

Standort: Hoofddorp, Niederlande

**Titel: 249. ENMC-Workshop zur Rolle von Dystrophin im ZNS bei Muskeldystrophie Duchenne: Auswirkungen auf die klinische Versorgung und die translationale Forschung**

Datum: 29. November -1. Dezember 2019

Organisatoren: Dr. J. Hendriksen (Niederlande), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr. H.E. Kan (Niederlande) und Prof. F. Muntoni (UK) Übersetzungen dieses Berichts von:

Übersetzung Deutsch: Prof. U. Schara

Teilnehmer: Dr. Y. Aoki (Japan), Dr. P. Collin (Niederlande), Dr. M. Colvin (USA), Dr. N. Doorenweerd (Niederlande), Prof. A. Ferlini (Italien), Dr. A. Goyenvalle (Frankreich), Dr. J. Hendriksen (Niederlande), Dr. J. Hoskin (UK), Dr. HE Kan (Niederlande), F. Lamy (Frankreich), Dr. K. Maresh (Großbritannien), Prof. F. Muntoni (Großbritannien), Dr. E.H. Niks (Niederlande), Prof. U. Schara (Deutschland), Prof. D. Skuse (Großbritannien), Prof. V. Straub (Großbritannien), Prof. S. Takeda (Japan), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr. N. Truba (USA), Prof. S. Tyagarajan (Schweiz), Dr. C. Vaillend (Frankreich), Dr. M. van Putten (Niederlande), Prof. J. Vissing (Dänemark), Dr. E. Vroom (Niederlande).

Der 249. ENMC-Workshop fand vom 29. November bis 1. Dezember 2019 statt und brachte 24 Vertreter von Patienten, Neuromuskulären-, Neuropsychologie- und Psychiatrie-Expertinnen und Experten aus Europa, den USA und Japan zusammen.

Das Thema dieses Workshops waren die Komorbiditäten des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Duchenne- und Becker-Muskeldystrophien (DMD bzw. BMD). Die molekulare Grundlage für die Beteiligung des Gehirns bei Patienten mit DMD und BMD wird zunehmend aufgedeckt. Wir wissen jetzt, dass kognitive, verhaltensbedingte und psychiatrische Symptome bis zu 50% der Personen mit DMD betreffen können, und neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit BMD eine hohe Prävalenz von ZNS-Komorbiditäten besteht. Dieser Befund steht im Zusammenhang mit dem Mangel an mehreren Dystrophin-Varianten, auch Isoformen genannt, während der Entwicklung des Gehirns an verschiedenen Stellen. Diese Symptome des Zentralnervensystems haben wichtige klinische Auswirkungen auf die Betroffenen, ihre Teilhabe und Lebensqualität.

Noch wichtiger ist, dass diese ZNS-Symptome im klinischen Umfeld häufig nicht richtig erkannt und behandelt werden. Darüber hinaus werden sie von den in der Entwicklung befindlichen Gentherapien nicht angesprochen, da diese Behandlungsansätze hauptsächlich auf die Verbesserung der Skelett- und Herzmuskelfunktion abzielen und nicht auf das Gehirn der Patienten. Die Themen des dreitägigen Workshops umfassten experimentelle und klinische Aspekte, die für das Dystrophin im Gehirn relevant sind.

In Bezug auf die experimentellen und präklinischen Aspekte diskutierten wir:

1. ...die genetische Regulation der verschiedenen Formen von Dystrophin im Gehirn und ihre Verteilung in verschiedenen Gehirnregionen, wobei auf Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen dem menschlichen Modell und dem Mausmodell hingewiesen wird;
2. ...welche die Proteine sind, die mit den verschiedenen Formen von Dystrophin in verschiedenen Bereichen des Gehirns interagieren;
3. ...welche Verhaltens- und Strukturkorrelationen bestehen in verschiedenen Mausmodellen mit genetischen Veränderungen, die die verschiedenen Formen von Dystrophin im Gehirn auf unterschiedliche Weise stören, und wie sich dies im Laufe der Zeit ändert
4. ...die Wirkung der Wiederherstellung verschiedener Formen von Dystrophin nach der Geburt unter Verwendung verschiedener Gentherapien.

In Bezug auf die klinischen Themen diskutierten wir:

- Wie häufig und wie schwer sind gehirnbedingte Symptome bei DMD/BMD?
- Was kann die Bildgebung des Gehirns über die Merkmale des Dystrophin-Mangels aussagen (sowohl bei DMD- als auch bei BMD-Patienten)?
- Was können uns die menschlichen Symptome lehren, um die eingehendere Beurteilung der mdx-Mausmodelle, denen die verschiedenen Formen von Dystrophin fehlen, zu lenken, und umgekehrt, welche Merkmale aus den Studien an Mäusen hervorgehen, die bei Patienten weiter untersucht werden sollten;
- Was sind die empfohlenen Pflegestandards für die Beurteilung und Behandlung von ZNS-Symptomen?
- Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung, um das Ergebnis von DMD/BMD-Patienten zu verbessern, bei denen neuropsychiatrische Symptome auftreten?

Die Vertreter der Patientenvertreter formulierten auf elegante Weise, wie häufig und signifikant die kognitiven Symptome bei betroffenen Personen sind, und hoben die zusätzliche Belastung für die Familien hervor, die diese Symptome verursachen.

Zu oft konzentrieren sich die neuromuskulären Spezialisten ausschließlich auf die Muskel- und Herzkomplicationen, ohne auf die frühzeitige Diagnose und Intervention bei Hirnproblemen zu achten. Es ist ermutigend, dass zumindest einige der Verhaltensaspekte von DMD durch Medikamente verbessert werden können, aber diese Therapien werden nicht systematisch eingesetzt. Es ist noch viel mehr Forschung erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen für die ZNS-Symptome zu untersuchen, um spezifischere Interventionen zu finden.

Die Teilnehmer waren sich einig, in Bezug auf Patientenregister, Versuchsmodelle und klinische Studien zu diesen Themen weiter zusammenzuarbeiten, und es wurden spezielle Arbeitsgruppen gebildet, um bestimmte Bereiche zu behandeln. Diese Zusammenarbeit wird auch durch die kürzlich bewilligten Forschungsgel der Europäischen Union für H2020 zur Behandlung der Hirnbeteiligung bei Dystrophinopathien (BIND) unterstützt, der im Januar 2020 beginnen wird.

Ein vollständiger Bericht der Konferenz ist derzeit in Vorbereitung und wird in Neuromuscular Disorders veröffentlicht werden.