

# KKNMS FORSCHUNG 2009 – 2019

## 1 Klinische Studien und Register

### **NationMS- Kohortenstudie:**

Patientenstudie soll neue Krankheitsmerkmale identifizieren

Zentrales Projekt des KKNMS war seit Beginn der ersten Förderphase 2009 die Kohortenstudie, an der 1.000 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) bzw. früher Multipler Sklerose teilnehmen. Bei Einschluss in die Studie sind alle Probanden ohne Therapie, im Verlauf der Studie werden sie in drei Gruppen eingeteilt:

- ▶ stabiler Verlauf ohne Therapie
- ▶ mit Therapie unter Standardmedikation
- ▶ progressiver Krankheitsverlauf unter Standardmedikation

Die Patienten werden über mindestens zehn Jahre medizinisch begleitet und wissenschaftlich beobachtet. D.h. es werden klinische und paraklinische Daten erhoben, Biomaterial gesammelt und MRT-Bilder ausgewertet. Die Forscher hoffen, so unter anderem auf neue für MS charakteristische (epi-)genetische wie auch biologische Merkmale, sogenannte Biomarker, zu stoßen. Sie liefern wichtige Informationen u.a. darüber, wie sich eine Krankheit im Einzelfall wahrscheinlich entwickeln wird und wie Patienten auf Therapien ansprechen. Die Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen erlaubt es außerdem, Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen unbehandelten und behandelten Patienten zu beobachten.

### **Strikte Einhaltung ethischer Standards**

Sowohl die Rekrutierung der Studienteilnehmer als auch die spätere Aufbewahrung der Bioproben erfolgt nach strengen ethischen Regeln. Dazu wurden standardisierte Protokolle entwickelt und von den jeweiligen ärztlichen Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren genehmigt. Alle Bioproben sind in einer zentralen Datenbank anonymisiert erfasst.

**Bitte beachten Sie, dass wir gegenwärtig keine neuen Patienten in die Studie aufnehmen, da die Rekrutierung abgeschlossen ist.**

*Verantwortlicher Projektleiter dieser Studie ist Prof. Dr. Ralf Gold (Universität Bochum). Als Co-Koordinatorin steht ihm für den IT-Support Gisela Antony (CIO Marburg GmbH) zur Seite.*

### **NationNMO-Kohortenstudie:**

Neuromyelitis optica und MS vergleichen

Multiple Sklerose und Neuromyelitis optica (NMO)-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) haben ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild. Seit einiger Zeit gelten NMOSD als eigenständige Erkrankung und nicht mehr als seltene Variante der MS. Denn trotz all der Ähnlichkeit unterscheiden sich die beiden Erkrankungen in wichtigen Aspekten, vor allem in Prognose und Therapieansprechen. Ein Vergleich beider Krankheiten wird daher dringend benötigt, um Forschung und Patientenversorgung voranzubringen.

Das KKNMS etablierte in der dritten BMBF-Förderperiode eine NMOSD-Kohorte (NationNMO) mit 250 Patienten analog zur bereits bestehenden NationMS-Kohortenstudie. Dazu wurde die Kohorte der bereits seit 2008 aktiven Studiengruppe NEMOS mit 90 neu zu rekrutierenden Patienten unter dem Dach des KKNMS zusammengeführt und nach den etablierten Standards für Biobanking, Bildgebung und klinische Untersuchungen betrieben. Ziel war es, die Patienten aus beiden Kohorten vergleichen zu können, um neue Parameter für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs zu identifizieren und bestehende wie neue Diagnosekriterien für NMOSD zu validieren.

*Verantwortlicher Projektleiter dieser Studie ist Prof. Dr. Orhan Aktas (Universität Düsseldorf), unterstützt von den Co-PIs Prof. Dr. Tania Kümpfel (NEMOS Koordinatorin, Universität München), Prof. Dr. Ingo Kleiter (Universität Bochum), Prof. Dr. Corinna Trebst (Universität Hannover), Prof. Dr. Brigitte Wildemann (Universität Heidelberg), Prof. Dr. Andreas Ziegler (Universität Lübeck), Dr. Jan-Patrick Stellmann (Universität Hamburg) und Gisela Antony (Universität Marburg).*

