

## **Bericht**

**Ort:** Hoofddrop, Niederlande

**Titel:** 265. internationaler ENMC Workshop "Muskelbildung bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD): Bedeutung für klinische Studien"

**Datum:** 22 – 24 April 2022

**Organisatoren:** Giorgio Tasca (Italien), Shahram Attarian (Frankreich), John Vissing (Dänemark), Jordi Diaz-Manera (UK).

**TeilnehmerInnen:** Hermien Kan (Niederlande), Nens van Alfen (Niederlande), Anna Pichiecchio (Italien), Pierre Carlier (Frankreich), Robert-Yves Carlier (Frankreich), Sabrina Sacconi (Frankreich), Roberto Fernandez Torron (Spanien), Francesco Santini (Schweiz), Teresa Gerhalter (Deutschland), David Bendahan (Frankreich), Doris Leung (USA), Linda Heskamp (UK), Kristen Meiburger (Italien), Nicol Voermans (Niederlande), Aurea Martins-Bach (UK), Olof Dahlqvist Leinhard (Schweden). Mauro Monforte (Italien) and Sanne Vincenten (Niederlande) im Early-Career Program.

Maria Vriens-Munoz Bravo (Niederlande), Raj Badiani (UK) and Michal Rataj (Polen) als Patientenvertretung. George Padberg (Niederlande) nahm als Zuhörer teil.

Der 265. internationale ENMC-Workshop zum Thema " Muskelbildung bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD): Relevanz für klinische Studien" fand als hybrides Treffen statt, mit 21 Teilnehmer in Präsenz und 5 Teilnehmer online.

Die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD), eine der häufigsten Muskeldystrophien, befindet sich an der Schwelle zu klinischen Therapiestudien. Die Forschungsgemeinschaft ist daher engagiert die Voraussetzungen für klinische Studien zu gewährleisten, weshalb zwei große Konsortien gegründet wurden, die die Entwicklung von Medikamenten vorantreiben sollen (das FSHD Clinical Trial Research Network mit Sitz in den USA, CTRN, und vor kurzem das FSHD European Trial Network, ETN). Im Wesentlichen ist die FSHD durch ihren genetischen Entstehungsmechanismus und das Ausbreiten der muskulären Schädigung im Vergleich zu den anderen Muskeldystrophien einzigartig.

Die Muskeldarstellung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in letzter Zeit als ein wichtiges Instrument zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen etabliert. Bei FSHD haben die Erkenntnisse aus MRT-Studien einen wesentlichen Beitrag zu einem besseren Verständnis dieser Krankheit und ihren heterogenen Verlauf beigetragen. Ein wichtiger Aspekt, der jedoch noch nicht ausreichend berücksichtigt wurde, ist die spezifische Rolle der Muskelbildung für die Diagnose und die Verlaufskontrolle von FSHD-Patienten sowie ihre Rolle in klinischen Studien. Dieser Workshop bot eine wertvolle Gelegenheit, Fachleute auf diesem Gebiet zusammenzubringen, um ihre Erfahrungen und ihr Wissen zu teilen. Darüber hinaus wurde das Treffen genutzt die Zweckmäßigkeit und die Vereinheitlichung der Bildgebungsverfahren

speziell bei FSHD zu diskutieren, da es bisher keine Tagung gab, die speziell diesen Themen gewidmet war.

Als Vorbereitung für den Workshop wurde eine Umfrage über die in den teilnehmenden Zentren verfügbaren bildgebenden Verfahren (MRT, Ultraschall) durchgeführt, welche für die Untersuchung von FSHD verwendet werden; die Resultate werden Teil des Arbeitsberichts sein.

**Tag 1.** Die erste Sitzung zum Thema "Qualitative MRT" (geleitet von Giorgio Tasca) fokussierte auf die Verwendung konventioneller/Standard-MRT-Sequenzen (vor allem T1 gewichtete und T2 gewichtete-STIR), um diagnostische Fragestellungen anzugehen und Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten der Krankheit zu ziehen, die bei dieser Krankheit besonders heterogen ist. Die unterschiedlichen Erfahrungen der neuromuskulären Zentren in Italien, Frankreich und Spanien wurden vorgestellt. Zusätzlich wurde die Möglichkeit, ähnliche Informationen aus der visuellen Evaluierung quantitativer MRT-Protokolle (Dixon) abzuleiten, sowie die Unterschiede zwischen FSHD-Typ-1- und Typ-2-Patienten und geschlechtsspezifische Unterschiede diskutiert.

**Tag 2.** Sitzung 2 ("Quantitative MRT", unter dem Vorsitz von John Vissing) befasste sich mit der Anwendung von MRT-Protokollen, mit denen der Fettgehalt und die Wasserdynamik (reflektiert die Krankheitsaktivität) der einzelnen Muskeln gemessen werden können. Es wurden die praktischen Erfahrungen verschiedener Zentren (in Dänemark, Italien, den Niederlanden und den USA) mit der Anwendung solcher Techniken in Querschnitts- und Längsschnittstudien von FSHD-Patienten erläutert. Gemeinsame Forschungsergebnisse und Unterschiede in den Messprotokollen wurden erörtert, und als Aktionspunkt des Workshops soll eine gemeinsame Analyse der Daten realisiert werden. Zum Schluss wurde die Möglichkeit besprochen in möglichst kurzer Zeit quantitative Ganzkörperfett- und -wasserdaten zu erhalten, indem verschiedene Protokolle kombiniert werden, welche je nach verfügbaren technischen Ressourcen der verschiedenen beteiligten Zentren ausgewählt werden.

