

Location: Hoofddorp, The Netherlands

Title: "Cognitive and Behavioral Abnormalities in Pediatric DM1 – What should We Measure in Preparation for Clinical Trials?"

Titel: "Kognitive und Verhaltensauffälligkeiten bei pädiatrischer DM1 - Was sollten wir in Vorbereitung auf klinische Studien untersuchen?"

Date: 24-26 January 2025

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

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

Translations of this report by:

Italian by Dr F. Trucco (ITA)

Dutch by Dr D. Sweere (NL)

French by Dr N. Angeard (FRA)

German by Prof C. Kornblum (GER)

Participants: 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).

Hintergrund:

Die Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) ist eine der vielfältigsten Erkrankungen in der Medizin. Die ersten Beschwerden können vom Neugeborenenalter bis hin zum späten Erwachsenenalter auftreten. Es handelt sich um eine Krankheit, die Symptome im gesamten Körper, das heißt in fast allen Organsystemen einschließlich des Gehirns verursacht. Die kognitiven und verhaltensbezogenen Aspekte der DM1 des Erwachsenenalters sind ausführlich beschrieben worden. Bei der DM1 mit Auftreten im Kindesalter sind die Entwicklung der kognitiven und verhaltensbezogenen Auffälligkeiten und die Beziehung zu einer möglichen strukturellen Hirnbeteiligung jedoch noch nicht ausführlich untersucht.

Ziele des Workshops:

- (1) Eine Reihe gemeinsamer diagnostischer Tests zu definieren, die sich mit kognitiven und verhaltensbezogenen Auffälligkeiten bei Kindern mit angeborener (kongenitaler) und kindlicher DM1 befassen, altersgerecht sind und von allen Behandlern weltweit angewendet werden können.
- (2) Ein minimales Testprotokoll bereitzustellen, das zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung angewendet werden kann, um die Versorgung der Patienten zu verbessern.

- (3) Mögliche Biomarker für eine Hirnbeteiligung zu erörtern, die in klinischen Studien auf der Grundlage aktueller Erkenntnisse und eines Expertenkonsensus verwendet werden könnten.

Ergebnisse:

Es wurde ein Konsens über die Klassifizierung der DM1 auf der Grundlage des Krankheitsbeginns erzielt: Kongenitale (angeborene) DM1 wird definiert als eine Erkrankung mit Krankheitsbeginn < 1. Lebensmonat und kindliche DM1 (childhood-onset DM1) als eine Erkrankung mit Krankheitsbeginn nach dem 1. Lebensmonat bis zum 18. Lebensjahr. Übergeordnet sollten alle Kinder und Jugendlichen mit Krankheitssymptomen im Alter von < 18 Jahren als pädiatrische DM1 bezeichnet werden.

Es wurde gemeinschaftlich festgestellt, dass eine Kombination von Problemen der Aufmerksamkeit, des Verhaltens und der Exekutivfunktionen als mögliche Symptome der kindlichen DM1 angesehen werden sollten, auch wenn keine Muskelschwäche vorliegt.

Die Literaturübersichten zeigen ein einheitliches Profil kognitiver und verhaltensbezogener Schwierigkeiten, die im Alltag relevant sind. Allgemeine Intelligenz, visuell-räumliche Funktionen, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen waren am häufigsten betroffen.

Es ist wichtig, die Untersuchungen der Kognition und des Verhaltens zu vereinheitlichen für (a) das Screening von Kindern mit erhöhtem Krankheitsrisiko, die einer genetischen Beratung zugeführt werden sollten, (b) die weltweite Optimierung der Betreuung und der klinischen Versorgung im Hinblick auf das kognitive und verhaltensbezogene Wohlergehen während der verschiedenen kindlichen Entwicklungsphasen, (c) die Entwicklung zuverlässiger, praktikabler und ausreichend empfindlicher Ergebnis-Messungen im Vorgriff auf zukünftige klinische Studien.

Obwohl sich die Vereinheitlichung, d.h. Harmonisierung von kognitiven Testprotokollen als schwierig erwies, wurde ein Konsens über ein Kerntestset der kognitiven Funktionen erzielt, das weltweit angewendet werden sollte.

Dieses Kerntestset wird im vollständigen Workshopbericht und durch Patientenorganisationen zur Verfügung gestellt, veröffentlicht und verbreitet werden.

Bedeutung für Patienten und ihre Familien:

Die Harmonisierung von Protokollen für kognitive Tests wird die Versorgung und das klinische Management der Patienten optimieren und multizentrische Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ermöglichen, die einen tieferen Einblick in die Hirnbeteiligung bei der DM1 geben werden. Bei der Auswahl der kognitiven Tests wurde der Blickwinkel der Patienten berücksichtigt.

Nächste Schritte:

Künftige Forschungsarbeiten werden zusätzliche und explorativere Untersuchungsmethoden, einschließlich weiterer neuropsychologischer kognitiver Tests, aber auch die mögliche Rolle der Hirnbildgebung als Biomarker weiter untersuchen.

Die präklinischen Daten, die auf dem Workshop von verschiedenen Labors vorgestellt wurden, lieferten zusätzliche Erkenntnisse zu Auffälligkeiten der grauen und weißen Hirnsubstanz mit Bedeutung für das klinische Beschwerdebild. Künftige Schritte werden insbesondere darauf abzielen,

die Auswirkungen einer Beteiligung des Kleinhirns und des Corpus Callosum auf das kognitive Profil und das Verhalten bei pädiatrischer DM1 weiter zu klären.

Ein vollständiger Bericht wird in der Zeitschrift Neuromuscular Disorders veröffentlicht.