### **Immuntherapieregister REGIMS:**

Immuntherapieregister für mehr Arzneimittelsicherheit in der MS-Therapie

**REGIMS Studie ist inzwischen abgeschlossen und das REGIMS Register wurde geschlossen.**

REGIMS war ein Immuntherapieregister, in dem Patienten nach Häufigkeit, Art, Charakteristika und Effekten auftretender Nebenwirkungen, die durch MS-Medikamente hervorgerufen wurden, dokumentiert wurden. Zusätzlich wurde diesen Patienten Blut abgenommen werden, um so Anhaltspunkte zu finden, warum sich bestimmte Nebenwirkungen überhaupt entwickelt haben. Außerdem war es das Ziel, anhand der Blutproben Biomarker zu ermitteln, mit deren Hilfe sich das Ansprechen auf eine Therapie bzw. ihre Nebenwirkungen vorhersagen lassen. Die Studie hat so einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der MS-Therapie geleistet.

Ziel war es, insgesamt über 3.000 Patienten von 60 teilnehmenden Zentren in die Studie einzuschließen. Zu Studienbeginn füllten sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient unabhängig voneinander einen Fragebogen zur Basiserhebung aus. In sechsmonatigen Abständen fanden Folgeuntersuchungen statt, bei denen weitere soziodemografische und krankheitsspezifische Daten sowie potenzielle Nebenwirkungen erfasst wurden. Da die Patienten selbst ebenfalls an der Dokumentation mitwirkten, konnten auch Faktoren wie Auswirkungen auf die Lebensqualität berücksichtigt werden.

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden pharmazeutische Hersteller und Behörden direkt in die Kommunikation eingebunden. Partner auf behördlicher Seite waren das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) sowie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

*Verantwortlicher Projektleiter dieser Studie war Prof. Dr. Klaus Berger (Universität Münster).*

## **2 Grundlagenforschung**

### **Biomarker, Nervenzellen und Gene**

Im Labor wird den Ursachen der MS auf den Grund gegangen. Die Bioproben und MRT-Bilder, die in der Kohortenstudie und durch weitere Rekrutierungen gesammelt werden, werden für die Grundlagenforschung verwendet, um Gene, Zellen und Gehirnstrukturen zu untersuchen. Die Forscher möchten dadurch u.a. Biomarker identifizieren, um Faktoren für die Entstehung und das Fortschreiten der Krankheit zu finden und in Zukunft vorhersagen zu können, welcher Patient auf welches Medikament anspricht.

Im Konsortium ‚Prognostic and Treatment markers‘ arbeiten Forscher daran, immunologische und bildgebende Merkmale als Marker für Prognose, Behandlungserfolg und Behandlungsrisiken zu definieren.

Im Konsortium ‚Determinants of MS phenotypes‘ sollen genetische Varianten identifiziert und validiert werden, die einen Einfluss auf einzelne MRT-Parameter und Liquoreigenschaften haben, die mit MS und NMO in Verbindung stehen.

Im Konsortium ‚Models‘ wird daran gearbeitet, neue MS-Krankheitsmodelle zu entwickeln, um die präklinischen Forschungsmöglichkeiten zu verbessern.

### **Suche nach Biomarkern:**

#### **Biomarker für verbesserte Krankheitsprognose und Therapie**

Trotz großer Fortschritte in der MS-Forschung und -Behandlung sind prognostische und prädiktive Marker für eine optimale und individuelle Behandlungsauswahl, eine umfassende Beurteilung des Therapieansprechens und der Therapierisiken noch weitgehend im Dunkeln. Besonders angesichts einer gestiegenen Anzahl verfügbarer Behandlungsoptionen sind individuellere Therapieentscheidungen und bessere Instrumente für Monitoring und Prognose aber unbedingt erforderlich.

Im Konsortium Prognostic and Treatment markers arbeiten Forscher daran, immunologische und bildgebende Merkmale als Marker für Prognose, Behandlungserfolg und Behandlungsrisiken zu definieren. Dafür nutzen die fünf Teilprojekte die im KKNMS Netzwerk gesammelten Bioproben und MRT-Bilddaten.

