

Cognitieve ontwikkelingsproblemen door SMN-tekort: SMA type 1 en de hersenen

Achtergrondinformatie:

De motorische uitkomsten en overlevingskansen van patiënten met spinale spieratrofie (SMA) zijn de afgelopen jaren drastisch positiever veranderd door verbeteringen in de ondersteunende zorg en de ontwikkeling en invoer van nieuwe SMN-gerichte behandelingen. Dit is in het bijzonder zichtbaar bij patiënten met de meest ernstige vorm van SMA (SMA type 1), voor wie de nieuwe behandelingen levensreddend kunnen zijn en verbetering in hun motorische, ademhalings- en/of eet/drinkfuncties mogelijk maken. De meeste baby's die in een presymptomatisch stadium worden behandeld, hetzij door diagnose via hielprikscreening of vanwege prenatale diagnose bij SMA in de familiegeschiedenis, vertonen een vrijwel normale motorische ontwikkeling. Dit geeft aan dat de huidige SMN-therapieën het meest effectief zijn voordat symptomen van motorneurondegeneratie zichtbaar zijn.

Artsen, wetenschappers en onderzoekers hebben echter gemerkt dat een deel van de behandelde kinderen met een gunstige motorische respons onverwacht alsnog verminderde cognitieve, communicatieve (=spraak en/of taal) of gedragsmatige vaardigheden laten zien in hun eerste levensjaren in vergelijking met leeftijdsgenoten. Op dit moment is nog niet duidelijk hoe vaak deze achterstand in cognitieve, communicatieve en/of gedragsmatige ontwikkeling voorkomt, welke ontwikkelingsgebieden het meest zijn aangedaan, wat deze achterstand in ontwikkeling veroorzaakt, en of nieuwe SMN-behandelingen invloed hebben op het ontstaan ervan.

Om de beste zorg en ondersteuning te bieden aan kinderen met SMA, is het belangrijk om een beter beeld te krijgen van deze achterstand in cognitieve, communicatieve en/of gedragsmatige ontwikkeling, en hun frequentie en verloop te bestuderen. Het vinden van de oorzaak en uitkomst op langetermijn zal helpen bij het verbeteren van diagnose, behandeling, zorg en begeleiding van patiënten en hun families. Daarom is verder onderzoek nodig om ervoor te zorgen dat kinderen met SMA de best mogelijke ondersteuning krijgen om zich zo goed mogelijk op alle gebieden te kunnen ontwikkelen.

Doelstellingen van de workshop:

1. **Samenbrengen van experts:** Artsen, wetenschappers, onderzoekers en patientvertegenwoordigers van over de hele wereld deelden hun ervaringen en onderzoek naar hersenontwikkeling, inclusief cognitieve, communicatieve en/of gedragsmatige ontwikkeling, bij kinderen met SMA. Dit betrof zowel kinderen met SMA type 1 als kinderen die via hielprikscreeningprogramma's of prenatale tests waren gediagnosticeerd.
2. **Aanpakken van zorgen van ouders & kennis over de algehele ontwikkeling:** De groep bekeek en onderzocht de huidige en beste manier om de algehele ontwikkeling bij kinderen met SMA te beoordelen en te volgen vanaf jonge leeftijd. Hiermee werd gehoor gegeven aan de zorgen van ouders en verzorgers om manieren te onderzoeken hoe een ontwikkelingsachterstand zo vroeg mogelijk op te sporen.
3. **Verbeteren van vroege zorg en behandeling:** Het is van het grootste belang dat er richtlijnen komen hoe een mogelijke achterstand in de cognitieve, communicatieve en

gedragsontwikkeling te herkennen en de kinderen zo vroeg mogelijk in deze ontwikkeling te ondersteunen of te behandelen.

4. **Planning van toekomstig onderzoek & samenwerking:** De bijeenkomst stelde belangrijke kennishiaten vast en maakte plannen voor toekomstig onderzoek. Dit omvatte grote studies naar de verschillende gebieden van de ontwikkeling bij kinderen met SMA, diagnostische hulpmiddelen te verbeteren, zorgrichtlijnen op te stellen en onderzoek naar mogelijke behandelingen mogelijk te maken.

Resultaten van de workshop:

Experts bevestigden dat een deel van de door hen gevolgde kinderen met SMA type 1, die zonder de nieuwe behandelingen de vroege kinderjaren niet zouden hebben overleefd, nu tekenen van een veranderde algehele ontwikkeling vertonen waarbij spraak en/of taal, sociale interactie, gedrag en/of cognitieve vaardigheden worden beïnvloed. Dit wordt ondersteund door recent fundamenteel en preklinisch onderzoek dat suggereert dat lage SMN-eiwitwaarden de ontwikkeling van de hersenen in de baarmoeder en mogelijk in het vroege postnatale leven beïnvloeden.

