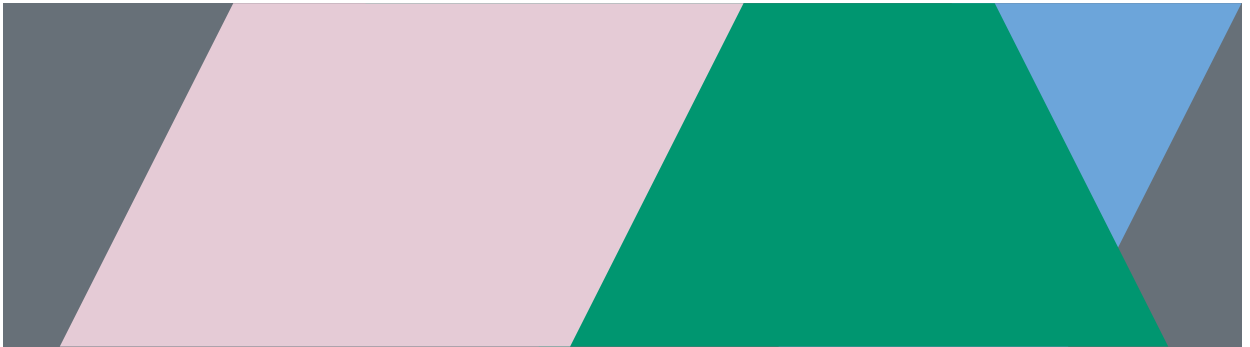


Was Sie schon immer über MS wissen wollten

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

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



- **Was ist denn überhaupt Multiple Sklerose?**
- **Und durch welche Symptome zeichnet sie sich aus?**

MS ist, aus der Sicht der Betroffenen, wenn man

- nicht weiß, ob man sich am nächsten Tag noch bewegen kann
- umhertorkelt, als wäre man volltrunken, obwohl man vollkommen nüchtern ist
- lesen möchte und alles doppelt sieht
- eine bleierne Müdigkeit von einer Sekunde auf die andere fühlt
- bei nichtigen Anlässen sofort weinen muss
- sich nur noch mit größter Anstrengung über einen längeren Zeitraum konzentrieren kann

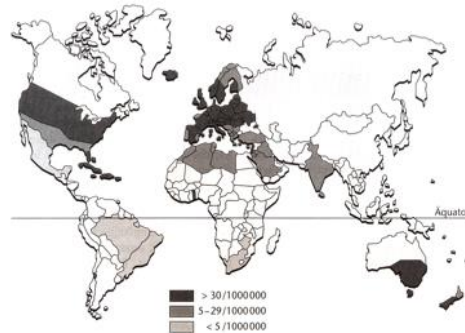
Definition: eine chronisch **inflammatorische** und **neurodegenerative** Erkrankung der **weissen** und **grauen** Substanz des ZNS

Epidemiologie

- **Alter:** Manifestation v.a. zwischen 20 und 40 Jahren (seit geraumer Zeit auch Kinder und Jugendliche!)
- **Geschlechtsverteilung:** Weiblich : Männlich = 3 : 1
- **Prävalenz:** zwischen 1 : 100.000 in Japan und 309 : 100.000 auf den Orkney-Inseln
- Mitteleuropa: 30-60 Erkrankte pro 100.000 Einwohner, weiter nördlich bis zu 100 pro 100.000 Einwohner
- **Inzidenz:** nördliches Europa und Amerika: 30-60 Neuerkrankte pro Jahr und 100.000 Einwohner
- **Erkrankte weltweit:** ca. 2,8 Millionen Menschen
- **Erkrankte in Deutschland:** aktuell: 280.000 Betroffene; Anstieg in den letzten 15 Jahren
- **Erkrankte in der Schweiz:** aktuell: 18.000 Betroffene; Anstieg in den letzten 15 Jahren
- **Erkrankungshäufigkeit** steigend v.a. bei jungen Frauen unter 30 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen

Epidemiologie

- **Migrationsstudien: MS ist eine Erkrankung der nördlichen Zonen**
- Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren (krit. Schwelle), die im Norden geboren wurden und in den Süden emigrieren, nehmen die Erkrankungswahrscheinlichkeit der neuen Wohnumgebung an und vice versa.