### **1. ImmuneMS**

Das Projekt ImmuneMS untersucht das Immunzellprofil von Patienten mit früher MS und vergleicht es mit gesunden Kontrollen sowie Patienten mit anderen neuroimmunologischen Erkrankungen. Die Forscher wollen so herausfinden, ob es MS-spezifische Veränderungen im Immunzellprofil gibt und ob diese mit etablierten Parametern der Krankheitsaktivität (z.B. Vorhandensein von Gadolinium anreichernden Läsionen, T2 Läsionslast, Schubrate und EDSS Progression) korrelieren. Zudem sollen mögliche Marker identifiziert werden, die zur Vorhersage für klinische Stabilität bzw. Krankheitsprogression dienen können. Die Forscher interessieren sich außerdem für mögliche Prädiktoren für ein gutes Therapieansprechen und deren Korrelation mit etablierten diagnostischen und therapeutischen Markern. Die Veränderungen des Immunzellprofils werden außerdem im zeitlichen Verlauf beobachtet: Sind sie gleichbleibend oder entwickeln sie sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität? Können Änderungen im Immunzellprofil identifiziert werden, die auf ein späteres Therapieversagen schließen lassen? Die Wissenschaftler werfen auch einen Blick auf die genetischen Faktoren, welche die Immunsignatur beeinflussen könnten.

*Das Projekt ImmuneMS wurde an der Universität Münster von den Wissenschaftlern Prof. Dr. Heinz Wiendl, PD Dr. Luisa Klotz und Dr. Catharina C. Groß durchgeführt.*

### **2. MSNetworks**

Bisher ist wenig über die Netzwerkarchitektur des Gehirns von MS-Patienten bekannt. Deren Muster könnten jedoch vielversprechende Marker für Krankheitsaktivität, Prognose und Therapieansprechen sein. Das MRT-Signatur-Projekt MSNetworks untersucht daher, wie Aspekte der MS in der Netzwerkarchitektur des Gehirns widergespiegelt werden. Ziel ist die Charakterisierung der Netzwerkstrukturen der weißen und grauen Substanz und die Identifikation von Surrogaten für den Krankheitsverlauf, die Prognose und das Ansprechen auf eine Behandlung der Multiplen Sklerose. Dafür werden Algorithmen aus MRT-Daten der KKNMS-Kohorte sowie lokaler Kohorten der Universität Mainz abgeleitet und validiert.

*MSNetworks wurde von Prof. Dr. Frauke Zipp, Prof. Dr. Sergiu Groppa und Dr. Felix Lüssi an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.*

### **3. BginMS**

Das Teilprojekt BginMS untersucht die Rolle und Relevanz von B Zellen und spezifischen Antikörpern als Marker für MS Phänotypen, Prognose und Therapieansprechen.

Das Forscherteam um Prof. Dr. Meinl (Universität München) hat zwei lösliche Rezeptoren identifiziert, sBCMA und sTACI, die von B-Zellrezeptoren im Liquor von MS-Patienten erhöht sind. Nun fokussieren sie sich darauf he-

rauszufinden, ob diese zwei neuen Biomarker als Prognosefaktoren und Indikatoren für das Therapieansprechen genutzt werden können.

Die Forscher verfolgen außerdem ein anderes Ergebnis weiter: Sie konnten feststellen, dass Autoantikörper gegen MOG, die vermutlich eine demyelinisierende Wirkung haben, nicht nur bei einigen Kindern mit MS und erwachsenen Patienten mit Optikusatritis und NMO-Spektrumerkrankungen vorkommen, sondern auch bei einem kleinen Anteil von Erwachsenen mit schubförmiger MS. Sie wollen nun die klinischen Merkmale der Patienten mit MOG-Antikörpern identifizieren und deren Therapieansprechen klinisch analysieren.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Edgar Meinl und Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld an der Universität München durchgeführt.*

#### **4. ProgramMS**

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zur schnellen und nahezu vollständigen Entfernung von T- und B-Lymphozyten aus dem Blut führt. Im Anschluss an die Behandlung bilden sich diese ausgehend von Vorläuferzellen wieder neu. Während dieser Neubildung verschiebt sich das Gleichgewicht im Immunsystem hin zu entzündungshemmenden Zellen und Faktoren, so dass das Immunsystem „reprogrammiert“ wird. In den Zulassungsstudien wies Alemtuzumab eine hohe Effektivität in der Behandlung der schubförmigen MS auf. Die Effekte der Behandlung dauern über mehrere Jahre hinweg an, was angesichts wesentlicher Nebenwirkungen große Anforderungen an Patienten und Ärzte stellt. Die Immunmechanismen, die den Wirkungen und Nebenwirkungen von Alemtuzumab zugrunde liegen sind allerdings noch weitestgehend unbekannt. Das Projekt ProgramMS beabsichtigt daher, diese Mechanismen weiter aufzuklären, um Strategien und Signaturen zu identifizieren, die zur Vorhersage der Effektivität und des Risikos der Alemtuzumabtherapie dienen und letztendlich zu einer Verbesserung der Wirkung und Sicherheit des Medikaments führen können.

