

Neurocognition and behaviour

Citation for published version (APA):

Hellebrekers, D. M. J. (2021). *Neurocognition and behaviour: diagnostic work-up and interventions in Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20210423dh>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210423dh](https://doi.org/10.26481/dis.20210423dh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

In **Chapter 1**, we introduced the subject and the aims of this thesis.

Duchenne (DMD) and Becker (BMD) muscular dystrophy are heritable progressive neuromuscular disorders that are caused by mutations in the dystrophin (*DMD*) gene. Both disorders predominantly occur in boys. Mutations in the *DMD* gene result in an absence of the dystrophin protein in DMD and a partial production of dystrophin in the less severe variant BMD.

The *DMD* gene is responsible for encoding multiple dystrophin isoforms in various tissues (i.e. muscles, kidneys, retina and the brain). Previous research has focused on the relation between disturbed brain dystrophin expression and the presence and severity of brain-related comorbidities such as neurocognitive and behavioural problems. For both disorders, additional information on the existence of dystrophin-associated neurocognitive and behavioural problems is recommended. Furthermore, with regard to the diagnostic work-up, various measurements have been used to evaluate the presence of behavioural and psychosocial problems in DMD and BMD, but an overview of adequate measurements is lacking. Finally, interventions that may limit the influence of the brain-related comorbidities have not been evaluated scientifically previously. In this thesis, we aimed to examine the (1) presence of dystrophin-associated neurocognitive and behavioural problems in DMD and BMD, (2) diagnostic work-up for the assessment of behavioural and psychosocial problems in DMD and BMD and (3) treatment effects i.e. a psychological intervention (i.e. cognitive working memory training) and a psychopharmaceutical (methylphenidate) treatment in DMD.

In **Chapter 2**, we compared the presence of disorder specific differences in neurocognition and behaviour of male patients with DMD to male patients with Neurofibromatosis type 1 (NF1). NF1 is caused by mutations in the NF1 gene which is responsible for the production of the neurofibromin protein. This protein is localized in various tissues such as in neurons and glial cells in the brain. Previous NF1 literature has focused on a relation between the disturbed production of neurofibromin in brain tissue and the presence of cognitive and learning problems. In current study, patients of the DMD and NF1 groups underwent neurocognitive assessment for regular clinical care. Results displayed that males with DMD not significantly differ in intellectual abilities, verbal (working) memory, visuospatial abilities and sustained attention compared to males with NF1. Results of behavioural questionnaires completed by parents and teachers displayed no significant differences between the DMD and NF1 group. On average, overlapping neurocognitive and behavioural problems were found for the

neurogenetic disorders, DMD and NF1, suggesting that these problems are not solely caused by gene mutations resulting in a lack of expression of one specific protein.

In **Chapter 3**, we longitudinally assessed neurocognitive data on verbal span capacity and information processing speed of males with DMD. Additionally, we explored the presence of a genotype-phenotype relation. The outcomes of span capacity and processing speed of the total sample were compared at two time points. The cohort was further divided in subgroups to explore associations between the dystrophin brain isoform (Dp140) and performances on verbal span and processing speed. For the total group we found lower verbal span capacity at the first and second assessment, whereas processing speed was normal at both assessments. Subgroup analyses suggested lower scores on verbal span and processing speed for males missing the brain dystrophin isoform, Dp140, compared to males with intact Dp140 expression. In DMD, a developmental stagnation in verbal span capacity, irrespective of processing speed, is detected through longitudinal follow-up. This stagnation appears to be more pronounced in males missing the brain dystrophin isoform, Dp140.

In **Chapter 4**, outcomes of neurocognitive testing and self-report behavioural questionnaires were used to describe the neurocognitive and behavioural features of adult BMD patients. Results of the BMD group were compared to norm data and were additionally correlated with disease severity measures (i.e. motor function tests such as ten meter run/walk test and the Performance Upper limb test 1.2). Results showed that the (estimated) intellectual abilities, verbal memory, processing speed and executive functions were below average compared to the norm population, though outcomes still fell within normal clinical ranges. Results of self-report questionnaires were on average normal. Our findings reveal that adult BMD patients may exhibit minor neurocognitive impairments and no significant behavioural problems.

