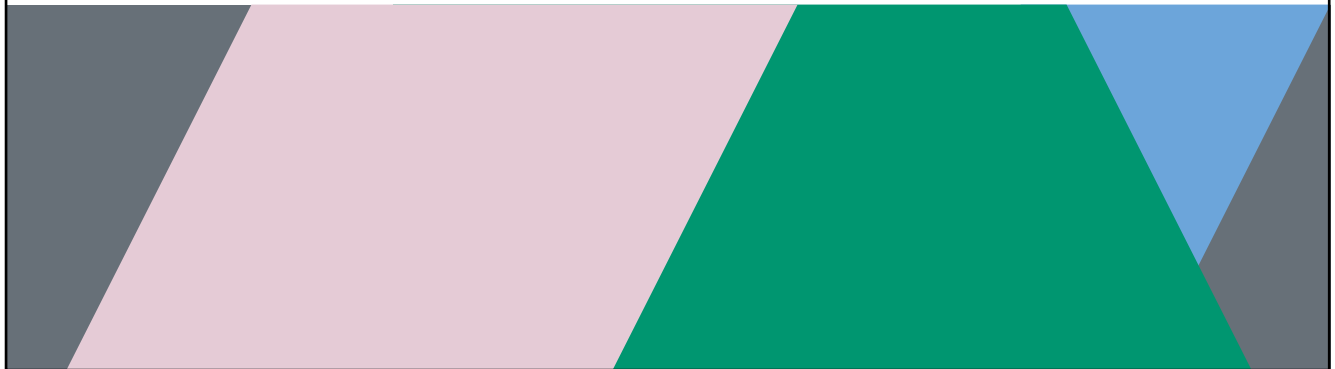


Kognition bei MS

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

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



1

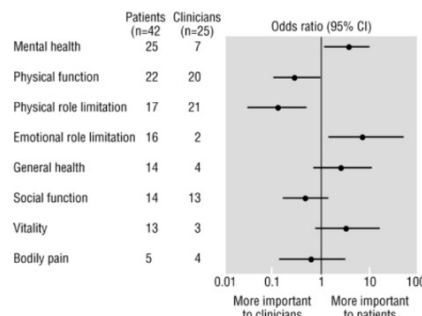
Interessenskonflikte

- 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

2

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

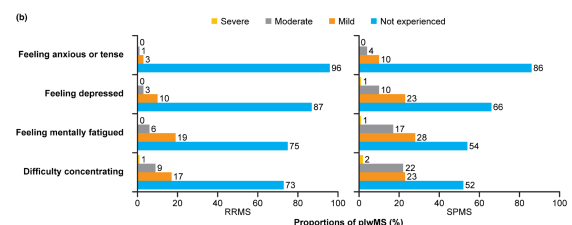
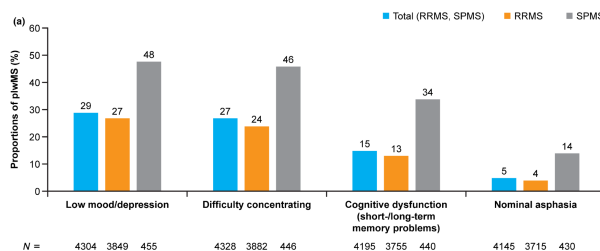
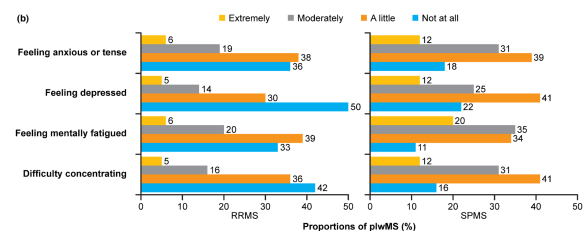
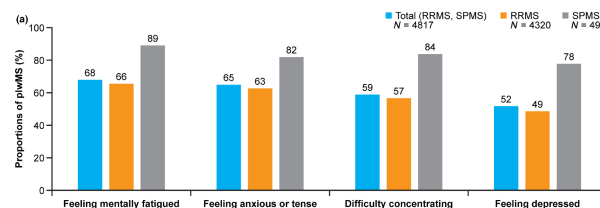
3

Seitdem hat sich leider nicht viel geändert...

