



## Kognition bei MS

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner

Professorin für Kognitive Neurologie und Neuropsychologie, Leitung Universitäre Neuropsychologie, Klinik für Neurologie, Inselspital Bern, Schweiz

1



## Interessenskonflikte

- Honorierung für Vorträge, aktive Teilnahme an Advisory Boards und Beratertätigkeiten: Adamas Pharma, Almirall, Bayer Pharma, Biogen, BMS, Celgene, Genzyme, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Teva
- Forschungsunterstützung: DMSG, Celgene, Novartis, Teva, Roche

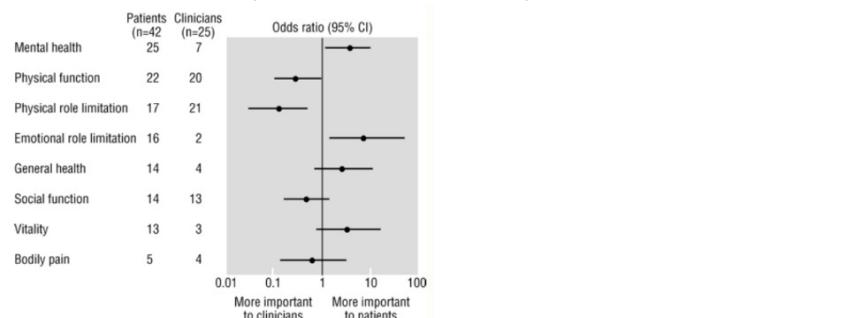
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

2

INSELGRUPPE

## Stellenwert mentaler Störungen: Patienten- vs. Arztsicht

- Signifikante Diskrepanz zwischen MS Patienten und behandelnden Ärzten hinsichtlich der Einschätzung des Einflusses auf die Lebensqualität
- Physische Beeinträchtigung wird von Ärzten am stärksten gewichtet
- Für Patienten ist die mentale Gesundheit, Vitalität und allgemein der Gesundheitszustand am Wesentlichsten (Rothwell et al., 1997)



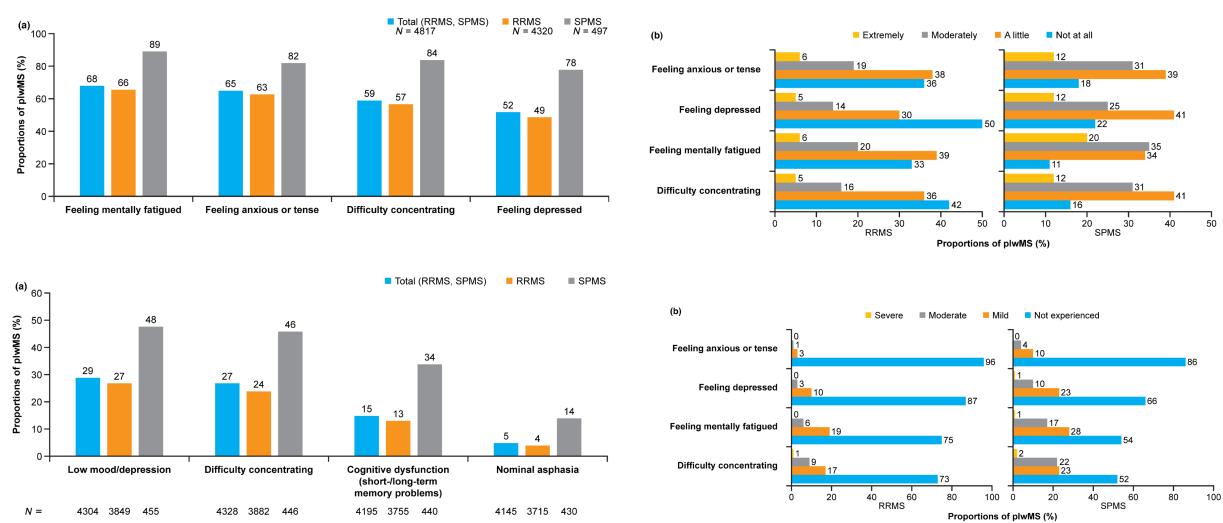
Insel Gruppe – IK Penner

3

3

INSELGRUPPE

## Seitdem hat sich leider nicht viel geändert...



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

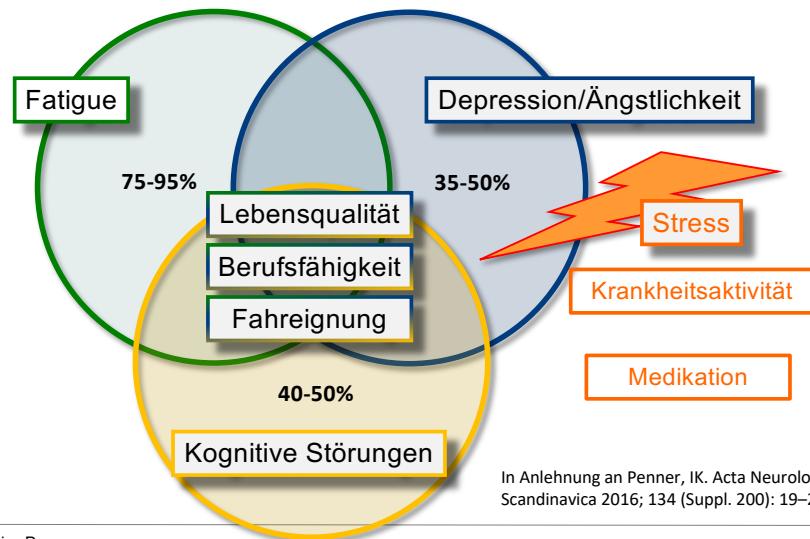
(Penner et al. 2024)

4

2

INSELGRUPPE

## Kognitive und neuropsychiatrische Symptome der MS: Wenig beachtet im Rahmen der Krankheitsprogression

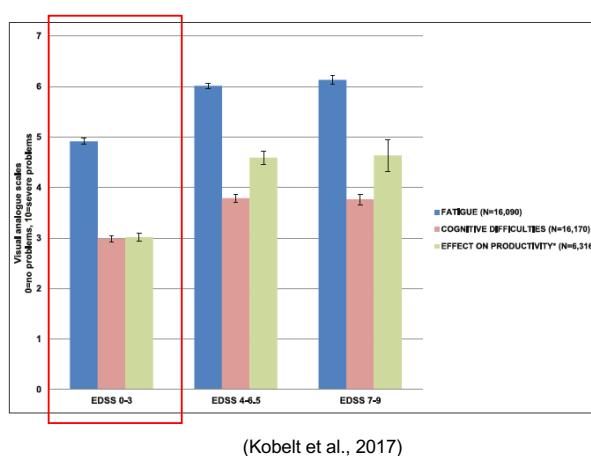


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

5

INSELGRUPPE

## Kognitive Störungen und Fatigue werden durch den EDSS (Mass der Behinderungsprogression) nicht hinreichend abgebildet!