In **Chapter 5**, we described the neurocognitive and behavioural profiles of three brothers with BMD carrying a similar in-frame deletion of exons 45-48. The intellectual abilities of the brothers ranged from normal to high. All had difficulties with processing speed and math. Outcomes of executive functioning, working memory, attention and reading differed between the brothers. In addition, a variability in cognitive development between the brothers was noted as well. Our findings suggest that the cognitive and behavioural features of paediatric BMD patients may vary regardless of gene mutations and exposure to similar environmental factors.

In **Chapter 6**, we described a systematic review on instruments used to assess behavioural and psychosocial functioning of patients with DMD and BMD. Additionally, we reviewed the psychometric properties and applicability of the instruments used. Sixty-one instruments were used in 54 studies (51 DMD and 3 BMD) of which the CBCL is the most commonly used instrument, despite that it lacks disease specific psychometric information. Based on our psychometric results, three instruments can be appropriate for screening of psychosocial problems: the Psychosocial Adjustment and Role Skills Scale 3rd edition, the Paediatric Quality of Life Inventory Generic module, and the Life Satisfaction Index for Adolescents with Duchenne muscular dystrophy. Psychometric properties of screening instruments for behavioural and emotional problems should be further evaluated, though appropriate instruments may be: the Strengths and Difficulties Questionnaire, the Generalized Anxiety Disorder-7 item questionnaire, and the Patient Health Questionnaire. To ascertain a gold standard for screening of behavioural, emotional and psychosocial functioning of DMD and BMD patients further research should evaluate the abovementioned instruments. For definite diagnostics of behavioural disorders, it is recommended to administer the gold standard multi-method, multi-source and multi-setting assessment, because of the high risk for overlapping comorbidities in DMD and BMD.

In **Chapter 7**, we studied whether (1) computerized training improves dystrophin-associated verbal working memory problems of DMD patients, (2) effects of training are present immediately at post-intervention, at 3 and 8 months follow-up and (3) training improves problems that arise from the learning disabilities of the patients. We found short and long-term, near and far transfer effects for verbal and visual working memory, academics (reading and math), processing speed and fluid reasoning. Parent questionnaires showed minimal changes in executive behaviour, whereas teachers reported no changes at all time-points. Though, the repeated measures of parent reports on working memory functioning displayed positive effects of training. These effects were evaluated using single case experimental design analyses. Our findings show promising results of computerized working memory training in DMD patients with a comorbid learning disability and working memory problems. Our explorative near and far transfer effects are comparable to outcomes of previous studies evaluating patient populations with learning disabilities or ADHD without DMD. We might speculate that dystrophin is not involved in working memory networks as previously expected.

In **Chapter 8**, we evaluated the effectiveness and safety of methylphenidate (MPH) treatment for learning problems in males with DMD and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). At short-term follow-up an improvement in attention

(i.e. concentration, impulsivity and distractibility) was noticed in four of ten patients. Suboptimal effects were reported in another four patients and no effects were found for two patients. At long-term follow-up, seven patients considerably improved in attention. No major medical side effects were reported. Our data showed that MPH can be clinically effective for learning problems in DMD with comorbid ADHD. Regular cardiac follow-up and close monitoring of its side effects and neuropsychological effects is recommended.

Overall, the studies in this thesis provide new information on brain-related comorbidities in cognition and behaviour in DMD and BMD. Evaluation of cognition and behavioural functions and their development is of great importance for both neuromuscular disorders. No consensus is shown on diagnostic work-up of behavioural and psychosocial problems in DMD and BMD. Additionally, we presented first positive effects of psychological (i.e. cognitive) interventions and psychopharmacological treatment to reduce brain-related comorbidities in DMD. Future studies should elucidate the mechanisms (e.g. genetics, neurophysiological alterations and brain structure abnormalities) that may underlie the brain-related comorbidities and how these influence the severity of the comorbidities. This would improve the diagnostic work-up and would facilitate the use of appropriate and targeted interventions.

Samenvatting

In **hoofdstuk 1** introduceren we het onderwerp en het doel van dit proefschrift.

Duchenne (DMD) en Becker (BMD) Spierdystrofie, zijn erfelijke, progressieve spierziekten die veroorzaakt worden door veranderingen oftewel mutaties in het Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) gen. Dit gen is onderdeel van het erfelijk materiaal, het DNA. Deze spierziekten komen vrijwel uitsluitend voor bij jongens.