ORIGINAL ARTICLE

The presence and burden of cognitive issues: discordance between the perception of neurologists and people living with multiple sclerosis

Iris-Katharina Penner¹ | Virginia De Las Heras² | Eddie Jones³ |
Suzannah Hetherington⁴ | Himanshu Karu⁵ | Rahul Chettlangia⁶ | Sourav Biswas⁷ |
Patricia Dominguez Castro⁸ | Carol Lines⁹

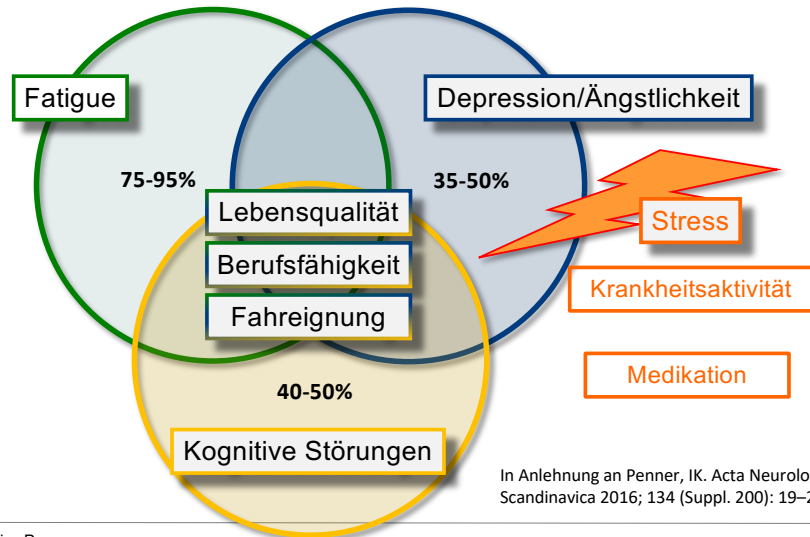


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

(Penner et al. 2024)

4

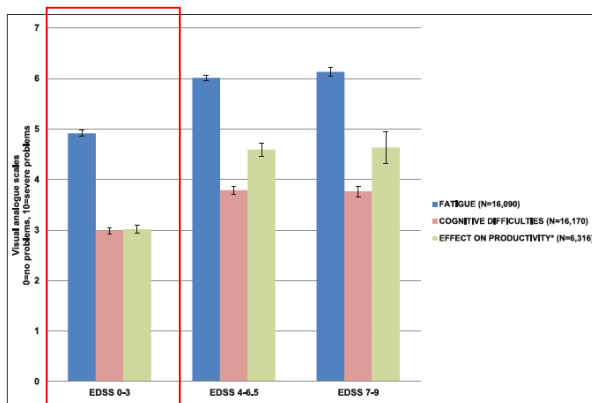
Kognitive und neuropsychiatrische Symptome der MS: Wenig beachtet im Rahmen der Krankheitsprogression



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

5

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



(Kobelt et al., 2017)

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

Original Research Paper

New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe

Giorgia Kobelt, Alan Thompson, Jenny Berg, Mia Gannestad and Jennifer Eriksson; the MSCOI Study Group* and the European Multiple Sclerosis Platform

Anteil Patienten, die Symptome berichten:

Fatigue, 95%

Kognitive Störungen, 71%

Einfluss auf die Arbeitsproduktivität, 70%



6

Kognition als Prädiktor für Behinderungsprogression

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

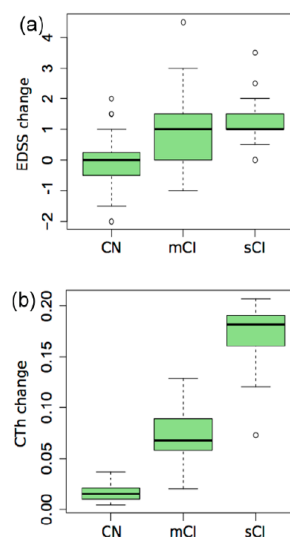
Marco Pitteri et al.; Multiple Sclerosis Journal (MSJ), 2017, Vol. 23(6) 848-854

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:

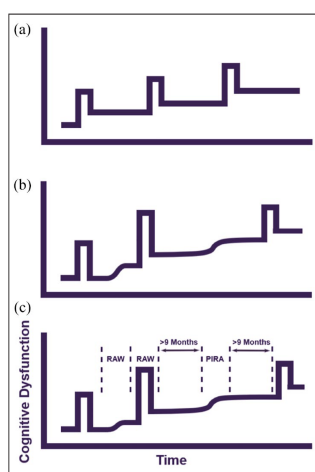
We confirmed and extended the evidence that early CI might be helpful in the identification of MS patients at high risk of disability progression and poor clinical outcome and should be considered as a marker of most aggressive pathology.