Multiple Sclerosis Journal  
Original Research Paper  
New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe  
Gisela Kobelt, Alan Thompson, Jenny Berg, Mia Gannechhi and Jennifer Eriksson; the MSCL Study Group\* and the European Multiple Sclerosis Platform

Anteil Patienten, die Symptome berichten:  
Fatigue, 95%  
Kognitive Störungen, 71%  
Einfluss auf die Arbeitsproduktivität, 70%



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

6



## Kognition als Prädiktor für Behinderungsprogression

### Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study

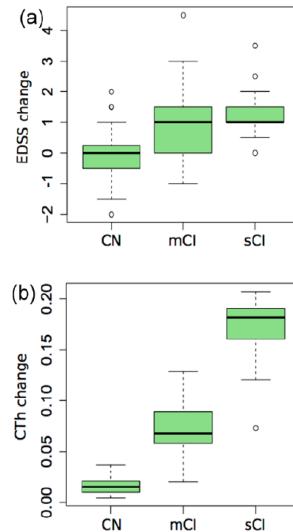
Marco Pitteri et al.; Multiple Sclerosis Journal (MSJ), 2017, Vol. 23(6) 848-854

#### Results:

The results show that CI at the time of diagnosis is a good predictor of conversion to definite MS ( $p<0.001$ ), disability progression ( $p<0.001$ ), as well as of transition to secondary progressive phase ( $p<0.001$ ) and of cortical thinning ( $p<0.001$ ).

#### Conclusion:

We confirmed and extended the evidence that early CI might be helpful in the identification of MS patients at high risk of disability progression and poor clinical outcome and should be considered as a marker of most aggressive pathology.

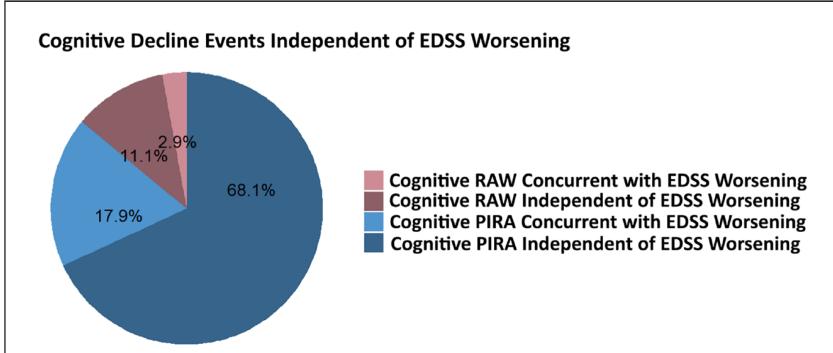
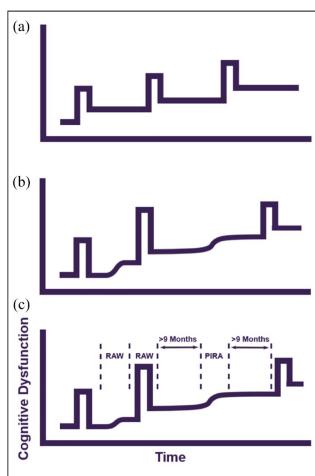