De mutaties in het DMD-gen zorgen ervoor dat het eiwit dystrofine niet - bij Duchenne Spierdystrofie - of minder wordt aangemaakt - bij de mildere variant Becker Spierdystrofie. Het dystrofine gen is verantwoordelijk voor de productie van meerdere dystrofine isoformen die voorkomen in verschillende lichaamsweefsels, namelijk in de spieren, de nieren, het oog en het brein. Het wetenschappelijk onderzoek heeft de laatste jaren zich beziggehouden met het onderzoeken van het verband tussen de verstoorde productie van dystrofine in het brein en het vaker voorkomen van neurocognitieve (d.w.z. leer- en denkproblemen) en gedragsproblemen. De exacte rol van dystrofine in cognitie en gedrag blijft onduidelijk. Het doel van dit proefschrift was om de relatie tussen dystrofine in het brein en de veelvoorkomende gedrags- en neurocognitieve problemen verder te beschrijven. Tevens hebben we middels een literatuurstudie de in de wetenschappelijke literatuur gebruikte psychologische meetinstrumenten in kaart gebracht.

Tot slot, er is nog weinig onderzoek verricht naar behandelingen om de gevolgen van de gedrags- en neurocognitieve problemen te verminderen. In dit proefschrift onderzoeken we twee behandelingen bij jongens met DMD, namelijk een psychologische interventie (cognitieve werkgeheugentraining) en een medicamenteuze behandeling ter verbetering van de aandacht (methylfenidaat).

In **hoofdstuk 2** vergelijken we het neurocognitief en gedragsmatig functioneren van jongens met DMD met dat van jongens die een andere genetische aandoening hebben, namelijk het neurofibromatose type 1 (NF1). NF1 wordt veroorzaakt door een mutatie in het NF1 gen dat verantwoordelijk is voor de productie van het eiwit neurofibromin. Dit eiwit komt voor in verschillende lichaamsweefsels, onder andere in neuronen en glia cellen in het brein. De huidige NF1 literatuur heeft zich de laatste jaren beziggehouden met het verband tussen de verstoorde productie van het eiwit neurofibromin in het brein en het voorkomen van cognitieve- en leerproblemen.

Uit de resultaten van ons onderzoek blijkt dat de jongens met DMD niet verschillen van jongens met NF1 voor wat betreft intelligentie en specifieke neurocognitieve functies zoals intellectuele vaardigheden, werkgeheugen, visueel-ruimtelijke vaardigheden en

volgehouden aandacht. Op basis van gedragsvragenlijsten die zijn ingevuld door ouders en leerkrachten, kunnen geen significante verschillen in het voorkomen van gedragsproblemen vastgesteld worden tussen de DMD- en de NF1-groep. Concluderend, er zijn overeenkomstige neuropsychologische profielen bij de DMD- en NF1 groep. Dit wekt de suggestie dat gedrags- en neurocognitieve problemen bij deze genetische aandoeningen niet alleen veroorzaakt worden door een genetische mutatie, voortvloeiend uit de afwezigheid van één specifiek eiwit.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we in een longitudinaal retrospectief onderzoek de neurocognitieve gegevens van verbale geheugenspanne en informatieverwerkingsnelheid van jongens met DMD. Bovendien hebben we de mogelijke aanwezigheid van een genotype-fenotype relatie onderzocht. Hiermee wordt bedoeld een verband tussen de erfelijke (DNA) eigenschappen en de uiterlijke kernmerken van een individu.

De resultaten van twee meetmomenten naar verbalegeheugenspanne en verwerkingssnelheid voor de totale groep jongens met DMD werden vergeleken. Vervolgens werd de totale groep opgedeeld in subgroepen, om het verband tussen het dystrofine isoform in het brein (Dp140) en de neurocognitieve gegevens te onderzoeken. Op beide meetmomenten presteerde de totale groep laag op de verbalegeheugenspannetaak, terwijl de verwerkingssnelheid normaal was. Gegevens van de subgroepen laten na analyse zien dat jongens waarbij het dystrofine isoform in het brein (Dp140) ontbreekt, een lagere prestatie leveren in verbalegeheugenspanne en verwerkingssnelheid dan jongens waarbij dit eiwit intact is.