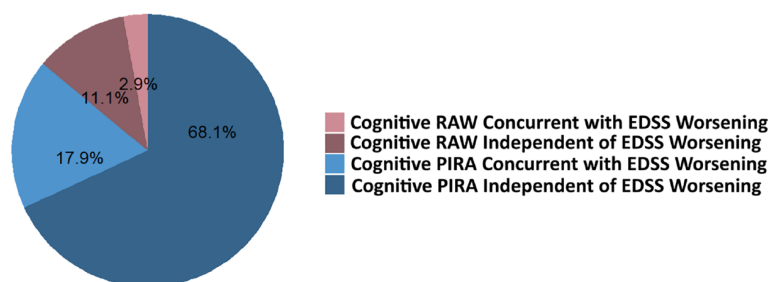
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

7

Cognitive PIRA



Cognitive Decline Events Independent of EDSS Worsening

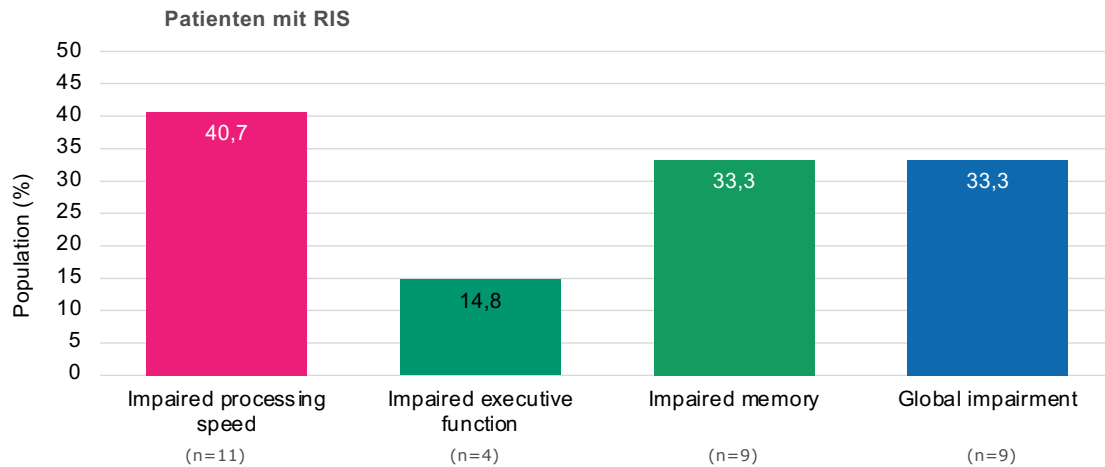


Fuchs et al., 2024

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

8

Kognitive Störungen können bereits vor der Manifestation typischer MS Symptome auftreten