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

7



## Cognitive PIRA



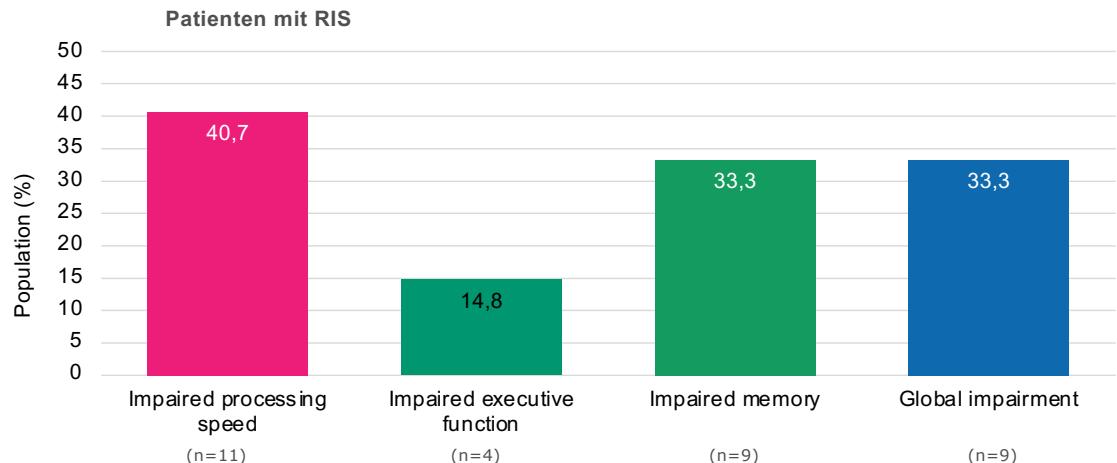
Fuchs et al., 2024

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

8



## Kognitive Störungen können bereits vor der Manifestation typischer MS Symptome auftreten

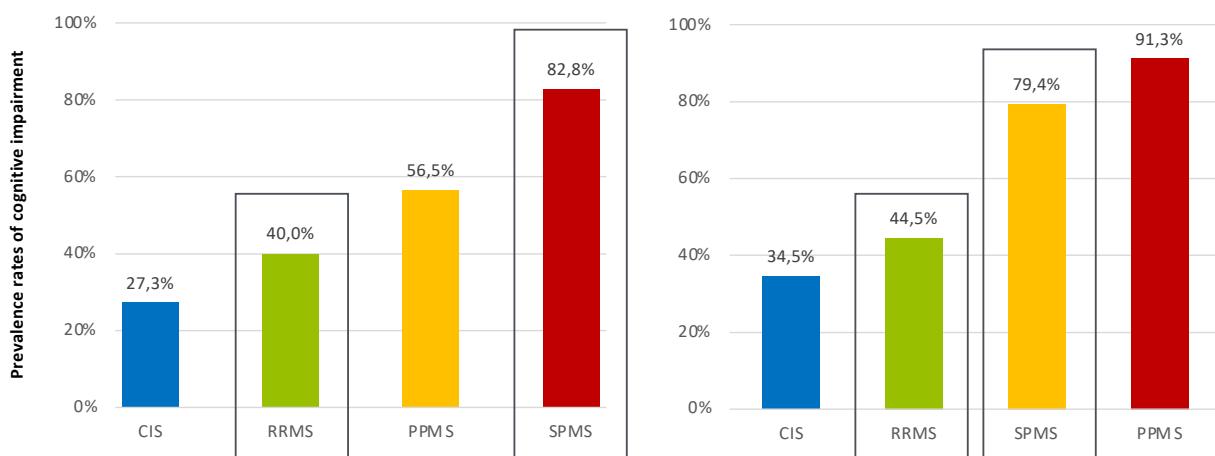


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

9



## MS Verlauf und kognitive Störungen



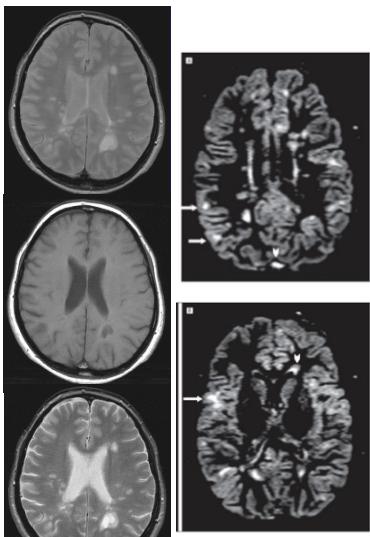
1. Modified from Potagas C et al. J. Neurol. Sci. 2008; 267: 100–106  
 2. Modified from Ruano et al. MSJ 2017; 23(9): 1258–1267

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

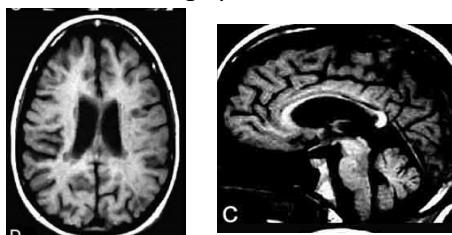
10

INSELGRUPPE

## Bildgebung: ein Proxy für Kognition bei MS?



- ❖ Hyperintense T2 Läsionen
- ❖ Lokalisation der Läsionen (Corpus callosum Läsionen 2x häufiger bei kognitiv beeinträchtigten als intakten Patienten)
- ❖ MTR
- ❖ **Hirnatrophie (v.a. Kortikale Pathologie)**



(Calabrese M et al., 2009; Khalil et al.; 2010; Mowry et al., 2009; Pujol et al., 2001; Roosendaal et al., 2009; Sepulcre et al., 2009; Sperling et al., 2001; Tedeschi et al., 2007; Houtchens et al., 2007; Rao et al., 1989; Rossi et al., 2012)

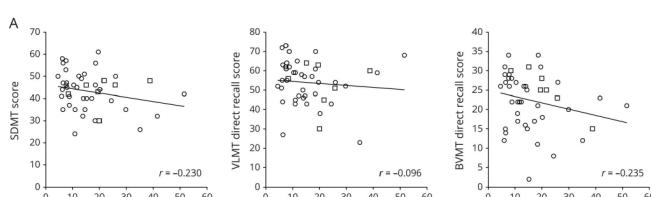
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

11

INSELGRUPPE

## sNFL: ein Proxy für die Kognition bei MS?

- sNFL ist ein Blutmarker für axonale Schädigung und Neurodegeneration



ARTICLE OPEN ACCESS

### Serum neurofilament light chain

No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS

Orhan Aktas, MD,\* Alina Renner, MSc,\* André Huss, PhD, Melanie Fiser, MSc, Sharon Baetge, MSc, Nathalie Stute, MSc, Marcia Gassis, MSc, Klaudia Lepka, PhD, Norbert Goebels, MD, Makbule Senel, MD, Jonas Graf, MD, Christian Enzinger, MD, Daniela Pinter, PhD, Gerald Antoch, MD, Bernd Türofski, MD, Hans-Peter Hartung, MD, Philipp Albrecht, MD, Markus Otto, MD, Hayrettin Tunç, MD, and Iris-Katharina Penner, PhD

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e885. doi:10.1212/NXIJ0000000000000885

Correspondence  
Prof. Dr. Penner  
iris-katharina.penner@uni-duesseldorf.de

### Conclusions

In patients with stable MS at less advanced disease stages, sNFL did not convincingly relate to cognitive performance, fatigue, depression, or anxiety and thus may not serve as a surrogate biomarker for neuropsychological status in such populations.

Aktas, Renner...& Penner, 2020, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

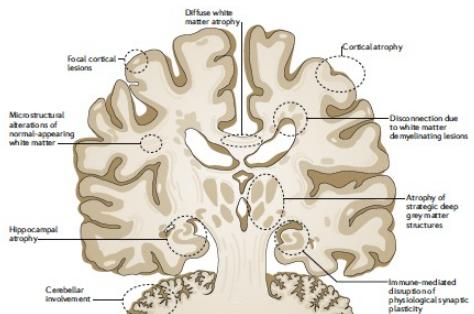
12

## INSELGRUPPE

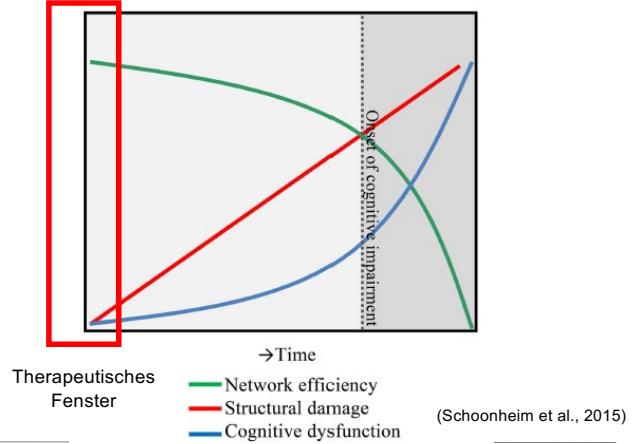
# Der Netzwerkkollaps

### Komplexes pathogenes Szenario:

Schädigung von weisser und grauer Substanz greifen ineinander, führen gemeinsam zu einem Netzwerkkollaps und verursachen somit kognitive Störungen



