

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: "Problemen in denkfuncties en gedrag bij kinderen met MD1 – Wat moeten we meten in de voorbereiding op klinische trials?"

Datum: 24-26 januari 2025

Organisatoren: Prof V. Sansone (ITA), Prof N. Johnson (USA)

Early career onderzoekers: Dr F. Trucco (ITA), Dr D. Sweere (NDL)

Vertalingen van dit document door:

Italiaans: Dr F. Trucco (ITA)

Nederlands: D. Sweere MSc (NL)

Frans: Dr N. Angeard (FRA)

Deelnemers: Dr G. Bassez (FRA), Dr G. Gourdon (FRA), Dr E. Wang (USA), Dr. M. Gomez Pereira (FRA), Prof. C. Kornblum (GER), Dr S. Pozzi (ITA), Dr H. Braakman (NL), Dr K. Berggren (USA), Dr. N. Nikolenko (UK), Dr. N. Angeard (FRA), Dr. V. Stoyanova-Beninska (NL), Dr I. Gaudet (CAN), Dr. J. Eisengart (USA), Dr S. Klinkenberg (NDL), M. Codegoni (patient representative, ITA), D. Sala (patient representative, ITA), J. van Gent (patient representative NDL), B. Haasakker (patient representative, NL).

- **Theoretische achtergrond** Myotone dystrofie type 1 (MD1) is een van de meeste variabele ziekten. De eerste symptomen kunnen zich uiten vanaf de neonatale periode tot laat in de volwassenheid (ziekte-onset). In alle gevallen zorgt de ziekte voor symptomen in meerdere delen van het lichaam, waaronder ook brein-gerelateerde symptomen. Brein-gerelateerde moeilijkheden in denken en gedrag bij MD1 met ziekte-onset in de volwassenheid zijn uitgebreid onderzocht en beschreven. De het ontwikkelingsverloop van brein-gerelateerde problemen bij kinderen met MD1 is echter nog onvoldoende bekend.

- **Doelen van de workshop** (i) vaststellen van de meest gebruikte diagnostische tests om problemen in denkfuncties en gedrag bij kinderen met MD1 in kaart te brengen. (ii) vaststellen van een minimale testbatterij die afgenomen kan als nul-meting en over de tijd in het kader van verbetering van klinische zorg; (iii) onderzoeken van mogelijke biomarkers voor betrokkenheid van het brein die gebruikt zouden kunnen worden in klinische trials op basis van wetenschappelijk bewijs en expert consensus.

- **Uitkomsten en conclusies van de workshop:** Consensus werd bereikt over de classificatie van ziekte-onset: 'Congenital-onset' MD1 is gedefinieerd als een ziekte-onset van < 1 maanden oud en 'childhood-onset' MD1 is gedefinieerd als een ziekte-onset later dan 1 maand na geboorte en tot het 18^e levensjaar. De term voor de totale groep MD1 patiënten tot 18 jaar is 'pediatric' MD1. Gepresenteerde overzichten van de literatuur toonde een consistent profiel van problemen in denkfuncties en gedrag, welke ook in de klinische praktijk werden herkend. Het vaakst werden problemen gerapporteerd in intelligentie, visueel-ruimtelijke functies, aandacht en executieve functies. Harmonisatie van tests en instrumenten voor onderzoek naar denkfuncties en gedrag is van belang voor: (i) mogelijke screening van kinderen voor genetisch onderzoek, (ii) internationale verbetering van zorg en klinisch management als het gaat over (neuro)psychologisch welbevinden

tijdens de verschillende ontwikkelingsstadia en (iii) ontwikkeling van betrouwbare, bruikbare en gevoelige uitkomstmaten in voorbereiding op klinische trials. Hoewel het harmoniseren van testbatterijen een grote uitdaging bleek, is het gelukt om consensus te vinden over een minimale testbatterij die internationaal afgenomen kan worden. De testbatterij zal worden gedeeld in een volledig verslag van de workshop en door patiëntenverenigingen. Er werd tot slot onderkend dat, in afwezigheid van symptomen van spierzwakte, een combinatie van problemen in aandacht, gedrag en executieve functies ook moet worden beschouwd als mogelijke symptomen van MD1 in de kindertijd.

- **Impact voor patiënten and de families** Het harmoniseren van cognitieve testbatterijen zorgt voor internationale verbetering van klinische zorg en management en maakt het mogelijk om natuurlijke beloop studies te doen over meerdere internationale centra. Dit zal het inzicht in betrokkenheid van het brein bij kinderen met MD1 vergroten. Het perspectief van de patient werd meegenomen in het ontwikkelen van de testbatterij.

- **Volgende stappen:** Toekomstig onderzoek zal gericht zijn op het onderzoeken van aanvullende en verdiepende testbatterijen bestaande uit neuropsychologische tests, maar ook de mogelijke rol van hersenscans als biomarker voor hersenbetrokkenheid. De pre-klinische data die tijdens de workshop door verschillende laboratoria werden gepresenteerd gaven meer inzicht in de rol van witte en grijze stof van het brein in het klinische beeld van MD1. Volgende stappen zullen zich richten op verdere verduidelijking van de impact van betrokkenheid van de kleine hersenen en de hersenbalk in het profiel van denkfuncties en gedrag bij kinderen met MD1.

Een volledig verslag zal gepubliceerd worden in Neuromuscular Disorders (PDF)