstrengungen, ein Konstrukt, mit dem man Gender, also die soziokulturellen Unterschiede zwischen Frauen und Männern, quantifizieren kann, zu entwickeln, also einen Gender score. Inwiefern ein Gender score

auch Unterschiede zwischen Frauen und Männern mit MS erklären kann, war bislang allerdings unbekannt.

Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Bei dem Projekt handelt es sich um eine „add-on“ Studie zur Untersuchung von biologischen und soziokulturellen Geschlechtsunterschieden („Sex“ und „Gender“) in einer bereits etablierten Kohortenstudie zum klinischen Verlauf der MS nach Erstmanifestation („clinically isolated syndrome“, CIS). Im Rahmen der Studie nutzten wir die innerhalb dieser Kohorte erhobenen soziokulturellen, medizinischen und radiologischen Daten um sie geschlechtsspezifisch auszuwerten und durch zusätzliche Datenerhebungen zu ergänzen, so dass wir eine breite Datenbasis zur Erforschung Geschlechteraspekte zur Verfügung hatten.

Überblick über die Berliner CIS Kohorte

Die prospektive Beobachtungsstudie CIS-Kohorte schloss Patientinnen und Patienten ein, die innerhalb von 6 Monaten nach der klinischen Erstmanifestation einer MS-Symptomatik (das sogenannte „clinically isolated syndrome“ CIS) aufgenommen und seither in regelmäßigen Abständen untersucht wurden.

Ausgewählte Analyse-Stichprobe

Für die geplanten Analysen wurden Betroffene zwischen 3 und 6 Monaten nach Auftreten der Symptome in die aufgenommen. Alle Patientinnen und Patienten hatten eine Diagnose eines klinisch isolierte Syndroms oder RR-MS nach den McDonald-Kriterien 2017. Die Analyse-Stichprobe bestand aus insgesamt 149 Patientinnen und Patienten (65,1 % Frauen). Hier hatten 52 Patientinnen und Patienten zu Beginn eine CIS Diagnose und 97 eine RR-MS Diagnose. Bei 85 Patientinnen und Patienten lagen Nachbeobachtung bis zu einem Verlauf von vier Jahren vollständig vor.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, eine vorliegende schriftliche Einverständniserklärung, keine aktuelle Schwangerschaft und ein Symptombeginn vor weniger als 12 Monaten (vorliegende Bestätigung durch Arztbrief). Ausschlusskriterien waren Augenerkrankungen, die die Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie (OCT) beeinträchtigen, eine Kontraindikation für die MRT Untersuchungen, unerwünschte Ereignisse bei einer früheren MRT-Untersuchung und Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Ein sekundär progredienter Verlauf führte ebenfalls zum Ausschluss.

Die Basisuntersuchung fand innerhalb von 12 Monaten nach Auftreten der Symptome statt. Sechs Monate danach wurde die erste interne Nachuntersuchung durchgeführt und danach wurden jährliche ambulante Nachuntersuchungen im NCRC durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden zu jeder Visite mittels relevanter klinischer Tests und Scores umfassend neurologisch untersucht. Für GeSe-MS konnten wir auf diesen reichhaltigen klinischen Datensatz vollumfänglich zugreifen.

Zielparameter

Schubrate: Zunächst analysierten wir die Zeit bis zum ersten MS-Schub innerhalb der Beobachtungsdauer von 4 Jahren. Ein Schub wurde definiert als das Auftreten neuer

Symptome, die mindestens 24 Stunden andauern, ohne dass gleichzeitig eine andere Krankheit (zB Infektion) oder Fieber vorliegt, und die mindestens 30 Tage nach einem früheren Schub auftritt. Schübe wurden von den Betroffenen bei jeder jährlichen Visite berichtet und durch die behandelnde Ärztin oder Arzt jeweils für das vorangegangene Jahr im Gespräch erhoben. Erfahrene Kliniker validierten und überprüften die Plausibilität der gemeldeten Schübe.

Beeinträchtigungsgrad: Die körperliche Beeinträchtigung wurde anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) ermittelt. Die EDSS ist eine neurologische Rating-Skala, die vom behandelnden Arzt oder Ärztin erhoben wird. Die stellt die häufigste verwendete Skala zur Quantifizierung von Behinderungen bei MS dar. Die EDSS eignet sich insbesondere zum Monitoring von Veränderungen im Grad der Behinderung im Zeitverlauf.