Di Filippo et al., 2018. Nature Reviews Neuroscience



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

13

## INSELGRUPPE

# Welches sind die MS-typischen kognitiven Störungen?

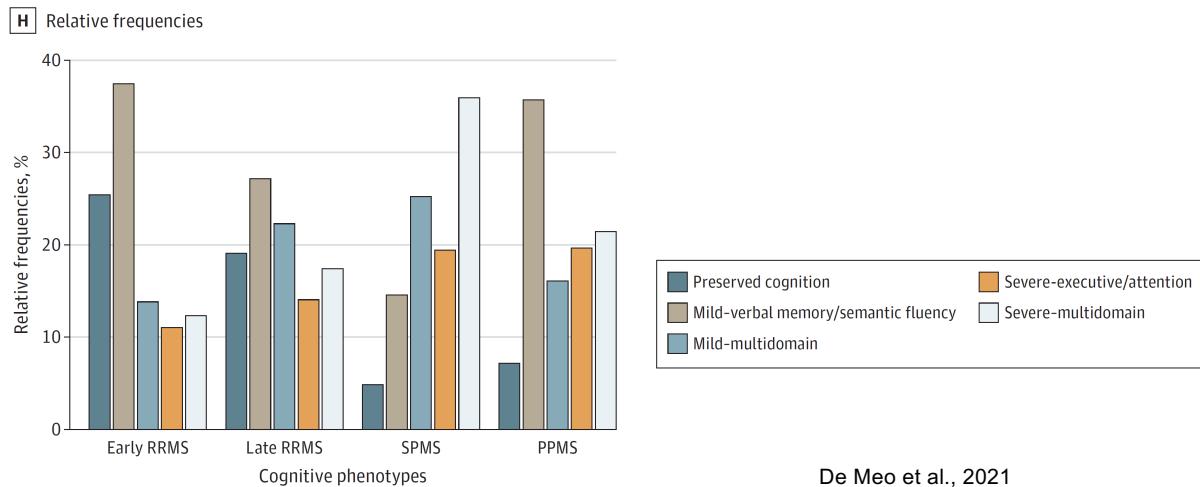


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

14

INSELGRUPPE

## Kognitive Phänotypen

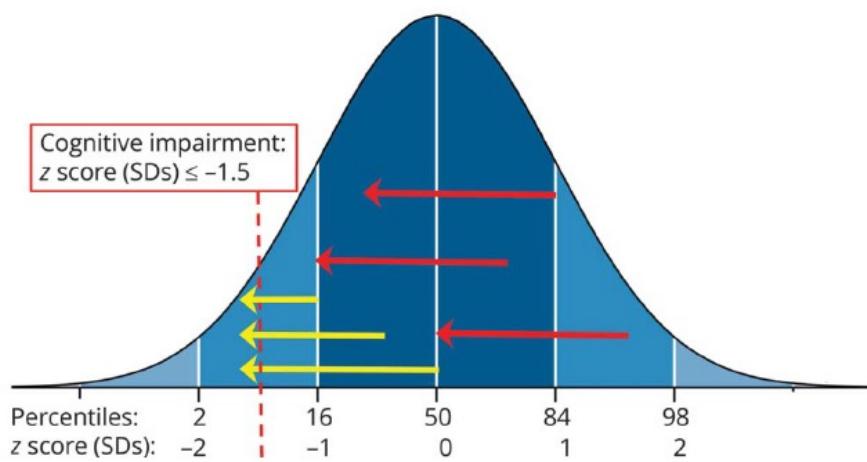


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

15

INSELGRUPPE

## Ab wann ist ein Testresultat auffällig?



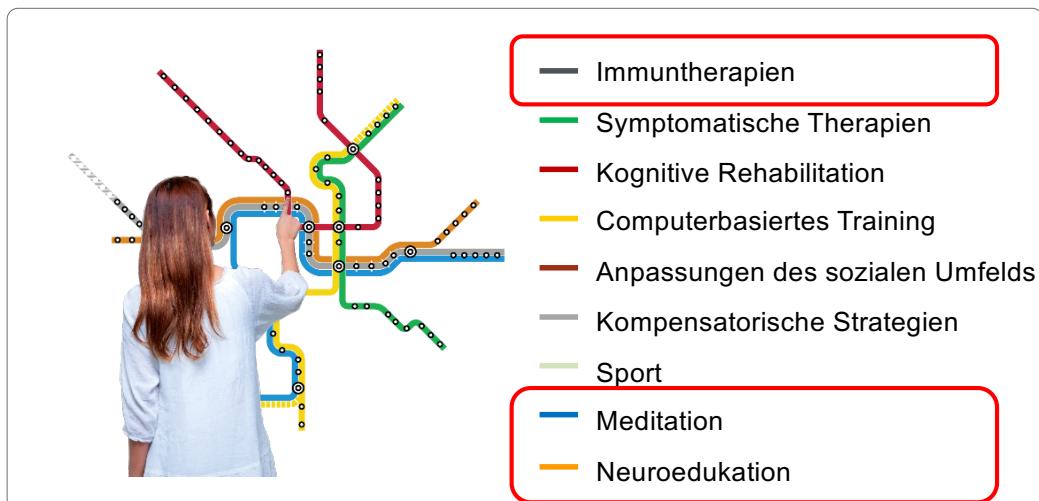
Sumowski JF et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. Neurology. 2018 Feb 6;90(6):278-288. doi: 10.1212/WNL.0000000000004977.