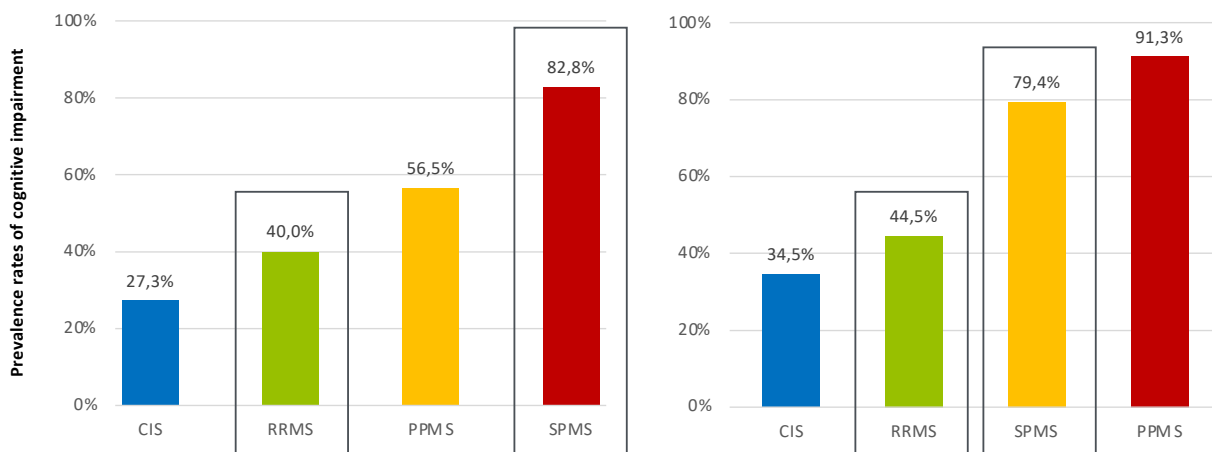


Oh J et al. Mult Scler 2021;27:2199–208

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

9

MS Verlauf und kognitive Störungen



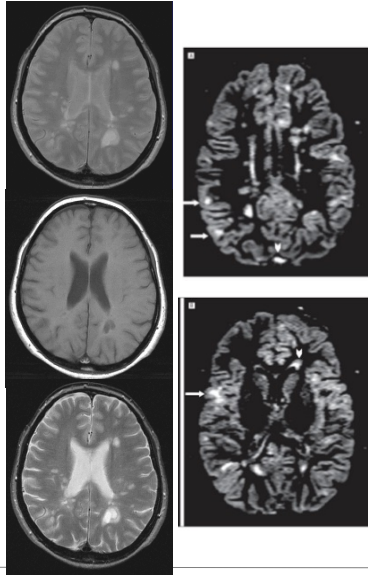
1. Modified from Potagas C et al. J. Neurol. Sci. 2008; 267: 100–106

2. Modified from Ruano et al. MSJ 2017; 23(9): 1258–1267

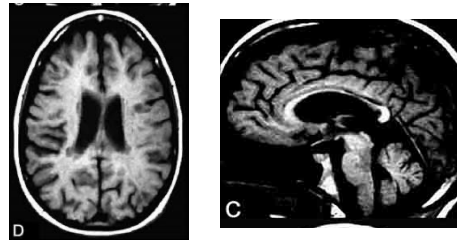
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

10

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. Korticale Pathologie)



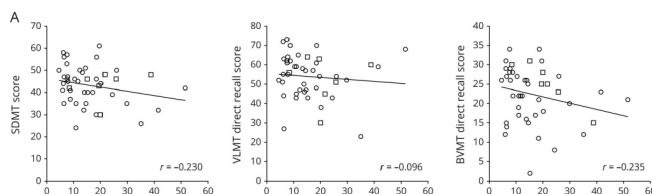
(Calabrese M et al., 2009; Khalil et al., 2010; Mowry et al., 2009; Pujol et al., 2001; Roosendaal et al., 2009; Sepulcre et al., 2009; Sperling et al., 2001; Tedeschi et al., 2007; Houtchens et al., 2007; Rao et al., 1989; Rossi et al., 2012)

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

11

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 Filser, MSc, Sharon Baetge, MSc, Nathalie Stutz, MSc, Marcia Gass, MSc, Klaudia Lepka, PhD, Norbert Goebels, MD, Makbule Senel, MD, Jonas Graf, MD, Christian Encinger, MD, Daniela Pinner, PhD, Gerald Antoch, MD, Bernd Turowski, MD, Hans-Peter Hartung, MD, Philipp Albrecht, MD, Markus Otto, MD, Hayrettin Turani, MD, and Iris-Katharina Penner, PhD

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e885. doi:10.1212/NXI.0000000000000885

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

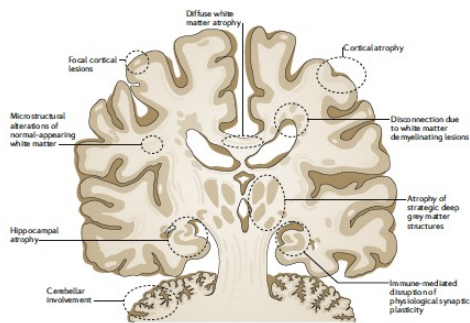
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