Symptomschwere: Neben Schubrate und Beeinträchtigungsgrad untersuchten wir ausserdem auch eine Reihe von MS-Symptomdimensionen. Hier konzentrierten wir uns auf die häufigsten und aus Betroffenenensicht relevantesten Domänen: Motorfunktion, Kognition, sowie Depression, Fatigue und Lebensqualität. Als Indikator für Motorfunktion dient hierbei der „Timed 25 Foot Walk Test (T25)“ für die Gehfähigkeit und der 9-Hole-Peg Test (9HPT) für die Handfunktion, die gut etablierte Tests in der MS Forschung und -behandlung mit nachgewiesener klinischer Relevanz darstellen. Kognitive Einschränkungen wurden mit einem hochsensitiven MS Screeningtest („Symbol Digit Modalities Test (SDMT)“ als auch einer umfassenderen neuropsychologischen Testbatterie (Brief Repeatable Battery BRB-N) von geschulten Assessoren quantifiziert. Depressive Symptome wurden unter Verwendung des Beck Depressions Inventory II), eines weit verbreiteten Fragebogens zur Selbstauskunft, erhoben. Der Grad der Müdigkeit wurde mit zwei verschiedenen Skalen bewertet: der Fatigue Severity Scale (FSS) und der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Darüber hinaus untersuchten wir die Lebensqualität, die mit der deutschen Version des Hamburger Fragebogens zur Lebensqualität bei Multipler Sklerose (HAQUAMS) und mit dem Kurzformular 36 (SF36) gemessen wurde.

Bildgebende Verfahren: Für das GeSe-MS Projekt wurden neben den genannten klinischen Daten auch bildgebende Verfahren zur Untersuchung auf mögliche Geschlechterunterschiede auf subklinischer Ebene eingesetzt. Hier nutzten wir T1-gewichtete strukturelle Hirnscans, die mittels voxel-basierter Morphometrie (VBM) auf regionale Veränderungen im Hirnvolumen analysiert werden. Für die VBM werden die T1-gewichteten MRT Daten mittels vorhandenen Analyse Pipelines (MATLAB Software, SPM8, VBM8 toolbox extension) verarbeitet.

Gender Score: Für die prospektive Analyse zum Einfluss von Gender benutzten wir den publizierten Fragebogen von Prof. Louise Pilote (McGill University). Um ihn zu etablieren, hatten die Autor*innen mit einem internationalen Konsortium Variablen aufgrund der Literatur ausgewählt, die mit den vier Dimensionen von Gender (Gender Rolle, Gender Identität, Gender in Beziehungen und in Institutionen) assoziiert sein sollten.

Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Zur Bearbeitung dieser Ziele und Fragestellungen wurde ein detaillierter Arbeitsplan mit verschiedenen Meilensteinen entwickelt. Die Pandemie beeinträchtigte von Frühjahr 2020 bis ca Frühjahr 2022 immer wieder die Rekrutierung. Obwohl dies durch große Anstrengungen des Teams soweit wie möglich aufgefangen wurde (zB in Teilen postalische Versendung von Fragebögen, telemedizinische Sprechstunden soweit möglich) ist die finale

Fallzahl (n=149) unter der Zielmarke von n=200, was zu einer reduzierten statistischen Power für die Fragestellungen geführt hat.

Eine methodische Anpassung war ausserdem nötig da in der Zwischenzeit neue Erkenntnisse zum Genderscore durch die Arbeitsgruppe von Prof. Louise Pilote (Kanada) und unserer Projektpartnerin Prof. Vera Regitz-Zagrosek entstanden. Aufgrund dieser Verfeinerungen des Genderscore konnte die retrospektive Erfassung des Genderscores nicht aus bereits erhobenen Routinedaten „rekonstruiert“ werden. Unsere Arbeitsgruppe erstellte daher einen retrospektiven Gender-Fragebogen, in dem die Befragten zu allen Dimensionen des Genderscores retrospektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befragt wurden. Das Projekt wurde zeitgerecht beendet.

Ergebnisse

Die Analysestichprobe umfasste n=149 Teilnehmende, darunter 52 (34,9%) männliche und 97 (65,1%) weibliche MS-Betroffene.

Schubrisiko: Neunundfünfzig Teilnehmende (39,6 %) erlitten mindestens einen MS-Schub während der Studiendauer. Die mittlere Zeit bis zum ersten Schub betrug 2,24 (SD=1,54) Jahre. Die Gesamtinzidenzrate für einen Schub lag bei 17,38 (95%CI=13,46-22,81), mit 18,37 (95%CI=13,13-25,02) bei Frauen und 16,39 (95%CI=9,86-25,59) bei Männern pro 100 Personenjahre. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte keine signifikanten Effekt von Sex in der Zeit bis zum Schub (Log-Rank-Test: p=0,74).

Wir schätzten ein Hazard Ratio (HR) für einen Schub in über die 4 Jahre der Beobachtung nach der Erstuntersuchung von 0,91 (95%CI=0,53-1,58) bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Betroffenen. Auch der Genderscore zeigte keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Schubrisiko.