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

16

INSELGRUPPE

## Behandlungsstrategien Kognition

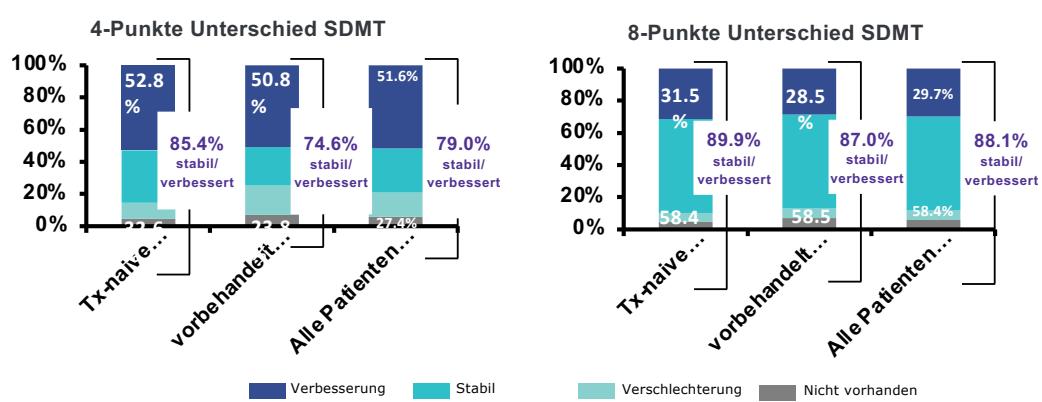


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

17

INSELGRUPPE

## Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten auf die kognitive Funktion



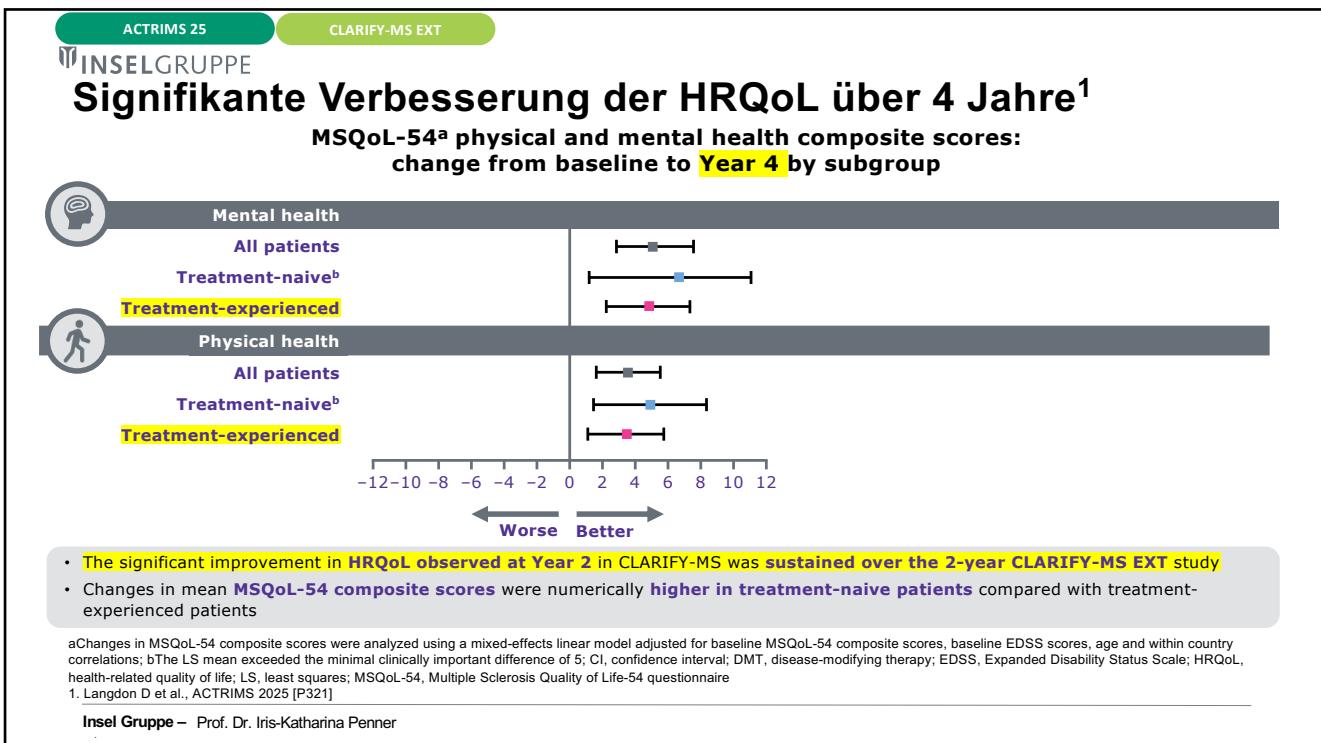
Die kognitive Funktion war bei den meisten Patienten im Jahr 4 stabil oder verbesserte sich