Kinderen met 1 of 2 kopieën van het *SMN2*-gen, danwel kinderen die al vroeg symptomen hebben of met vertraging een SMN-behandeling krijgen, lijken een hoger risico te lopen op deze vertraagde cognitieve, communicatieve en/of gedragsmatige ontwikkeling. De impact van huidige SMN-behandelingen op deze ontwikkeling is nog onduidelijk en vraagt om verder onderzoek.

Vroege opsporing van mogelijke problemen in de ontwikkeling en tijdige verwijzing naar klinische specialisten en therapeuten lijken belangrijk. Ook het ondersteunen van het welzijn van kind en gezin kan centraal staan bij het verbeteren van uitkomsten op de langetermijn.

De werkgroep was het er unaniem over eens dat een internationale samenwerking noodzakelijk is voor het ontwikkelen van een kernstrategie en richtlijnen over hoe de algehele ontwikkeling van de kinderen te volgen en verder onderzoek naar deze specifieke factoren in te zetten en te ondersteunen. Experts pleitten voor een gestandaardiseerde multimodale methode om de cognitieve, communicatieve en gedragsmatige ontwikkeling te beoordelen, op te nemen in nationale databases om gegevensverzameling en onderzoekssamenwerking te verbeteren.

Impact voor patiënten en hun families:

- **Vroege monitoring & interventie:** Net als andere kinderen met chronische neurologische aandoeningen kunnen kinderen met SMA baat hebben bij nauwgezette follow-up, preventieve behandelingen en vroege interventies. Ten aanzien van de spraak- en/of taalontwikkeling gaat het in het bijzonder om logopedie. Behandelaars van jonge kinderen met SMA moeten actief screenen op ontwikkelingsproblemen door te luisteren naar ouders en gestandaardiseerde screenings- of beoordelingsinstrumenten te gebruiken.
- **Zorgvuldige interpretatie van beoordelingsinstrumenten:** Standaard testen voor screening van cognitieve, communicatieve en gedragsmatige ontwikkeling zijn niet altijd bruikbaar bij kinderen met (ernstige) motorische, ademhalings- of slikproblemen. Daarnaast dienen de testen niet op één moment te worden afgenomen, maar moet er een longitudinale beoordeling worden overwogen om de ontwikkeling in de loop van de tijd te volgen.

- **Ondersteuning van families & belangenbehartiging:** Patientvertegenwoordigers benadrukten het belang van het voorlichten van ouders over vroege tekenen van ontwikkelingsachterstand bij kinderen die hierop risico lopen, maar ook op het belang van het bieden van begeleiding die zich richt op sterke (ontwikkelings)punten van het kind. Families hebben behoefte aan informatie, psychosociale ondersteuning, contact met lotgenoten en toegang tot effectieve behandelingen.

- **Wereldwijde impact & onderzoekssamenwerking:** Er is internationale consensus onder SMA-experts dat samenwerking tussen verschillende centra essentieel is om de aanwezigheid van de ontwikkelingsachterstand te definiëren en fundamenteel en klinisch onderzoek te faciliteren dat nodig is om de oorzaken cognitieve, communicatieve en gedragsmatige ontwikkelingsachterstand bij SMA beter te begrijpen. Het betrekken patient- of familieperspectief bij onderzoeks- en zorgstrategieën is waardevol om ondersteuning voor kinderen met SMA te waarborgen en te verbeteren.

Volgende stappen:

Om beter te begrijpen hoe SMA de hersenontwikkeling beïnvloedt, zijn experts van plan om:

1. Bevindingen uit deze workshop te delen – Verspreiden van de belangrijkste conclusies om bewustzijn te vergroten.
2. Een online enquête uit te zetten – Onderzoeken hoe vaak ontwikkelingsachterstand in cognitie, communicatie en gedrag voorkomen, en daarvan de kenmerken en verloop te bestuderen om specifieke SMA-subgroepen te identificeren.
3. Diagnostische en behandelrichtlijnen te ontwikkelen voor cognitieve, communicatieve en gedragsmatige ontwikkelingsstoornissen bij SMA.
4. Onderzoekswerkgroepen te vormen – Een onderzoeksalliantie opzetten om zowel klinische als preklinische aspecten van SMA te bestuderen, waaronder diepe fenotypering, diagnostische hulpmiddelen, hersenanatomie, moleculaire biologie en biomarkers.

Deze doelen en vervolgstappen zullen helpen de zorg voor mensen met SMA te verbeteren en tonen de noodzaak aan voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek om te begrijpen waarom de ontwikkeling anders kan zijn bij kinderen met (ernstige varianten van) SMA en hoe dit komt.

Een volledig rapport zal worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders* (PDF).