Sitzung 3 ("Erfahrungen aus Studien mit MRT") wurde von Shahram Attarian geführt. Muskel-MRT wurde bereits im Rahmen von zwei internationalen multizentrischen interventionellen Studien zu FSHD eingesetzt (ATYR1940 von aTyr pharma und Redux4 von Fulcrum therapeutics). Die Referenten berichteten über ihre einschlägigen Erfahrungen und erläuterten, wie MRT-Biomarker sowohl bei der Rekrutierung als auch bei den Studienergebnissen eingesetzt wurden und welche Lehren daraus gezogen wurden, auch im Hinblick auf ähnliche Anwendungen bei anderen neuromuskulären Erkrankungen. Olov Dahlqvist Leinhard (Vertreter des Unternehmens AMRA medical, der während des Vortrags und der anschließenden Diskussion per Video zugeschaltet war) erläuterte das Versuchsprotokoll, die Analyse-Pipeline und die verschiedenen MRT-basierten Parameter zur Analyse des Muskelvolumens und des Fettgehalts, die in der ReDux4-Studie verwendet wurden.

Sitzung 4 zum Thema "Korrelation mit funktionellen Ergebnissen und anderen Techniken" wurde von Jordi Diaz-Manera geleitet. Die klinische Aussagekraft der bildgebenden Messungen wurde in einer detaillierten Analyse der verfügbaren Daten erörtert. Die Daten zeigten, dass die quantitative MRT in der Lage ist, Veränderungen in der Muskelstruktur zu erkennen, bevor die Patienten eine klinische Verschlechterung erfahren, und dass einige Metriken hilfreich sein könnten, um Veränderungen der Muskelfunktion im weiteren Verlauf vorherzusagen. Vorgestellt wurden auch mit künstlicher Intelligenz unterstützte Methoden für die Muskelsegmentierung, die ein wesentlicher, aber derzeit zeitaufwändiger Schritt für die quantitative Bildgebung ist. Innovative Techniken zum Nachweis von Fibrose und MRT-Spektroskopie für metabolische Veränderungen waren die Themen der letzten Vorträge dieser Sitzung.

Die Sitzung 5 zum Thema "Muskel-Ultraschall" wurde von Nens van Alfen geleitet. Ultraschall ist eine nicht-invasive Technik, mit der Muskeln abgebildet und ihre strukturellen Merkmale beurteilt werden

können. Es wurde ein detailliertes Protokoll für die Untersuchung von neuromuskulären Patienten und insbesondere von Patienten mit FSHD vorgestellt und von den Teilnehmern diskutiert, wobei ein allgemeines Interesse an einer möglichen Anwendung in verschiedenen Zentren bestand. Die niederländische Gruppe zeigte Querschnitts- und Längsschnitt-Ultraschalldaten, auch speziell für die Gesichtsmuskeln, welche mit anderen bildgebenden Verfahren schwer zu beurteilen sind. Deep Learning für die automatische Segmentierung von Ultraschallmuskeln, analog zu dem, was in der vorherigen Sitzung vorgestellt wurde, war das abschließende Thema des Tages.

**Tag 3** stand ganz im Zeichen der gemeinsamen Diskussion. Die Teilnehmenden waren sich einig über den diagnostischen Nutzen von MRT in bestimmten Fällen und über ihre wichtige Rolle bei der Stratifizierung von Patienten für die Teilnahme an einer klinischen Studie. Die Expertise im Bereich Ultraschall ist derzeit auf bestimmte Zentren beschränkt, stellt aber eine interessante Technik dar, die, wenn sie an mehreren Standorten standardisiert wird, dazu beitragen könnte, auch im Rahmen klinischer Studien zusätzliche Informationen zur MRT zu liefern.

Bei der quantitativen MRT sollten weitere Anstrengungen unternommen werden, um die Protokolle zu harmonisieren und zu optimieren, die in vorherigen Studien eingesetzt wurden. Angesichts der Heterogenität und mangelnden Voraussagbarkeit der FSHD sollten die Forschenden eine Ganzkörpererfassung anstreben und spezifische Sequenzen zur Bewertung der Krankheitsaktivität einbeziehen. Auch die Idee, die Wahl des/der spezifischen bildgebenden Biomarker(s) auf die Wirkung des untersuchten Medikaments abzustimmen, kam deutlich zum Ausdruck.

Es wurde ein Konsens darüber erzielt, dass die in den verschiedenen Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf veröffentlichten quantitativen MRT-Daten einer Gesamtanalyse unterzogen werden müssen, um deren Aussagekraft zu erhöhen und möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse über den Krankheitsmechanismus und -verlauf zu erzielen. Es sollten Schritte zur Umsetzung neuer fortschrittlicher Bildgebungsprotokolle unternommen werden, die umfassendere Informationen in kürzerer Aufnahmezeit liefern könnten. Eine Koordinierung, mit der bereits im CTRN bestehenden Arbeitsgruppe für Bildgebung, ist zwingend erforderlich, um die Bemühungen zu intensivieren. Zu diesem Zweck werden gemeinsame Sitzungen, sowohl online als auch live, organisiert.

Um die Ergebnisse des Workshops breitenwirksam zu vermitteln, werden diese auf den nächsten ETN-Sitzungen der FSHD und auf dem IRC-Kongress der FSHD im Jahr 2022 vorgestellt, zusätzlich zu dem vollständigen Bericht, der in der Zeitschrift *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht wird.