Tx, Treatment, SDMT, Symbol Digit Modalities Test

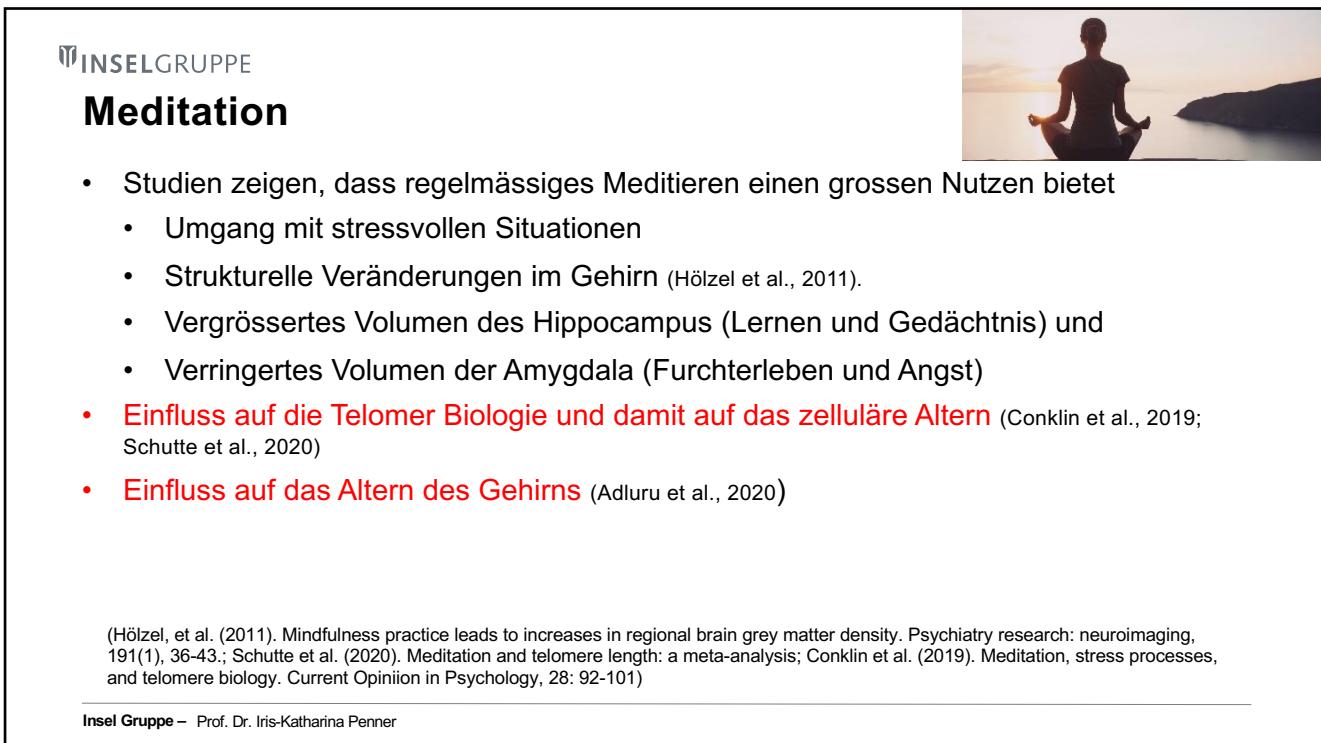
1. De Stefano et al., ECTRIMS 2024 [P349]

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

18



19



20

INSELGRUPPE

## Meditation als Säule der Hirngesundheit



Fokus auf Selbstwirksamkeit und Selbstregulation

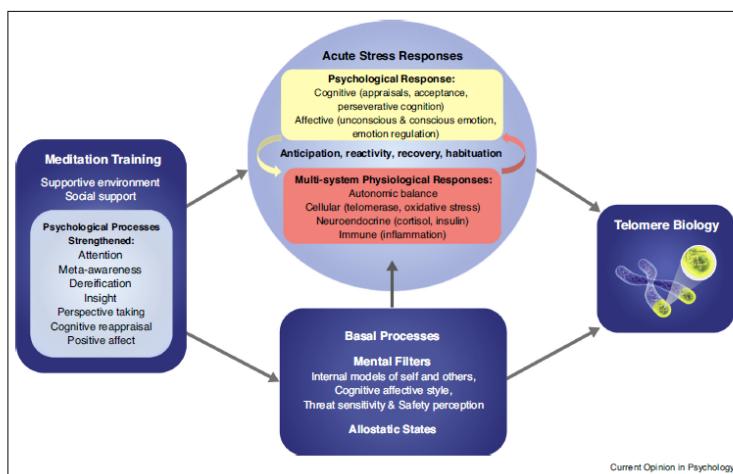
Helmholtz Society

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

21

INSELGRUPPE

## Meditation und Telomere Biologie



Die Länge der Telomere gilt als reliabler Indikator für viele altersbedingte Erkrankungen

Normalerweise verkürzen sich die Telomere langsam im Laufe des Lebens

- ABER:** Telomere verkürzen schneller bei Menschen, die über längere Zeit negativen psychosozialen Einwirkungen ausgesetzt sind (chron. Stress)
- UND:** Telomere stabilisieren sich oder verlängern sich sogar bei Menschen, die positive Lebensstilinterventionen durchführen

Conklin et al., 2018

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

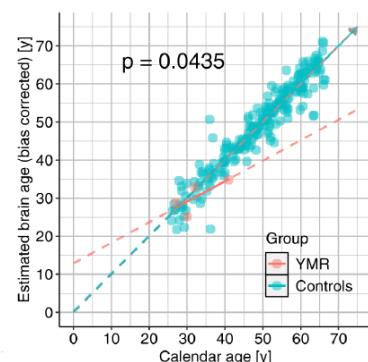
22

## INSELGRUPPE

### Meditation und Hirnalterung

- Yongey Mingyur Rinpoche (YMR) ein Tibetischer buddhistischer Mönch wurde longitudinal (zwischen 2002 und 2016) mit MRT untersucht, um sein Alterungsprofil im Vergleich zur Normalbevölkerung zu untersuchen
  - YMRs Hirnalter schritt langsamer voran, als sein kalendarisches Alter (beim kalendarischen Alter von 41 Jahren glich sein Gehirn im Durchschnitt dem eines 33-Jährigen)
  - Seine Hirnalterungsrate war langsamer, als die der Normalbevölkerung (105 Vergleichspersonen)
  - Signifikante Differenzen des Gesamthirnvolumens zwischen YMR und der Bevölkerung konnten nicht nachgewiesen werden
  - Annahme subtiler Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz über das gesamte Gehirn hinweg durch Meditation

Adluru et al., 2020



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

23

## INSELGRUPPE

### Die Power von MBSR bei Multipler Sklerose

MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training

A randomized trial



P. Grossman, PhD  
L. Kappos, MD  
H. Gensicke, MD  
M. D'Souza, MD  
D.C. Mohr, PhD  
I.K. Penner, PhD  
C. Steiner, MS

#### ABSTRACT

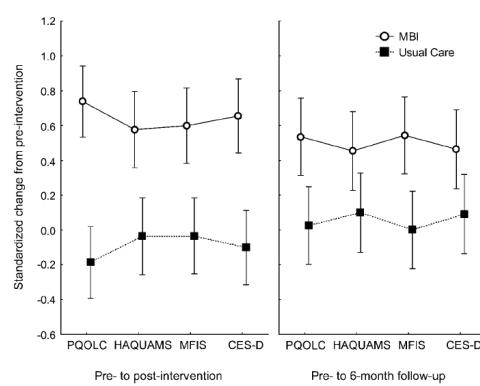
Objective: Health-related quality of life (HRQOL) is often much reduced among individuals with multiple sclerosis (MS), and incidences of depression, fatigue, and anxiety are high. We examined effects of a mindfulness-based intervention (MBI) compared to usual care (UC) upon HRQOL, depression, and fatigue among adults with relapsing-remitting or secondary progressive MS.