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Ätiologie und Pathogenese

- Bislang ungeklärt
- Annahme eines multifaktoriellen Gefüges (Genetik, Slow-Virus-Infektion (Epstein-Barr-Virus?), Umwelt (Vitamin D), Genussmittel (Rauchen), Ernährung (Kochsalz, Mikrobiom, Paleo Diät?)

RESEARCH

REPORT

MULTIPLE SCLEROSIS

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjørnevik¹, Marianna Cortese¹, Brian C. Healy^{2,3,4}, Jens Kuhle⁵, Michael J. Mina^{6,7,8}, Yumei Leng⁹, Stephen J. Elledge⁹, David W. Niebuhr⁹, Ann I. Scher⁹, Cassandra L. Munger^{1,2}, Alberto Ascherio^{1,2,10,11,12}

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system of unknown etiology. We tested the hypothesis that MS is caused by Epstein-Barr virus (EBV) in a cohort comprising more than 10 million young adults on active duty in the US military, 955 of whom were diagnosed with MS during their period of service. Risk of MS increased 32-fold after infection with EBV but was not increased after infection with other viruses, including the similarly transmitted cytomegalovirus. Serum levels of neurofilament light chain, a biomarker of neuroaxonal degeneration, increased only after EBV seroconversion. These findings cannot be explained by any known risk factor for MS and suggest EBV as the leading cause of MS.

Epstein-Barr virus may be leading cause of multiple sclerosis

For immediate release: January 13, 2022

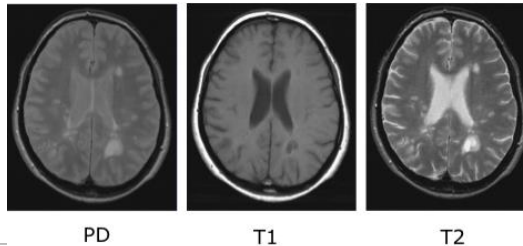
Boston, MA – [Multiple sclerosis](#) (MS), a progressive disease that affects 2.8 million people worldwide and for which there is no definitive cure, is likely caused by infection with the [Epstein-Barr virus](#) (EBV), according to a study led by Harvard T.H. Chan School of Public Health researchers.



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Pathologie und Pathophysiologie

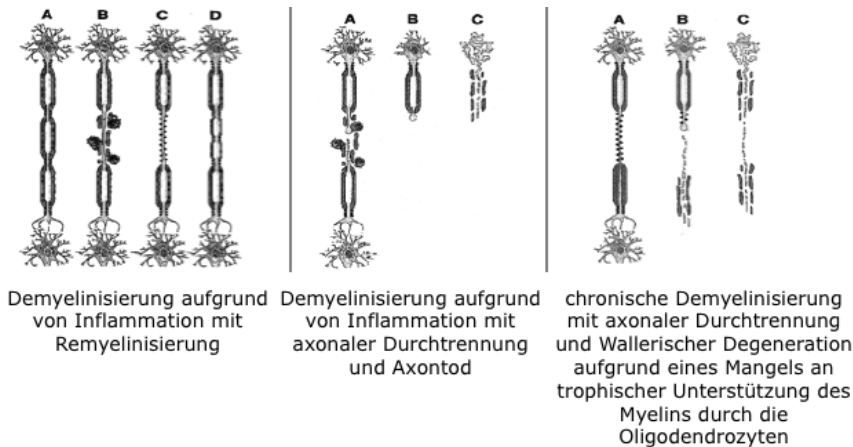
- chronisch entzündlicher Entmarkungsprozess im ZNS
- fokale, scharf begrenzte Läsionen im ZNS, v.a. in der periventrikulären weissen Substanz, im N. opticus, im Hirnstamm, Rückenmark und Kleinhirn
- Autoimmunerkrankung, bei der autoreaktive T-Zellen und B-Zellen, die gegen Myelinbestandteile des ZNS gerichtet sind, die Blut-Hirn-Schranke passieren und einen Entzündungsprozess induzieren
- sekundär kommt es zur Makrophagen-Rekrutierung mit daraus folgender Myelindestruktion



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Was passiert im Gehirn?

