

Aktuelles aus der NationMS Kohorte

Autoren: Dr. rer. nat. Barbara Gisevius, Bochum, und PD Dr. med. Anke Salmen, Bochum

Im Jahr 2010 gegründet, umfasst die Nationale Multiple Sklerose (NationMS) Kohorte des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) mittlerweile ca. 5.500 Visiten von 1.374 Patient*innen aus 22 teilnehmenden Zentren. Damit stellt die NationMS Kohorte eine der größten MS-spezifischen Kohortenstudien in Deutschland dar und trägt somit maßgeblich zum Verständnis und der Entwicklung der MS-Forschung in Deutschland bei.

Patient*innen der NationMS Kohorte

Mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren zu Krankheitsbeginn sind 69% der Teilnehmenden weiblich und 31% männlich (Geschlechterverhältnis von 2,2:1)¹.

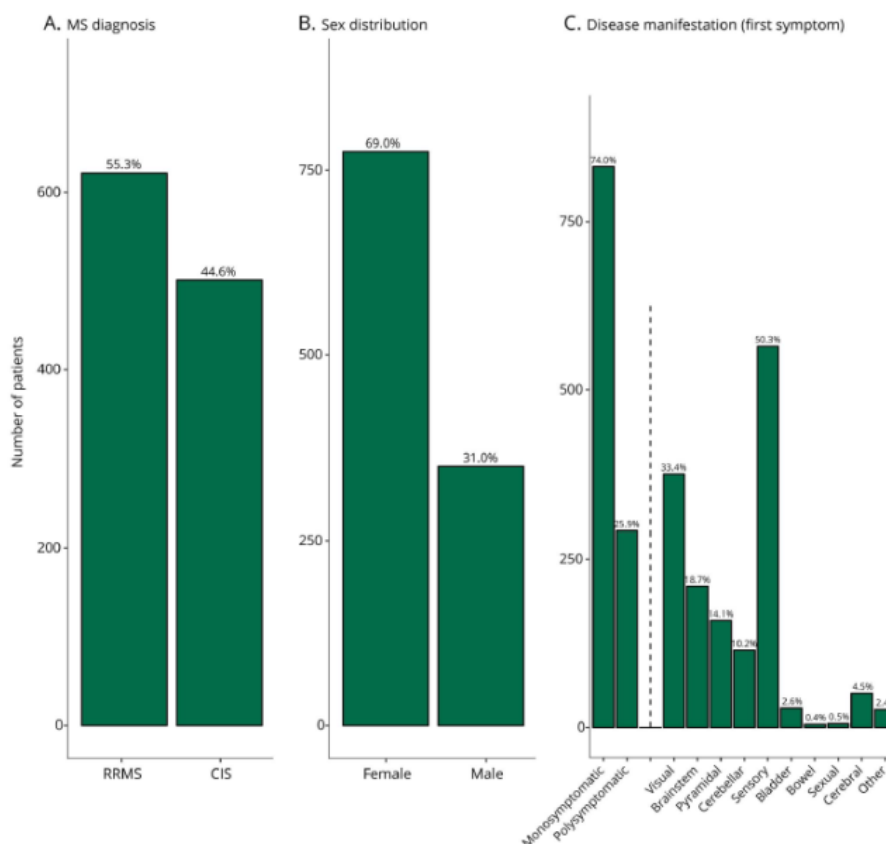


Abbildung 1: Charakteristika der NationMS Kohorte. Bei Einschluß wurden 55% mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und 45% mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS, gemäß McDonald 2005 Kriterien) diagnostiziert, dabei lag ein Geschlechterverhältnis von 69% Frauen und 31% Männern vor.¹

Umweltrisikofaktoren der MS

Eine vorangegangene Infektion mit dem Epstein Barr Virus (EBV) ist ein wichtiger Aspekt der Ursachenforschung der MS. Auch in der NationMS Kohorte waren alle Patient*innen bei Einschluss EBV-seropositiv².

Umweltfaktoren wie das Rauchen, Sonneneinstrahlung und der Vitamin-D-Spiegel, sowie Übergewicht können einen negativen Einfluss auf den Verlauf der MS-Erkrankung haben:

- **Rauchen** ist mit einer Reduktion der grauen Hirnmasse im MRT assoziiert (*lower gray matter fraction* $\beta=-0,296$; 95%-CI [-0,515; -0,078]; $p=0,008$), *lower brain parenchymal fraction* $\beta=-0,289$, [-0,537; -0,041]; $p=0,022$)³.
- Eine vergleichende Untersuchung der NationMS und der Bionat Kohorte bestätigte, dass niedrige **Vitamin-D-Spiegel** mit einer schnelleren Zunahme des MS-Schweregrads (*multiple sclerosis severity score*, MSSS) assoziiert sind. Durch Auswertung von Satelliten-Daten wurde ein Zusammenhang mit den Breitengraden deutlich⁴.