Concluderend zien we bij jongens met DMD een stagnatie in de ontwikkeling van verbalegeheugenspanne, die onafhankelijk blijkt te zijn van problemen in verwerkingssnelheid. Deze stagnatie lijkt nadrukkelijker aanwezig te zijn bij jongens, waarbij het dystrofine isoform (Dp140) in het brein mist.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de resultaten van neurocognitieve testen en gedragsvragenlijsten op basis van zelf-rapportage van volwassen patiënten met BMD.

De resultaten van de BMD-groep werden vergeleken met normdata. Daarnaast werden correlaties onderzocht tussen de uitkomsten van de neurocognitieve testen en gedragsvragenlijsten en de meetscores die de ernst van ziekte weergeven (in het bijzonder door gestandaardiseerde testen die informatie geven over spierkracht en bewegen zoals de 10-meter-ren-/looptest en de Performance Upper Limb Test 1.2.).

De resultaten lieten zien dat de (geschatte) intellectuele vaardigheden, het verbale geheugen, de verwerkingssnelheid en de executieve functies van de BMD groep laaggemiddeld zijn ten opzichte van de normdata. Echter, klinisch gezien vallen de uitkomsten binnen de normale waardes. De gedragsvragenlijsten toonden geen

afwijkende scores voor de BMD groep. Voorts werd voor geen enkele persoon een neuro-ontwikkelingsdiagnose gemeld zoals een autisme-spectrumstoornis (ASD) of een obsessief-compulsieve stoornis (OCD). Slechts één patiënt was gediagnosticeerd met een aandachts-deficiëntie/hyperactiviteitsstoornis (ADHD). De scores voor de ernst van de ziekte en de resultaten van de neurocognitieve testen en de vragenlijsten correleerden niet significant.

Onze bevindingen tonen aan dat bij volwassenen met BMD geringe cognitieve problemen kunnen voorkomen, onafhankelijk van de ernst van de ziekte. Voor de klinische zorg is het van belang dat klinici op de hoogte zijn van de mogelijke aanwezigheid van deze geringe cognitieve problemen.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de gedrags- en neurocognitieve profielen van drie jonge broers met BMD. Deze broers hebben precies dezelfde mutatie in het DMD-gen (van exon 45-48).

De intellectuele vaardigheden van deze broers variëren van normaal tot hoog. Alle drie de jongens presteren moeizaam in verwerkingssnelheid en rekenvaardigheid. De resultaten van de broers in executief functioneren, werkgeheugen, aandacht en lezen zijn verschillend. Daarnaast worden er verschillen in de cognitieve ontwikkeling gevonden.

Uit deze casuïstische beschrijving kan afgeleid worden dat de gedrags- en neurocognitieve kenmerken van jonge patiënten met BMD ondanks een gelijke mutatie in het DMD-gen en ondanks gelijke omgevingsfactoren, verschillend kunnen zijn.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we een systematisch literatuuronderzoek naar meetinstrumenten voor het psychosociale en gedragsmatig functioneren van DMD- en BMD-patiënten. Daarnaast beoordelen we de psychometrische kwaliteiten en toepasbaarheid van deze meetinstrumenten.

In 54 wetenschappelijke onderzoeken (51 voor DMD, 3 voor BMD) zijn er in totaal 61 meetinstrumenten gebruikt. Daarvan wordt de Child Behavior Checklist het frequentst gehanteerd, ondanks het ontbreken van ziekte-gerelateerde psychometrische informatie. Op basis van de psychometrische bevindingen achten we drie meetinstrumenten geschikt voor het screenen van psychosociale problemen: de Psychosocial Adjustment and Role Skills Scale 3rd edition, de Pediatric Quality of Life Inventory Generic Module en de Life Satisfaction Index for Adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy.

De psychometrische kwaliteiten van meetinstrumenten die gebruikt kunnen worden voor het screenen van gedrags- en emotionele problemen, zouden verder geëvalueerd moeten worden, hoewel de Strengths and Difficulties Questionnaire, de Generalized

Anxiety Disorder-7 item questionnaire en de Patient Health Questionnaire mogelijk bruikbare meetinstrumenten zijn.