*ProgramMS wurde als Kooperationsprojekt zwischen den Universitäten Münster und Heidelberg aufgesetzt. Es wurde von Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Prof. Dr. Heinz Wiendl, Dr. Tobias Ruck und Prof. Dr. Brigitte Wildemann durchgeführt.*

#### **5. ReboundMS**

Bei Umstellung der Behandlung von Natalizumab oder Fingolimod auf ein anderes MS-Therapeutikum kann es während der Auswaschphase zum Wiederauftreten klinisch und radiologisch messbarer Krankheitsaktivität kommen. Die Ursachen für diesen sogenannten „Rebound“ sind unbekannt – insbesondere fehlen geeignete Biomarker, die frühzeitig die Erkennung gefährdeter Patienten ermöglichen. Das Projekt ReboundMS will daher die T und B Zell Stabilität und Immunreaktivität kurz vor Beendigung der MS-Immuntherapie als auch während der Auswaschphase und kurz nach Beginn mit dem neuen Medikament untersuchen.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Brigitte Wildemann (Universität Heidelberg), mit Unterstützung von PD Dr. Jürgen Haas (Universität Heidelberg), Prof. Dr. Hayrettin TUMANI (Universität Ulm), Prof. Dr. Frauke Zipp, Prof. Dr. Heinz Wiendl und Prof. Dr. Dr. Sven Meuth (beide Universität Münster) durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgte multizentrisch in Heidelberg, Münster, Ulm und Mainz.*

*Das Konsortium Prognostic and Treatment markers wurde von Prof. Dr. Heinz Wiendl (Universität Münster), zusammen mit Prof. Dr. Frauke Zipp (Universität Mainz) und Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld (Universität München) geleitet.*

#### **Erforschung genetischer Zusammenhänge:**

##### **Genetische Varianten beeinflussen MS-Parameter**

Es wurden bereits über 150 genetische Varianten, die das Risiko für eine MS-Erkrankung steigern, identifiziert. Obwohl eine Variante alleine das Erkrankungsrisiko nur sehr wenig beeinflusst, könnte sie trotzdem einen größeren Einfluss auf das periphere Immunsystem und das zentrale Nervensystem und damit auf einzelne Krankheitsaspekte haben. Im Konsortium Determinants of MS phenotypes sollten genetische Varianten erkannt und bestätigt werden, die einen Einfluss auf einzelne, für die MS und NMO spezifische MRT-Parameter und Liquoreigenschaften haben.

## 1. Gene-MRI

Während es zu den genetischen Einflüssen auf die Ursache der MS bereits einige Hinweise gibt, sind die Effekte auf den Krankheitsverlauf bisher wenig erforscht. Deren Kenntnis könnte aber eine frühe Risikostratifizierung für die Therapieplanung ermöglichen. Daher sollen im Projekt Gene-MRI Patienten mittels Kernspintomografie charakterisiert und beobachtet werden, um auf dieser Grundlage die genetischen Einflüsse auf den Verlauf zu identifizieren.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Mark Mühlau (Technische Universität München) in Kooperation mit Prof. Dr. Bertram Müller-Myhsok (Max-Planck-Institut für Psychiatrie) und Prof. Dr. Carsten Lukas (Universität Bochum) durchgeführt.*

## 2. Gene-CSF

Die Wissenschaftler des Projekts Gene-CSF wollen die genetischen Varianten identifizieren und replizieren, die MS-relevante Liquorparameter, insbesondere die IgG-Konzentration, beeinflussen. Dazu soll eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) mit weiteren Liquorparametern (Verteilung von Immunzellen, Markern für verschiedene Komponenten der Entzündungsantwort im ZNS sowie Neurodegenerationsmarkern) durchgeführt werden. Genetische Varianten, die mit einem Liquorphänotyp assoziiert sind, sollen weiter charakterisiert werden, um zu verstehen, wie sie den Liquormarker beeinflussen. Außerdem sollen diese im Hinblick auf ihre Bedeutung für klinische und paraklinische Krankheitsaktivität in der nationalen MS-Kohorte untersucht werden.