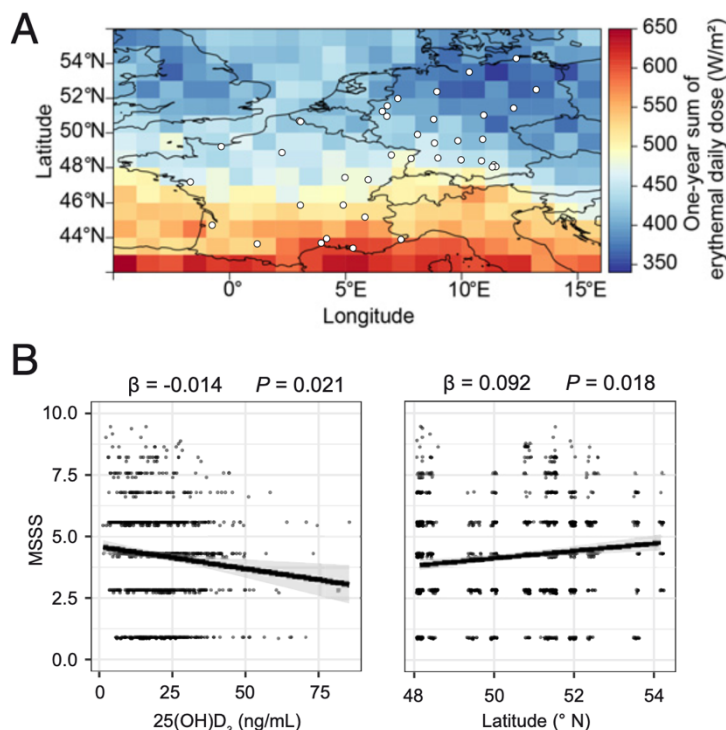


Abbildung 2: Einfluss der Sonnenlichteinstrahlung auf den Krankheitsverlauf. (A) Verteilung der Sonnenlichteinstrahlung im Jahr 2015 in Deutschland und Frankreich. (B) *Multiple sclerosis severity score* (MSSS) im Verhältnis zu 25(OH)D₃ Level und Breitengrad.⁴

- **Übergewicht** zu Krankheitsbeginn wirkt sich negativ auf den Krankheitsverlauf der MS aus: Das Risiko des Erreichens eines *expanded disability status scale* (EDSS) von 3.0 oder mehr innerhalb von 6 Jahren ist signifikant erhöht bei einem *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m², nach Korrektur für Geschlecht, Alter und Rauchen (HR 1,87; 95% CI: 1,3–2,6; *log-rank test* $p < 0,001$)⁵.

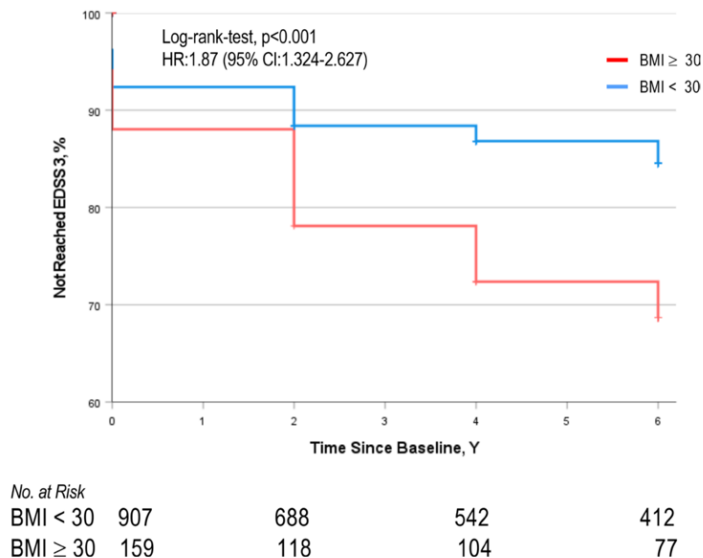


Abbildung 3: Analyse der Krankheitsprogression in Abhängigkeit vom *body mass index* (BMI). Das Erreichen eines *expanded disability status scale* (EDSS) von 6 ist bei Personen mit einem BMI ≥ 30 signifikant höher als im Vergleich zu Personen mit einem BMI ≤ 30 .⁵

Prognostische Marker

Biomarker oder klinische Parameter, welche die Prognose des Krankheitsverlaufs ermöglichen oder Therapieentscheidungen erleichtern, stehen im Mittelpunkt der MS-Forschung.