12

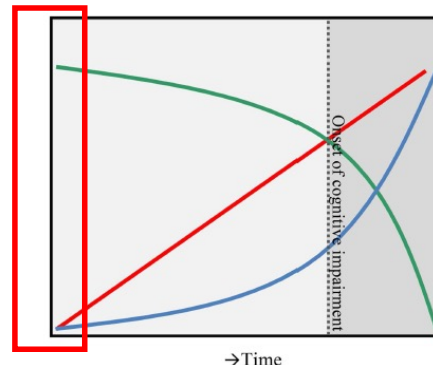
Der Netzwerkkollaps

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



Therapeutisches
Fenster

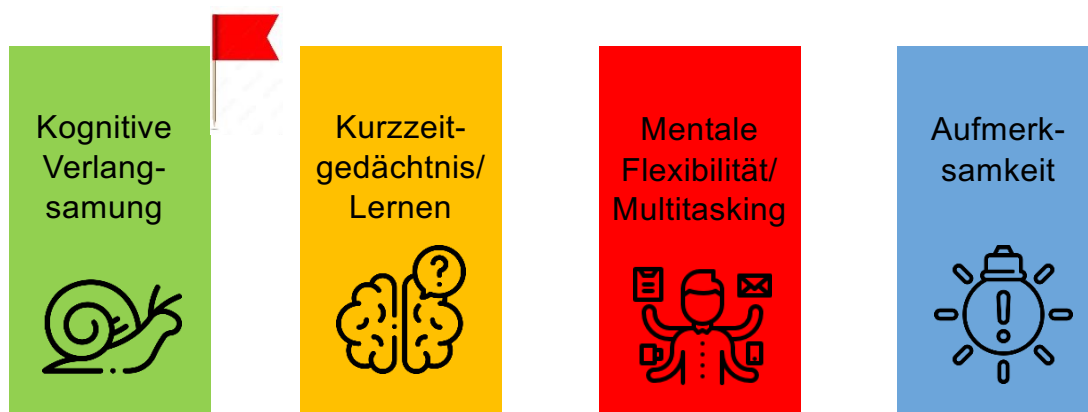
→ Time
— Network efficiency
— Structural damage
— Cognitive dysfunction

(Schoonheim et al., 2015)

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

13

Welches sind die MS-typischen kognitiven Störungen?

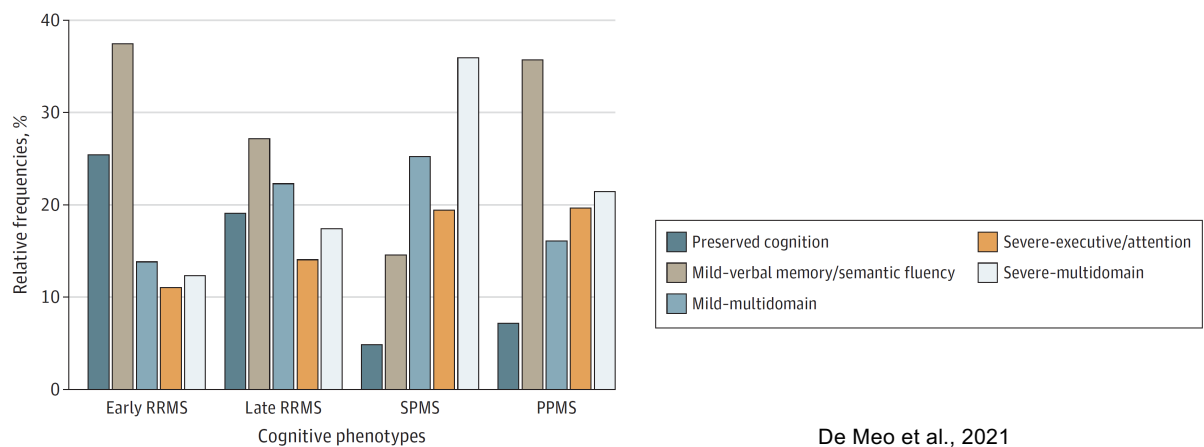


Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

14

Kognitive Phänotypen

H Relative frequencies

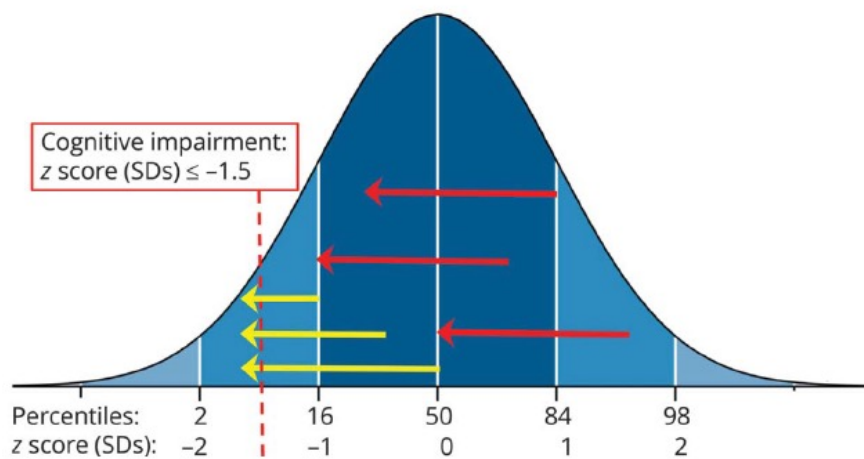


De Meo et al., 2021

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

15

Ab wann ist ein Testresultat auffällig?