*Das Projekt wurde als Kooperation zwischen der TU München (Prof. Dr. Bernhard Hemmer, Dr. Dorothea Buck, Dr. Markus Kowarik) und dem Max Planck Institut für Psychiatrie (Prof. Dr. Bertram Müller-Myhsok) durchgeführt.*

*Das Konsortium Determinants of MS phenotypes wurde von Prof. Dr. Bernhard Hemmer (Technische Universität München) geleitet.*

## Modelle zur MS-Pathogenese:

### Forschungsmodelle für Multiple Sklerose und Neuromyelitis optica

Um unser Verständnis und letztlich die Behandlung von neuroinflammatorischen Krankheiten wie Multiple Sklerose (MS) und Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) voranzubringen, müssen zunächst charakteristische Veränderungen beim Menschen identifiziert werden. Sodann kann untersucht werden, wie diese Veränderungen in bestimmten Teilen des Immun- und Nervensystems zum entzündlichen Krankheitsprozess beitragen. Eine solche Analyse der genetischen oder phänotypischen Veränderungen erfordert präklinische Testsysteme, das heißt Modelle der Krankheit, mit denen die Situation im menschlichen Körper nachgestellt und untersucht werden kann. Übliche Modelle, wie die EAE, eine der MS ähnlichen Krankheit, die im Tiermodell ausgelöst werden kann, sind in erster Linie darauf ausgerichtet, die Rolle von bestimmten Immunzellen, den CD4+ T Zellen, im Krankheitsprozess nachzubilden und zu messen. Ähnlich weit entwickelte Modelle und Messmethoden für andere Arten von Zellen oder andere neuroinflammatorische Prozesse gibt es jedoch momentan nicht. Im Konsortium Modeling sollte diese Lücke gefüllt werden, indem weitere und verbesserte präklinische Testsysteme entwickelt werden.

## 1. CD4-MS&NMO

Neuromyelitis optica (NMO) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Bisherige Ergebnisse deuten darauf hin, dass T-Zellen an der Entstehung von NMO beteiligt sein könnten, aber ihre genaue Rolle ist derzeit nicht geklärt. Das Teilprojekt verfolgt das Ziel, CD4+ T-Zellen in MS- und NMO-Modellen in der Ratte zu beobachten und zu charakterisieren. Die entscheidende Frage ist, wie die gegen das zentrale Nervensystem gerichteten autoreaktiven T Zellen die Reaktion gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) modulieren, die an der Auslösung der Krankheit beim Menschen beteiligt ist.

*Das Projekt wurde am Institut für Neuroimmunologie der Universitätsmedizin Göttingen von Prof. Dr. Alexander Flügel und Dr. Dmitri Lodygin durchgeführt.*

## **2. T-B in NMO**

Neuromyelitis optica (NMO) ist die einzige Autoimmunkrankheit des zentralen Nervensystems, deren Zielantigen bekannt ist – die Immunantwort richtet sich gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4). Während vermutet wird, dass diese Immunantwort an der Entstehung der NMO beteiligt ist, ist wenig über die Rolle von T-Zellen für die Aktivierung der AQP4-Antikörper bekannt. In diesem Projekt sollen Werkzeuge und Modelle etabliert werden, mit denen die Bildung von Aquaporin-4 spezifischen T Zellen im peripheren Immunsystem und ihre Interaktion mit B Zellen während der antigenspezifischen Sensibilisierung untersucht werden können.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Thomas Korn (TU München) durchgeführt.*

## **3. CD8Model**

Die Forscher des Teilprojekts CD8Model gehen der Hypothese nach, dass CD8+ T-Zellen wesentlich an der Entstehung der MS beteiligt sind und deren Erkrankungsbilder bestimmen. Sie vermuten, dass dies in Mausmodellen mit genetisch verändertem T Zellrezeptor (TZR) nachgeahmt werden kann. Ziel des Projekts ist eine umfassende Charakterisierung der autoreaktiven ZNS-spezifischen CD8+ T-Zellantwort in Mäusen und das Hervorbringen neuer CD8+ TZR-transgener Mausmodelle der MS. Diese sollen zum Verständnis der Phänotypen und Funktionen der Liquor- und ZNS-infiltrierenden Zellen beitragen.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Manuel A. Friese vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.*