- Axonale Pathologien



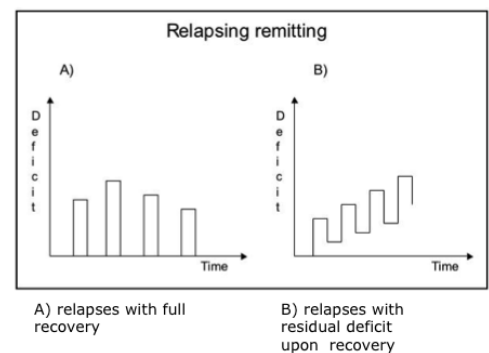
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Symptomatik

- vor der Erstmanifestation neurologischer Symptome
- **extreme Müdigkeit (Fatigue)**, Antriebsverlust, Gewichtsverlust, diffuse Schmerzen in Muskeln und Gelenken
- Symptome des unmittelbaren Krankheitsbeginns
- Optikusneuritis, Schwäche in einem oder mehreren Gliedmaßen, Parästhesien, Ataxie, **Fatigue, kognitive Verlangsamung**
- weitere Symptome
- urologische Störungen, Spastik, kognitive Störungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis), Gemütsveränderungen (Depression)

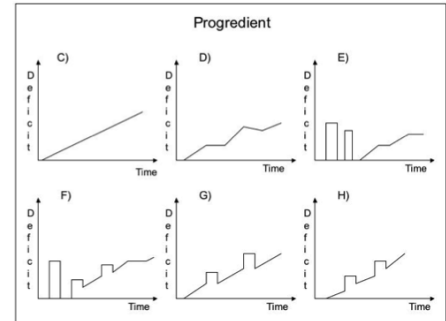
Krankheitsverläufe: schubförmig

- Schub definiert als neurologisches Defizit oder Verschlechtern bereits existierender Symptome die mind. 24 h andauern und nicht auf ein akutes Ereignis zurückgeführt werden können (z.B. Infektion, Medikation, Unfall)
- Unterscheidung zwischen
 - Schübe mit vollständiger Erholung
 - Schübe mit zurückbleibendem Defizit nach Erholung
- Zeitspannen zwischen den Schüben charakterisiert durch Fehlen von Krankheitsprogression (EDSS)