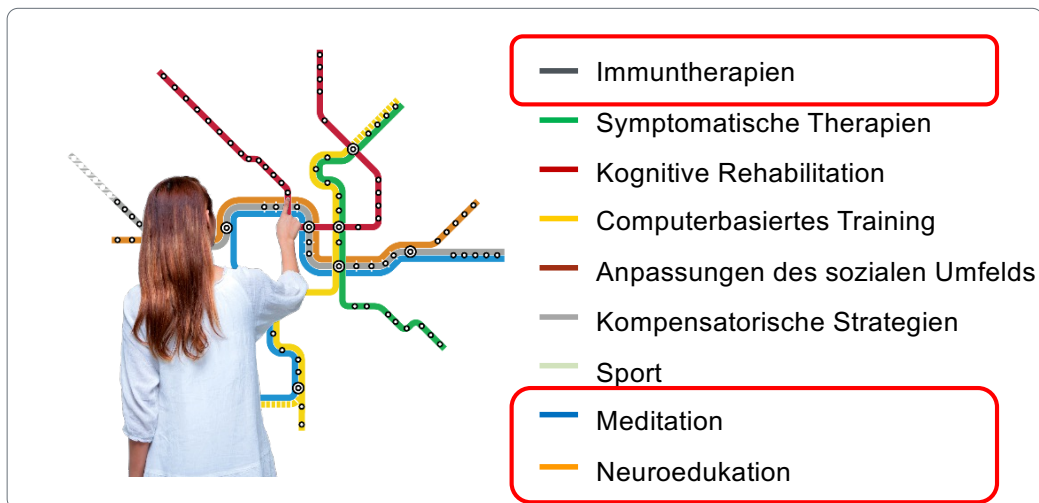


Sumowski JF et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. Neurology. 2018 Feb 6;90(6):278-288. doi: 10.1212/WNL.0000000000004977.

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

16

Behandlungsstrategien Kognition



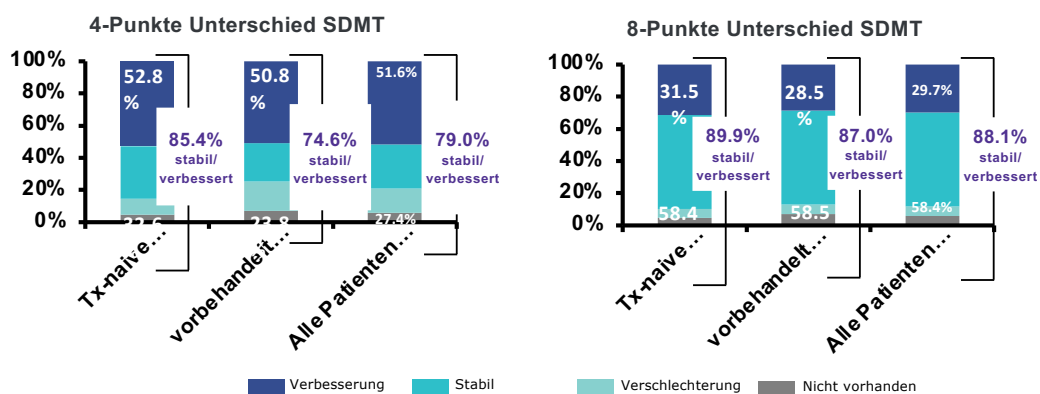
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

17

ECTRIMS 2024

MAGNIFY-MS EXT

Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten auf die kognitive Funktion