Methods: A total of 150 patients were randomly assigned to the intervention (n = 76) or to UC (n = 74). MBI consisted of a structured 8-week program of mindfulness training. Assessments



Mind Full, or Mindful?

Figure 2 Primary outcome changes from preintervention



Grossman et al., 2010; Neurology

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

24

INSELGRUPPE

## Brain Health in der Neuroimmunologie: Neuroedukation kombiniert mit achtsamkeitsbasierter Meditation

Journal of Neurology  
<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11616-2>

ORIGINAL COMMUNICATION



### Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms

Sharon Jean Baetge<sup>1,2</sup> · Melanie Filser<sup>1,2</sup> · Alina Renner<sup>1</sup> · Lina Marie Raithel<sup>1</sup> · Stephanie Lau<sup>3,4</sup> · Jana Pöttgen<sup>3,4</sup> · Iris-Katharina Penner<sup>1,5,6</sup>

Bätge, ... & Penner, 2023; Journal of Neurology

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

25

INSELGRUPPE

## Ergebnisse

### Signifikante Effekte auf:

- Selbst wahrgenommene kognitive Defizite
- Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis
- Kognitive Fatigue
- Selbstwirksamkeit
- Stress
- Coping

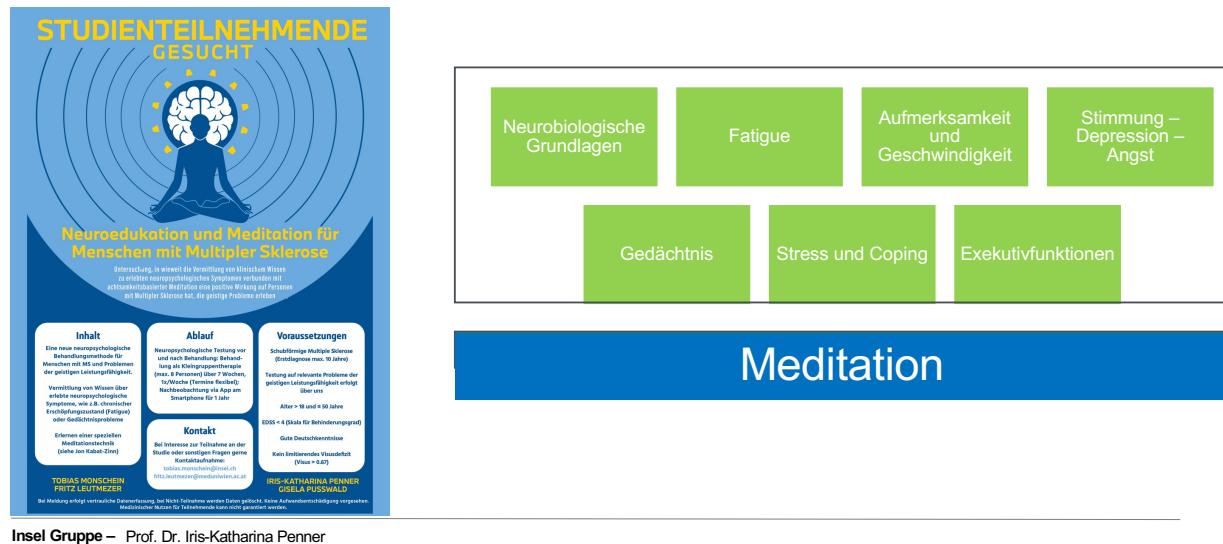
	Change scores in test values between baseline and retest-assessment						<i>p<sub>b</sub></i>	<i>p<sub>b'</sub></i>		
	MaTiMS (n= 26)			MaTiMS-modified (n= 24)						
	change score means ± SD	<i>p</i>	<i>p'</i>	change score means ± SD	<i>p</i>	<i>p'</i>				
<i>Self-report questionnaire scores</i>										
PDQ-20 sum	-2.88 ± 7.32	.061	.684	-5.81 ± 8.19	.002*	.026*	.193	1.000		
FSMC motor	-1.96 ± 6.02	.109	1.000	-1.48 ± 4.01	.084	.336	.969	1.000		
FSMC cognitive	-0.62 ± 5.52	.575	1.000	-1.74 ± 3.97	.043*	.258	.477	1.000		
HADS anxiety	-0.81 ± 3.06	.190	1.000	-0.42 ± 3.31	.543	1.000	.666	1.000		
HADS depression	-0.31 ± 1.93	.425	1.000	-0.13 ± 2.42	.802	1.000	.768	1.000		
CSES sum	2.23 ± 10.69	.297	1.000	6.92 ± 12.10	.012*	.108	.156	1.000		
PSS sum	-1.38 ± 3.52	.057	.741	-3.08 ± 5.14	.010*	.100	.182	1.000		
SWE sum	0.11 ± 4.38	.916	1.000	-0.04 ± 2.96	.615	1.000	.979	1.000		
<i>Neuropsychological test scores</i>										
SDMT raw	1.81 ± 6.37	.160	1.000	1.41 ± 5.73	.238	1.000	.821	1.000		
VLMT learning	-0.15 ± 7.86	.921	1.000	1.08 ± 5.12	.311	1.000	.517	1.000		
VLMT delayed recall	0.31 ± 2.64	.281	1.000	0.22 ± 1.91	.590	1.000	.669	1.000		
VLMT recognition	0.46 ± 2.04	.347	1.000	1.00 ± 2.85	.076	.532	.890	1.000		
BVMT-R learning	1.12 ± 5.52	.313	1.000	-3.42 ± 5.56	.006**	.054	.006**	.054		
BVMT-R delayed	0.46 ± 2.04	.261	1.000	-0.58 ± 2.38	.241	1.000	.101	.808		
<i>recall</i>										
BVMT-R recognition	-0.46 ± 1.10	.046*	.414	-0.50 ± 1.41	.088	.532	.648	1.000		
digit span backward	0.35 ± 1.92	.322	1.000	0.04 ± 1.27	.873	1.000	.340	1.000		
corsi block backward	0.36 ± 2.10	.535	1.000	1.00 ± 1.70	.027*	.216	.353	1.000		