## **4. MonoMac**

Mehrere hochspezialisierte Typen von Zellen des Knochenmarks besiedeln das zentrale Nervensystem (ZNS). Während viele dieser myeloischen Zellen einander sehr ähnlich sind, haben sie doch große Unterschiede in ihrer Funktion bei autoimmunen Entzündungen des ZNS, deren Relevanz noch völlig unklar ist. Aus diesem Grund zielt das Projekt darauf ab, neue Techniken der Hochdurchsatzsequenzierung und der Zellmarkierung zu nutzen, um myeloische Zellen während der EAE im Mausmodell und der MS beim Menschen neu zu charakterisieren und deren Rolle bei der Entstehung der Neuroinflammation zu klären.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Marco Prinz am Institut für Neuropathologie der Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt.*

## **5. PhenoModel**

In diesem Projekt sollen verbesserte präklinische Bewertungsstrategien für die wesentlichen Parameter, die den Phänotyp einer neuroinflammatorischen Erkrankung bestimmen, entwickelt werden: die Schwere der Krankheitssymptome, die Lokalisation der Krankheitsaktivität und das Muster der neuroglialen Schädigung. Insbesondere werden dafür differenzierte verhaltensphysiologische Untersuchungsmethoden genutzt, um das Ausmaß der neurologischen Ausfälle besser zu bestimmen. Außerdem werden neue Ansätze zur Messung der Pathologie der grauen Substanz entwickelt und zelluläre und molekulare Mikroskopieverfahren genutzt, um die Schädigung von Nerven- und Gliazellen im intakten Gewebe zu verfolgen. Diese Ansätze sollen dazu verwendet werden, die Beteiligung neuer krankheitsmodulierender Gene und Signalwege, die in der MS Kohortenstudie identifiziert werden, zu untersuchen.

*Das Projekt wurde von Prof. Dr. Martin Kerschensteiner (Universität München) und PD Dr. Gurumoorthy Krishnamoorthy (Max-Planck-Institut für Biochemie) durchgeführt.*

*Das Konsortium Modeling wurde von Prof. Dr. Martin Kerschensteiner (Universität München) und Prof. Dr. Alexander Flügel (Universität Göttingen) geleitet.*

## 3 Infrastruktur

### Infrastruktur:

#### Unabdingbare Basis für die Forschungsarbeit

Erfolgreiche Forschung braucht eine funktionierende Infrastruktur. Das gilt auch für das KKNMS. Mit Beginn der Förderung durch das BMBF 2009 wurde daher eine IT-Infrastruktur etabliert, die die zentrale Verwaltung der gesammelten Daten und Proben in einer medizinischen Studiendatenbank und einer Datenbank für Bioproben und MRT-Bilder erlaubt. Es wurden außerdem zentrale Biobanken für zelluläres und nicht-zelluläres Biomaterial sowie für ZNS-Gewebeproben eingerichtet.

Zur Infrastruktur gehört darüber hinaus die MRT-Qualitätskontrolle und die biostatistische Unterstützung und Datenanalyse, die allen Projekten zur Verfügung steht. Auch die Geschäftsstelle des KKNMS ist Teil der Infrastruktur – sie unterstützt die Projektpartner bei allen administrativen und operativen Aufgaben des Netzes.

### Biobanking:

#### Gemeinsame Richtlinien für den Umgang mit Biomaterial

Ein professionelles Biobanking ist die Voraussetzung für erfolgreiche Biomarker-Forschung. Innerhalb des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) steht Biobanking für eine umfangreiche Sammlung von

- ▶ zellulärem und nicht-zellulärem Biomaterial sowie
- ▶ ZNS Gewebeproben.

Physisch sind die Proben an den Standorten München (nicht-zellulär), Münster (zellulär) und Göttingen (ZNS Gewebe) gelagert. Verwaltet wird das Biomaterial jedoch zentral durch eine Datenbank. Über den Fachausschuss Daten-, Biomaterialverwertung, Ethik und Datenschutz (FaBIO) haben Wissenschaftler, die Bioproben des KKNMS nutzen wollen, die Möglichkeit, Projektanträge einzureichen. Dank des professionellen Biobankings ist es dem KKNMS bereits gelungen, sich mit internationalen Forschungskonsortien zu vernetzen (z.B. International MS Genetic Consortium, EU Konsortien BEST-MS, NABIMS).

Folgende Studien nutzten die Infrastruktur der Biobank:

- ▶ MS-Kohorte
- ▶ NMO-Kohorte
- ▶ REGIMS
- ▶ MS Brain Bank
- ▶ PPMS-Studie

Darüber hinaus wurden innerhalb des Projekts Richtlinien für das Sammeln, Lagern und Auswerten der Bioproben definiert. Außerdem entwickelte das Projektteam Kriterien für das Qualitätsmanagement und arbeitet Datenschutzbestimmungen aus.