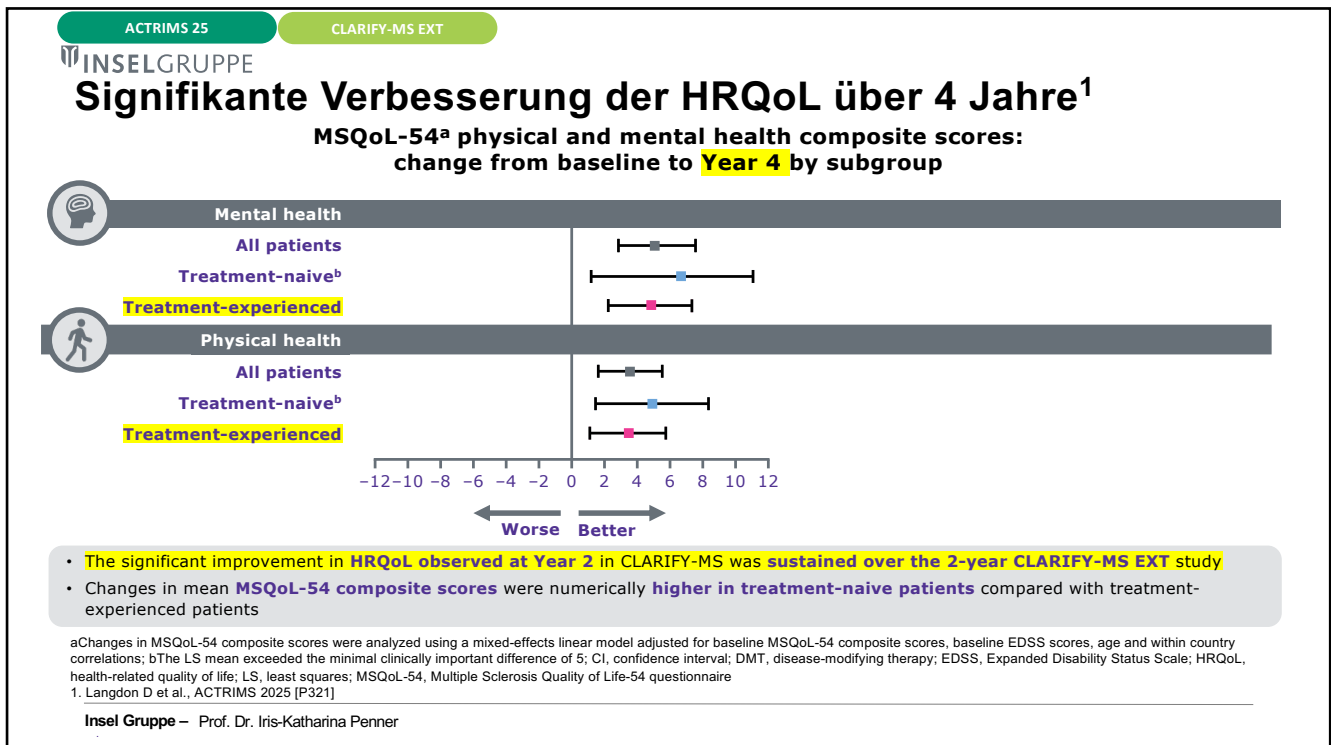


Die kognitive Funktion war bei den meisten Patienten im Jahr 4 stabil oder verbesserte sich

Tx, Treatment; SDMT, Symbol Digit Modalities Test
1. De Stefano et al., ECTRIMS 2024 [P349]

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner


18



19

INSELGRUPPE

Meditation



- Studien zeigen, dass regelmässiges Meditieren einen grossen Nutzen bietet
 - Umgang mit stressvollen Situationen
 - Strukturelle Veränderungen im Gehirn (Hölzel et al., 2011).
 - Vergrössertes Volumen des Hippocampus (Lernen und Gedächtnis) und
 - Verringertes Volumen der Amygdala (Furchterleben und Angst)
- Einfluss auf die Telomer Biologie und damit auf das zelluläre Altern** (Conklin et al., 2019; Schutte et al., 2020)
- Einfluss auf das Altern des Gehirns** (Adluru et al., 2020)

(Hölzel, et al. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain grey matter density. Psychiatry research: neuroimaging, 191(1), 36-43.; Schutte et al. (2020). Meditation and telomere length: a meta-analysis; Conklin et al. (2019). Meditation, stress processes, and telomere biology. Current Opinion in Psychology, 28: 92-101)

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

20

Meditation als Säule der Hirngesundheit



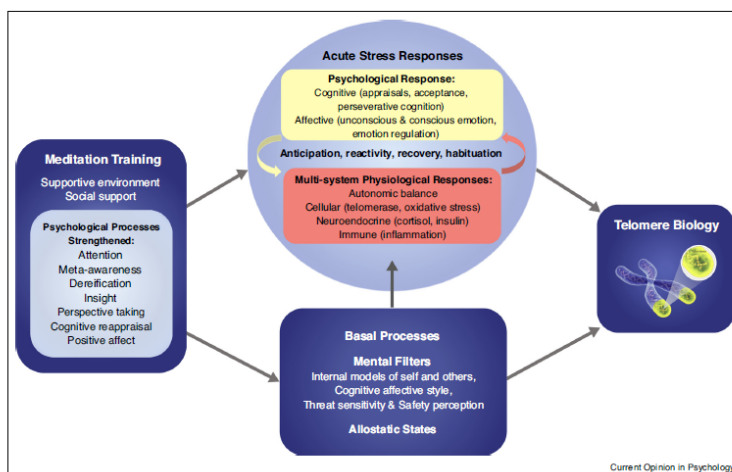
Fokus auf Selbstwirksamkeit
und Selbstregulation