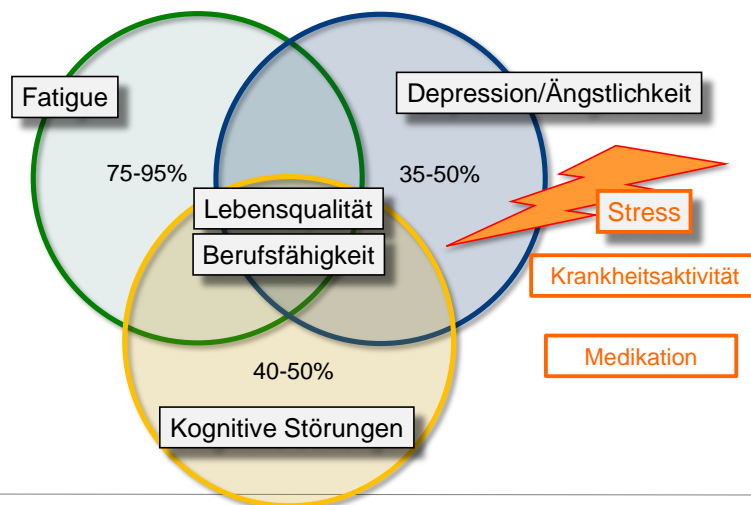


Krankheitsverläufe: progredient

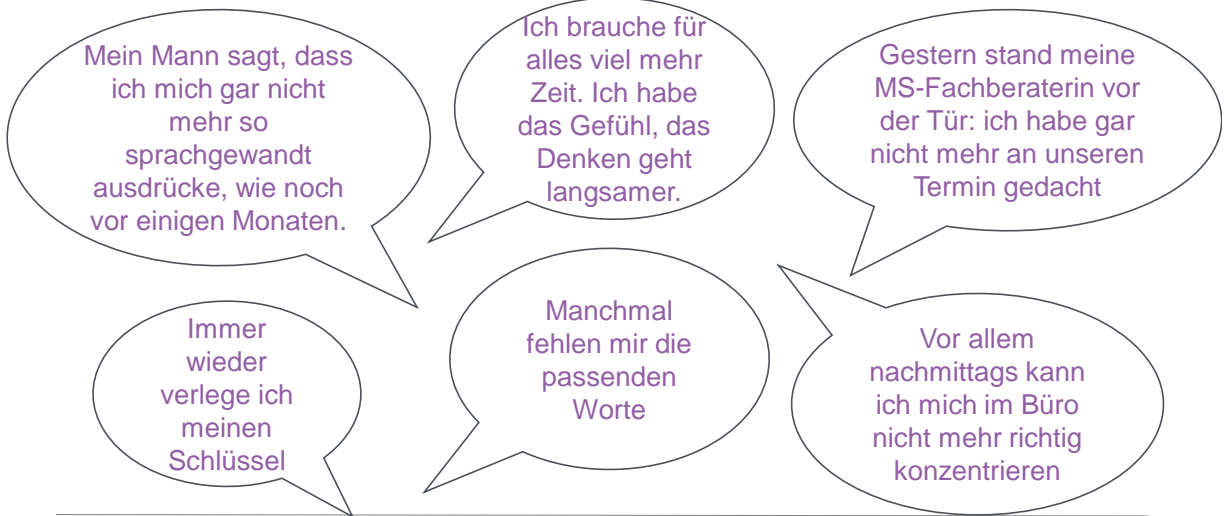
- **primär progrediente MS**
 - Krankheitsprogression von Beginn an mit gelegentlichen Plateaus und zeitweiligen minimalen Verbesserungen
- **sekundär progrediente MS**
 - initial schubförmiger Krankheitsverlauf gefolgt von Progression mit oder ohne gelegentliche Schübe, minimalen Remissionen, und Plateaux
- **progredient-schubförmige MS**
 - progressiver Verlauf von Beginn an, mit klaren akuten Schüben, Perioden zwischen den Schüben charakterisiert durch weitere Progression



Neuropsychologische Symptome der MS: Wenig beachtet im Rahmen der Krankheitsprogression



Wie können sich kognitive Störungen bei MS äussern?



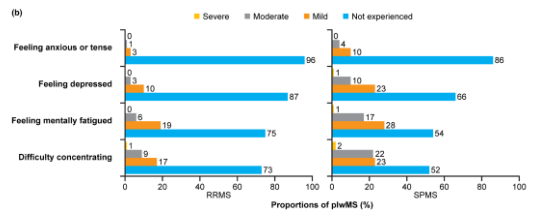
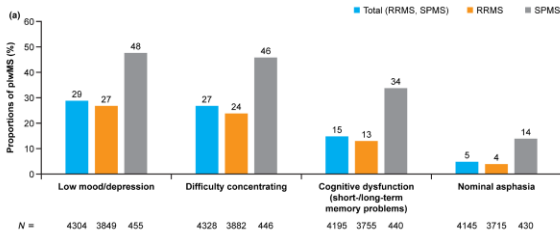
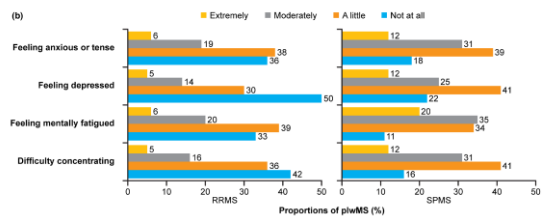
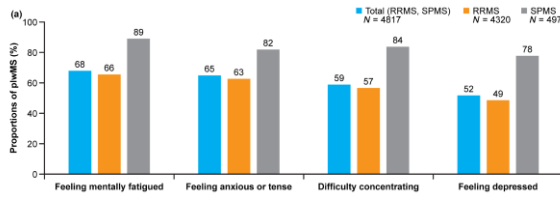
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Diskordanz zwischen Ärzte- und Patientensicht