*Verantwortlicher Projektleiter ist Prof. Dr. Bernhard Hemmer (TU München). Ihm stehen Prof. Dr. Wolfgang Brück (Universität Göttingen) und Prof. Dr. Heinz Wiendl (Universität Münster) als Co-Koordinatoren zur Seite.*

## **IT-Plattform:**

### Datensicherheit durch gemeinsame IT-Infrastruktur

Eine gemeinsame IT-Infrastruktur macht vernetzte Forschung innerhalb des Netzes überhaupt erst möglich. Das KKNMS hat dazu eine medizinische Studiendatenbank und eine Datenbank für Bioproben und MRT-Bilder aufgebaut. In der Studiendatenbank sind inzwischen elf Teilprojekte mit ihren medizinischen Daten integriert. Hier erfolgt auch die Dokumentation aller Materialentnahmen aus den Biobanken mit Angaben zu Qualitätsparametern. Alle Projekte folgen konsequent dem einheitlichen Data Dictionary des KKNMS, so sind übergreifende Datenauswertungen leicht möglich. In einer zentralen Patientenliste werden alle identifizierenden Patientendaten festgehalten – sie erlaubt es, Patienten auch bei Namens- oder Wohnortwechseln wiederzuerkennen. Das Projektteam hat zudem ein umfassendes Datenschutz- und Datensicherheitskonzept entwickelt, das die Verknüpfung von medizinischen und biomaterial- bzw. bildbezogenen Daten ermöglicht.

*Leiterin des Projekts ist Gisela Antony (Universität Marburg). Karoline Buckow (Universität Göttingen) hat die Co-Koordination übernommen.*

## **Statistik:**

### Biostatistische Unterstützung und Datenanalyse

Zentrale Projekte des KKNMS, wie die Kohorten und die Biobanken, benötigen biostatistische Unterstützung für die Planung, Durchführung und Auswertung der Studien. Für Hochdurchsatztechnologien wie MRT-Studien, Genotypisierung, Genexpression oder andere Omics Ansätze spielen Design, Datenvorverarbeitung und Datenanalyse ebenfalls eine wichtige Rolle. Außerdem sind für Biomarkerstudien u.a. das Studiendesign und die Auswahl des Prüfverfahrens wichtig. Dieses Projekt bietet die biostatistische Unterstützung und Datenanalyse für die Kohortenstudien, die Genomik-Projekte sowie für die Biomarker-Studien.

*Leiter des Projekts ist Prof. Dr. Andreas Ziegler (Universität Lübeck), unterstützt von Co-Koordinator Prof. Dr. Bertram Müller-Myhsok (Max-Planck-Institut für Psychiatrie München).*

## **Bildgebung:**

### Qualitätskontrolle in der Bildgebung

Die Magnetresonanztomografie ist für die Erforschung der MS wichtig, denn sie erlaubt Rückschlüsse auf die Entwicklung der Krankheit im Verlauf der Zeit. Eine gleichbleibend hohe Qualität ist dabei essentiell – denn sie garantiert die Vergleichbarkeit der Bilder und objektiv durchführbare Studien. Das Projekt MuSIQC – Multiple Sclerosis Imaging Quality Control – führt regelmäßige Qualitätskontrollen der MRT-Daten für das KKNMS Netzwerk durch. Die longitudinal gewonnenen MS-Datensätze von jedem Zentrum werden regelmäßig auf Vollständigkeit, Einhaltung des Protokolls und Artefakte überprüft. In der dritten Förderperiode wurde die Qualitätskontrolle für die neue NMO-Kohorte um Richtlinien für standardisierte MRT-Aufnahmen des Rückenmarks erweitert.

MuSIQC kontrolliert aber nicht nur Bilddaten und unterstützt die weitere Standardisierung innerhalb des Gesamtnetzes, sondern ist auch Bestandteil weiterer KKNMS-Forschungsprojekte: So arbeiten die Wissenschaftler eng mit den MRT-Projekten Gene-MRI und MSNetworks zusammen, um die erforderlichen qualitativen und quantitative MRT-Analysen zu ermöglichen.

*Leiter des Projekts und zentraler Ansprechpartner für radiologische Aspekte im Netzwerk ist Prof. Dr. Carsten Lukas (Universität Bochum).*