Liquor Analysen:

Innerhalb der NationMS Kohorte wurde gezeigt, dass die intrathekale Immunglobulin G (IgG) Synthese mit einem höheren Risiko einer EDSS-Verschlechterung innerhalb von 4 Jahren assoziiert ist (*odds ratio*: 2,02; 95% CI: 1,15–3,58; $p = 0,01$)⁶.

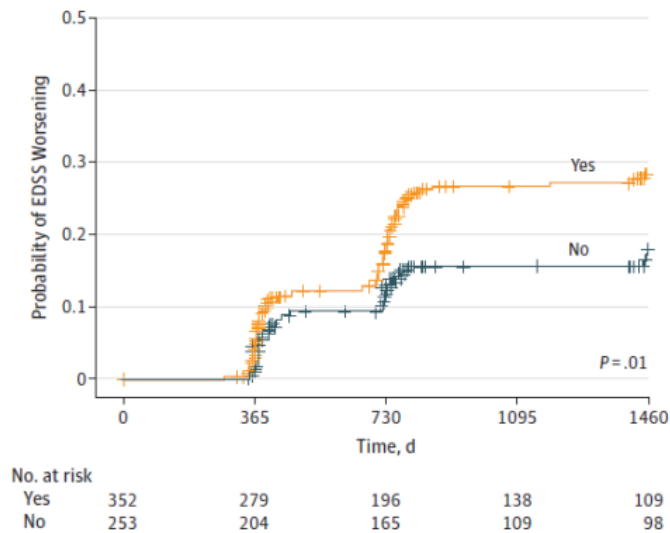


Abbildung 4: Analyse der intrathekalen Immunglobulin G (IgG) Synthese in Abhängigkeit der Krankheitsprogression. Die intrathekale IgG Synthese ist assoziiert mit der Zunahme des EDSS.⁶

MRT-Parameter:

In einer Analyse von 106 Betroffenen im Vergleich zu 49 gesunden Kontrollen konnte anhand der fraktionalen Anisotropie (FA) und Diffusionsfähigkeit innerhalb eines 2-Jahresverlaufs gezeigt werden, dass mikrostrukturelle Veränderungen der Faserläufe in der weißen Substanz bei früher MS potentielle Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf darstellen⁷.

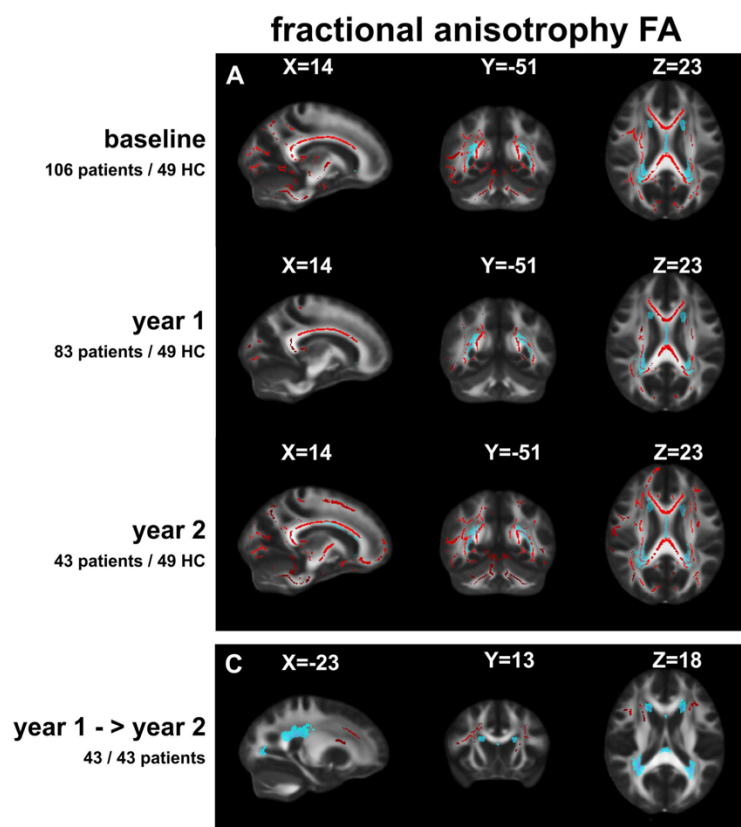


Abbildung 5: Mikrostrukturelle Analyse der weißen Substanz anhand von *tract-based spatial statistics* (TBSS) belegen Unterschiede der fraktionierten Anisotropie (FA) und radiale Diffusionsfähigkeit (RD) zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollen.⁷

Blut-basierte Biomarker:

Analysen der *Neurofilament light chain* im Serum (sNfL) zeigen einen Zusammenhang zwischen den sNfL-Werten bei Patient*innen und der Anzahl an Läsionen im MRT⁸.