Helmholtz Society

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

21

Meditation und Telomer 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

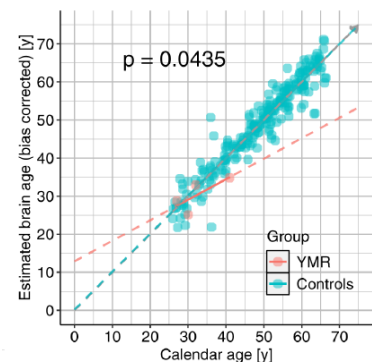
Conklin et al., 2018

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

22

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

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

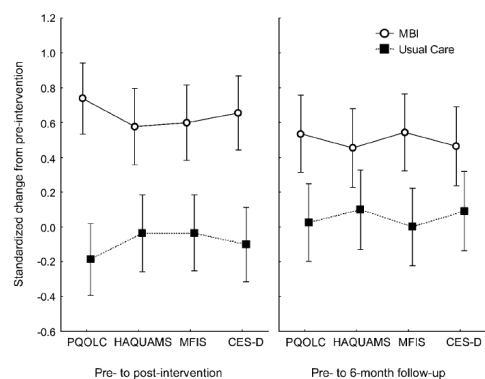
ABSTRACT

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



Figure 2 Primary outcome changes from preintervention



Grossman et al., 2010; Neurology

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

24

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^{1,2} · Melanie Filser^{1,2} · Alina Renner¹ · Lina Marie Raithel¹ · Stephanie Lau^{3,4} · Jana Pöttgen^{3,4} · Iris-Katharina Penner^{1,5,6}

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

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

25

Ergebnisse

Signifikante Effekte auf:

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

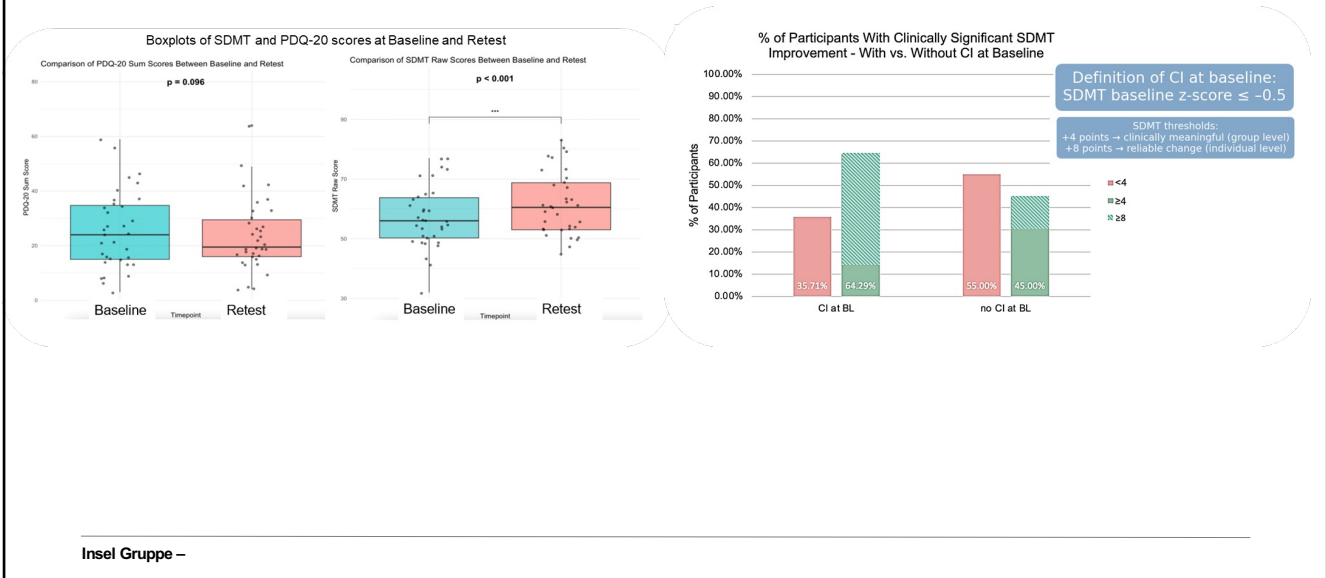
Change scores in test values between baseline and retest-assessment

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

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

26

Ergebnisse



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

30



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

iris-katharina.penner@insel.ch