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

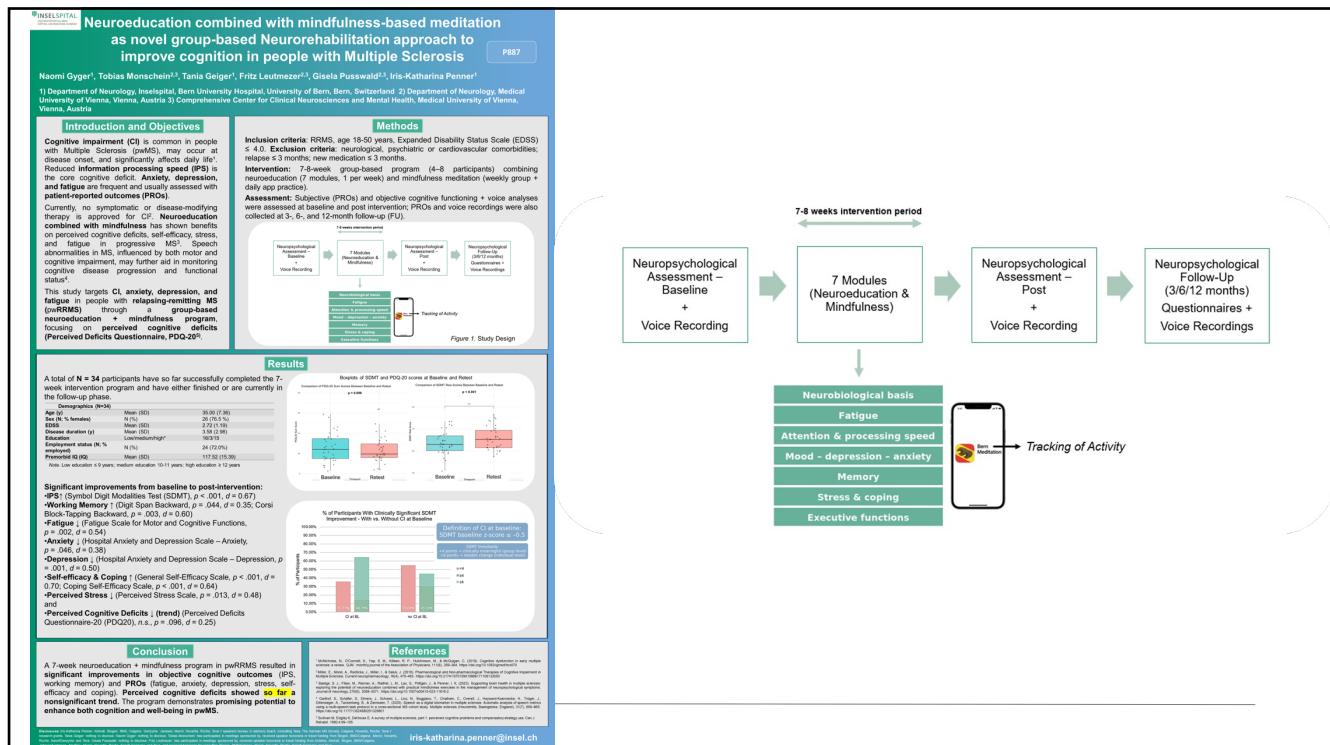
26

INSELGRUPPE

# **Brain Health in der Neuroimmunologie: Neuroedukation kombiniert mit achtsamkeitsbasierter Meditation**

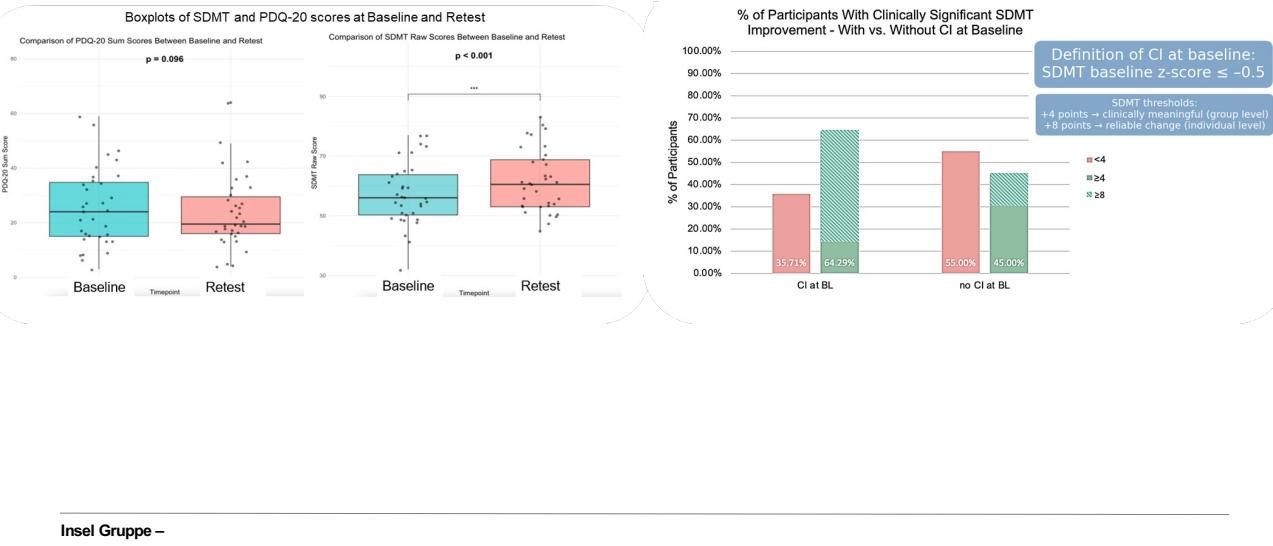


27



28

## Ergebnisse



Insel Gruppe –

29

## Fazit

- Kognitive Störungen stellen für Betroffene sehr belastende Symptome dar, mit gravierenden Auswirkungen auf soziale Teilhabe und Berufsfähigkeit
- Bildgebung und sNFL allein reichen nicht aus, um die Kognition zu objektivieren
- Neuroedukation und Meditation stellen derzeit vielversprechende Behandlungsmethoden gegen kognitive Störungen dar
- ZNS-gängige Immuntherapien scheinen vielversprechende Langzeiteffekte auf die Kognition zu haben

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

30



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

[iris-katharina.penner@insel.ch](mailto:iris-katharina.penner@insel.ch)