Beeinträchtigungsprogression: Von siebenundsiebzig Betroffenen (49 Frauen [63,6 %], 28 Männer [36,4 %]) lagen EDSS-Score Verlaufsdaten bis zur 4-Jahres-Nachbeobachtung vor. Der mittlere EDSS-Wert bei der 4-Jahres-Nachbeobachtung betrug 1,5 (IQR=1,0-2,0) in der Gesamtkohorte mit 1,5 (IQR=1,0-2,0) für Frauen und 0,75 (IQR=1,5-2,5) für Männer. Der mittlere EDSS betrug 1,53 (SD=1,10) für alle Betroffenen und 1,44 (SD=0,82) für Frauen und 1,68 (SD=1,47) für Männer. Der Beta Koeffizient (β) für den EDSS bei der 4-Jahres-Nachbeobachtung betrug 0,17 (95%CI=-0,20-0,54), was darauf hindeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf Sex bei der EDSS-Progression bei MS gibt. Die Studie ergab auch, dass sich der EDSS-Wert bei 20,8 % (n=16) der Patienten nach 4 Jahren verschlechterte, wobei 22,4 % (n=11) der Frauen und 17,9 % (n=5) der Männer betroffen waren. Die Odds Ratio (OR) für eine EDSS-Verschlechterung lag bei Männern bei 0,75 (95%CI=0,21-2,35) im Vergleich zu Frauen. Auch der Genderscore zeigte keine signifikanten Zusammenhänge.

Symptomschwere: Ebenso beobachteten wir keine Unterschiede bzgl. Sex oder Gender 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), 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.

Bildgebende Verfahren: Die voxelbasierte Morphometrie zeigte geringere Hirn-Volumina in der Thalamusregion sowohl bei Frauen mit MS als auch bei Männern mit MS, jeweils im Vergleich zu den alters- und geschlechts-gematchten Kontrollpersonen. Darüber hinaus zeigten Männer mit MS signifikante Cluster von GM-Verlusten im Putamen, Precuneus und medialen frontalen Kortex, die stärker ausgeprägt waren als bei MS-Frauen. Dies spricht für eine weiterstreuende Schädigung der grauen Substanz im Rahmen der MS bei Männern als bei Frauen. Wir beobachteten außerdem eine signifikante Korrelation zwischen dem Thalamusvolumen und der 9HPT-Leistung bei Männern mit MS, aber nicht bei Frauen mit MS.

Gender Mainstreaming Aspekte

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.

Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

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.

Die frühen Auffälligkeiten im Bereich Feinmotorik / Handfunktion sowie die Befunde in der unterschiedlichen räumlichen Verteilung von mittels MRT visualisierbarer Hirnatrophie deuten allerdings ggf. auf beginnende pathobiologische Veränderungen in potentiell vulnerablen Hirnregionen hin.

Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Neben den wissenschaftlichen Veröffentlichungen (s. Punkt 11) gab es verschiedene Initiative zur Öffentlichkeitsarbeit. Zum Projekt gab es eine Anfrage zu einer MDR Dokumentation. Aufgrund der pandemischen Situation konnten die Dreharbeiten an der Charité leider nicht wie geplant im Dezember 2021 durchgeführt werden. Erfreulicherweise konnte dies im Jahr 2022 nachgeholt werden. Im Verlauf des Sommers fanden dazu eine Reihe von Vorbereitungsgesprächen statt. Die Dreharbeiten erfolgten schließlich im

September 2022 in der Studienambulanz des NeuroCure Clinical Research Centers der Charité sowie im November 2022 in den Forschungslaboren am Campus Benjamin Franklin. Die Dokumentation wurde im März 2023 ausgestrahlt und ist in der MDR Mediathek verfügbar.

Weiterhin beteiligte sich das Projektteam an einer Ausgabe des Betroffenen-Magazins „Neurovision“ zum Thema geschlechtersensible Neurologie.

Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Die Ergebnisse dieses Projektes haben bislang zu 2 wissenschaftlichen Manuskripten geführt, von denen das erste (Voskuhl et al., 2020) bereits veröffentlicht ist. Dieses Manuskript wurde mit einer open access Lizenz im Fachjournal „Biology of Sex Differences“ publiziert, so dass die Ergebnisse einem Fachpublikum sowie auch der Allgemeinheit frei zugänglich sind. Ein weiteres Manuskript ist fertiggestellt (Gottwald et al.) und befindet sich aktuell in der wissenschaftlichen Begutachtung bei einem Fachjournal (peer review). Basierend auf den Arbeiten in diesem Projekt ist es uns gelungen, gemeinsam mit Prof. Allan MacKenzie-Graham einen gemeinsamen Folgeantrag beim „Congressionally-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). Hier versprechen wir uns neue Erkenntnisse die Schlüsse auf pathobiologische Mechanismen von Geschlechterunterschieden im Kontext der MS zulassen.

Publikationsverzeichnis

Mit Finanzierung des BMG entstandene Publikationen

Voskuhl R, Patel K, Paul F, Gold SM, Scheel M, Kuchling J, Asseyer S, Chien C, Brandt AU, Meyer C, MacKenzie-Graham A (2020). Sex differences in gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Biol Sex Diff.* 11(1):49.

Gottwald NS, Asseyer S, Chien C, Brasanac J, Nauman T, Bellmann- Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Regitz-Zagrosek V, Gold SM, Sperber PS. Impact of Sex on Clinical Outcome in early Multiple Sclerosis. in Begutachtung