Om tot de gouden standaard te komen voor het screenen van gedragsmatig, emotioneel en psychosociaal functioneren van DMD- en BMD-patiënten is verdere evaluatie van de zes bovengenoemde meetinstrumenten geboden. Voor het diagnosticeren van gedragsstoornissen adviseren wij de huidige gouden standaard toe te passen. Dit houdt in dat behandelaars de multi-method, multi-source en multi-setting methode in het assessment gebruiken. Voor de DMD- en BMD-populatie is deze werkwijze aan te bevelen, gelet op het hogere risico van comorbiditeiten (oftewel bijkomende aandoeningen).

In **hoofdstuk 7** beschrijven we of (1) door computertraining van het cognitieve werkgeheugen dystrofie-geassocieerde problemen van het verbale werkgeheugen van jongens met DMD verminderen, of (2) de effecten van training onmiddellijk na interventie, na 3 en 8 maanden follow-up, waarneembaar zijn, en of (3) training leerproblemen kan verminderen.

We vonden korte-en-lange-termijneffecten op het verbale en visuele werkgeheugen, op schoolse vaardigheden als lezen en rekenvaardigheid, verwerkingssnelheid en logisch redeneren. Bij alle meetmomenten hebben ouders op vragenlijsten minimale veranderingen in executieve functiegedragingen gemeld en leerkrachten rapporteerden geen veranderingen. Daarentegen constateerden we aan de hand van terugkerende ouderrapportages positieve effecten op het werkgeheugen als gevolg van training. We gebruikt daarvoor single case experimental design analyses.

Onze bevindingen tonen positieve effecten van gecomputeriseerde training van het werkgeheugen, zowel op de korte als de lange termijn. Deze effecten zijn ook eerder vastgesteld in onderzoeken bij patiënten met leerproblemen of een ADHD-diagnose, zonder DMD. Dit wekt mogelijk de suggestie dat dystrofie een beperktere rol speelt in de specifieke hersennetwerken van het werkgeheugen dan men verwacht. Echter, een andere verklaring zou kunnen zijn dat compenserende mechanismen alternatieve hersennetwerken voor het werkgeheugen gecreëerd hebben om aldus tekortkomingen op te lossen.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we met het oog op leerproblematiek de effectiviteit en veiligheid van een medicamenteuze behandeling -bestaande uit een preparaat van methylfenidaat – bij patiënten met DMD en comorbide ADHD.

Op korte termijn werd er bij vier patiënten een vooruitgang in aandacht (concentratie, impulsiviteit en afleidbaarheid) geconstateerd. Bij vier andere patiënten zagen we suboptimale effecten en bij twee patiënten konden we geen effecten rapporteren.

Op lange termijn zagen we een verbetering in aandacht bij zeven van de tien patiënten. Er werden geen bijwerkingen van de medicijnen gemeld.

Uit de gegevens blijkt dat het preparaat methylfenidaat effectief is voor de behandeling van leerproblemen bij patiënten met DMD en comorbide ADHD. Het verdient aanbeveling bij deze populatie regelmatig een cardiale controle uit te voeren en te monitoren op bijwerkingen (zoals geadviseerd in de landelijke richtlijnen) en neuropsychologische effecten.

Concluderend kunnen we zeggen dat de onderzoeken in deze dissertatie hebben bijgedragen aan nieuwe kennis over de DMD en BMD hersengerelateerde comorbiditeiten. Het (herhaald) evalueren van gedrags- en kennisfuncties en de ontwikkeling van deze comorbiditeiten is van groot belang voor beide spierziekten. Daarnaast zien we nog weinig consensus in het gebruik van psychologische instrumenten bij DMD en BMD. Tevens hebben we in deze dissertatie een eerste aanzet gedaan tot het onderzoeken van interventies gericht op de hersengerelateerde comorbiditeiten bij DMD. Deze resultaten tonen aan dat een psychologische (dwz cognitieve) interventie en medicamenteuze behandeling bestaande uit methylfenidaat de gedrags- en neurocognitieve problemen kunnen verminderen. De rol van diverse mechanismen (o.a. de genetica, neurofysiologische afwijkingen en anatomische afwijkingen van de hersenen) in het voorkomen van en de diversiteit van gedrags- en neurocognitieve problematiek behoeft verder onderzoek. Dit zal het stellen van diagnoses en het opzetten van interventies door zorgprofessionals optimaliseren.