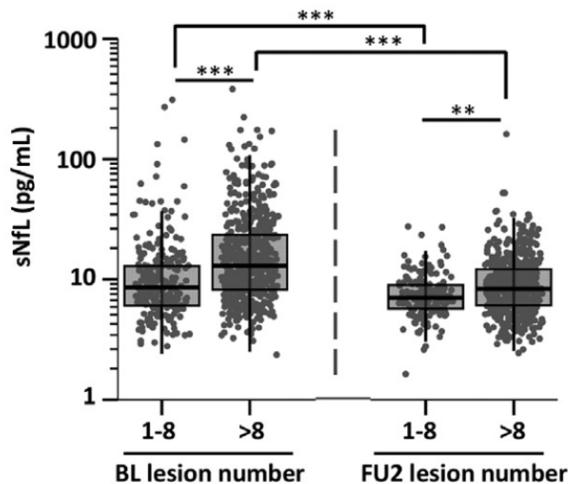


Abbildung 6: Serum Neurofilament *light-chain* (sNfL) Analysen der NationMS Kohorte. SNfL-Level sind erhöht bei Patient*innen mit einer höheren Läsionslast >8 zu Beginn und nach 2 Jahren.⁸

Zusammenarbeit mit der DMSG

Die komplementäre NationMS und das DMSG-Register stellen wichtige Säulen der MS-Forschung in Deutschland dar und können sich in wesentlichen Aspekten ergänzen. In einem gemeinsamen Projekt erfolgen derzeit Analysen zum MS-Verlauf und der Immuntherapie aus beiden Datenquellen. Es zeigen sich Unterschiede in der Behinderungsschwere zwischen den Kohorten, die wir derzeit weiter aufschlüsseln.

Wir sagen DANKE!

Nach über 10 Jahren stehen uns mittlerweile zahlreiche longitudinale Datensätze zur Verfügung, welche für die Analysen zum Krankheitsverlauf und das Verständnis der MS in Deutschland maßgeblich beigetragen haben. In diesem Jahr haben wir den Beobachtungszeitraum der Kohorte um weitere 6 Jahre verlängert und blicken zuversichtlich auf den weiteren Fortschritt der NationMS Kohorte. Dies wäre ohne die Hilfe der teilnehmenden Zentren und aller beteiligten Betroffenen und Mitarbeitenden dort nicht möglich. Hiermit bedanken wir uns herzlich bei Ihnen allen, insbesondere dem hochmotivierten Studienpersonal und unseren Patient*innen für Ihr Engagement!

Referenzen

1. von Bismarck O. *et al.*, *Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Mar 1;5(3):e446. doi: 10.1212/NXI.0000000000000446. PMID: 29511705; PMCID: PMC5833336.
2. Abrahamyan S. *et al.*, *Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jul;91(7):681-686. doi: 10.1136/jnnp-2020-322941. Epub 2020 May 5. PMID: 32371533; PMCID: PMC7361012.
3. Graetz C. *et al.*, *Association of smoking but not HLA-DRB1*15:01, APOE or body mass index with brain atrophy in early multiple sclerosis*. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):661-668. doi: 10.1177/1352458518763541. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532745.
4. Ostkamp P. *et al.*, *Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 5;118(1):e2018457118. doi: 10.1073/pnas.2018457118. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jul 20;118(29): PMID: 33376202; PMCID: PMC7817192.
5. Lutfullin I. *et al.*, *Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Jan;94(1):57-61. doi: 10.1136/jnnp-2022-329685. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36319190; PMCID: PMC9763191.
6. Gasperi C. *et al.*, *Association of Intrathecal Immunoglobulin G Synthesis With Disability Worsening in Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*. 2019 Jul 1;76(7):841-849. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0905. PMID: 31034002; PMCID: PMC6583696.
7. Schneider R. *et al.*, *Temporal Dynamics of Diffusion Metrics in Early Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndrome: A 2-Year Follow-Up Tract-Based Spatial Statistics Study*. *Front Neurol*. 2019 Nov 5;10:1165. doi: 10.3389/fneur.2019.01165. PMID: 31749760; PMCID: PMC6848258.
8. Bittner S. *et al.*, *Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study*. *EBioMedicine*. 2020 Jun;56:102807. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102807. Epub 2020 May 24. PMID: 32460167; PMCID: PMC7251380.