ORIGINAL ARTICLE

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

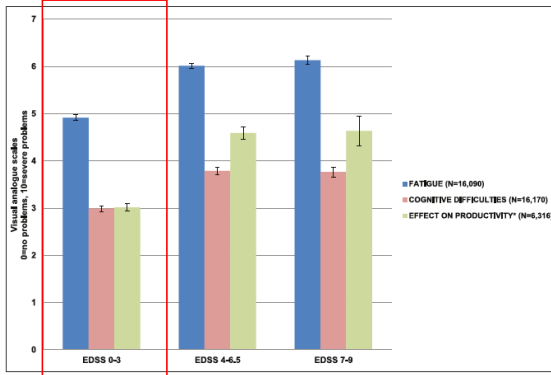
Iris-Katharina Penner¹ | Virginia De Las Heras² | Eddie Jones³ | Susannah Heilbrunn⁴ | Hironobu Kuro⁵ | Rahul Chatterjia⁶ | Sooran Bhowik⁷ | Patricia Dominguez-Casas⁸ | Carol Liew⁹



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

(Penner et al. 2024)

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



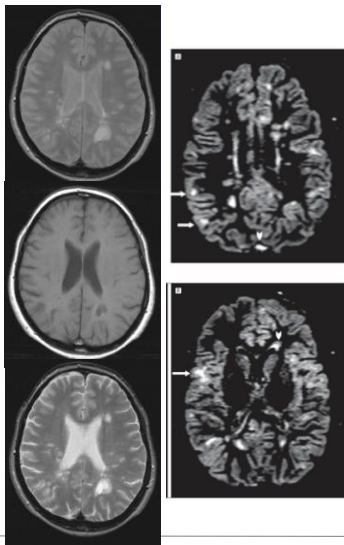
(Kobelt et al., 2017)

Multiple Sclerosis Journal
Original Research Paper
New insights into the burdens and costs of multiple sclerosis in Europe
Giola Kobelt, Alan Thompson, Jenny Berg, Nils Gassendahl and Jennifer Eriksson; the MSCO Study Group* and the European Multiple Sclerosis Platform

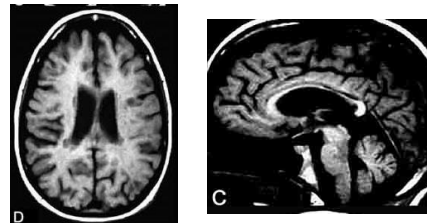
Anteil Patienten, die Symptome berichten:
Fatigue, 95%
Kognitive Störungen, 71%
Einfluss auf die Arbeitsproduktivität, 70%



Was sagt die Bildgebung zur Kognition bei MS?



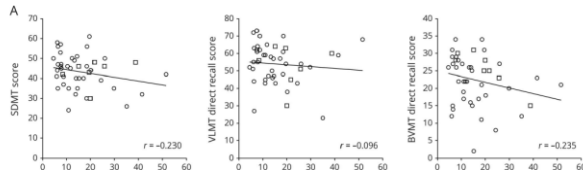
- ◇ Hyperintense T2 Läsionen
- ◇ Lokalisation der Läsionen (Corpus callosum Läsionen 2x häufiger bei kognitiv beeinträchtigten als intakten Patienten)
- ◇ MTR
- ◇ Hirnatrophie (v.a. Kortikale Pathologie)



(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)

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 Fölsch, MSc, Sharon Baetge, MSc, Nathalie Stute, MSc, Marica Gaspis, MSc, Klaudia Lepka, PhD, Norbert Goebels, MD, Maktoula Senel, MD, Jonas Graf, MD, Christian Essinger, MD, Daniela Penner, PhD, Corrado Antochi, MD, Bernd Turovski, MD, Hans-Peter Hartung, MD, Philipp Abbrecht, MD, Markus Otto, MD, Hayrettin Tumani, MD, and Iris-Katharina Penner, PhD

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

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

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.

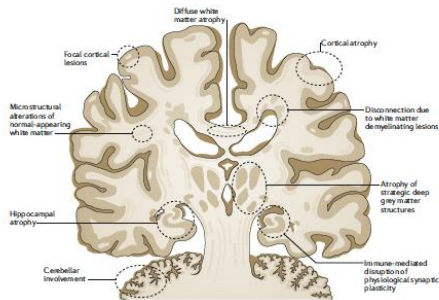
Aktas, Renner...& Penner, 2020, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

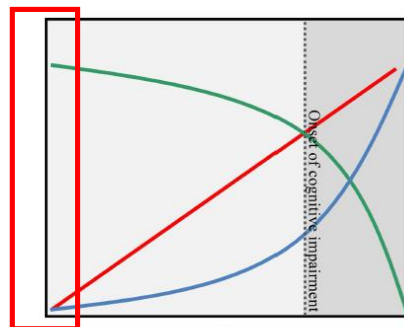
Der Netzwerkkollaps

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



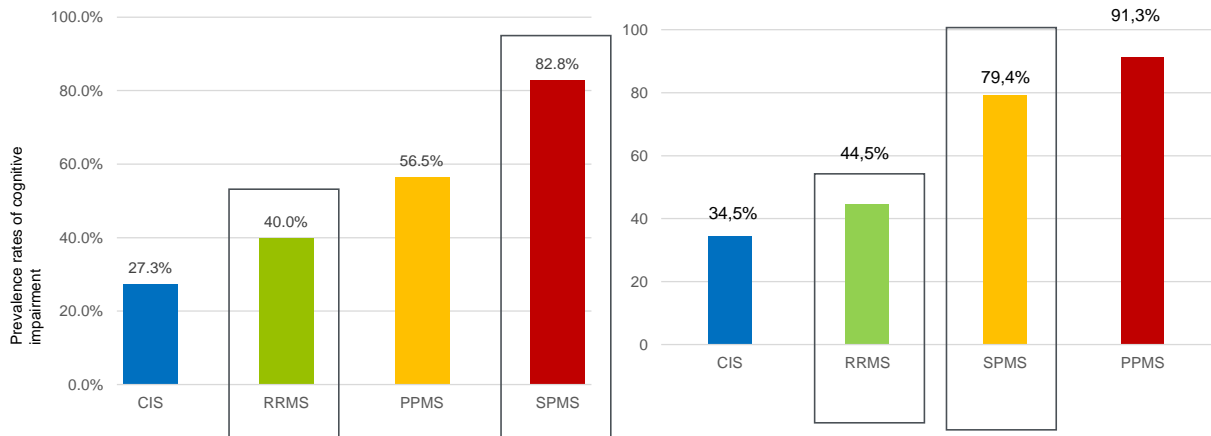
Therapeutisches Fenster

- Time
- Network efficiency
- Structural damage
- Cognitive dysfunction

(Schoonheim et al., 2015)

Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

MS Verlauf und kognitive Störungen



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

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

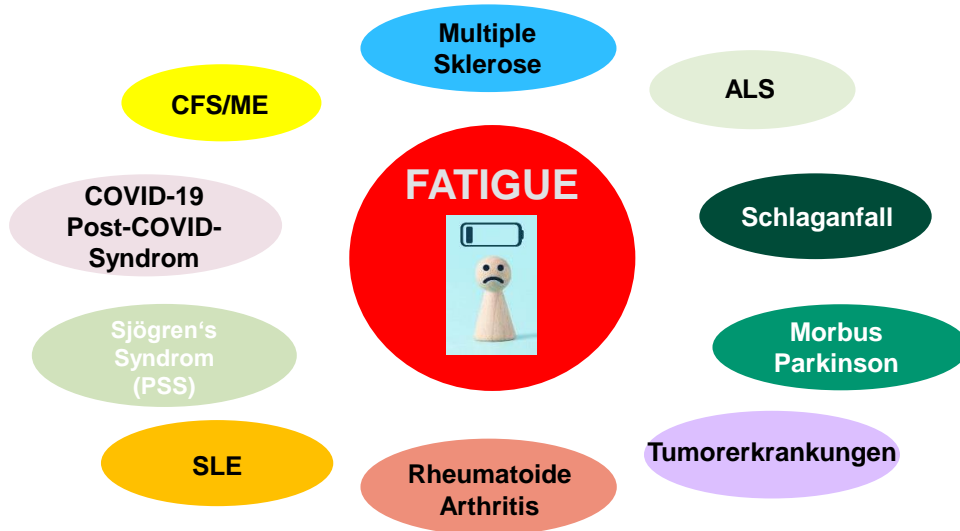
Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Welches sind die MS-typischen kognitiven Störungen?



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Fatigue bei verschiedenen Erkrankungen



Insel Gruppe – Prof. Dr. Iris-Katharina Penner

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

iris-katharina.penner@insel.ch

