

Abstract 1

Perinataal hersenletsel bij matig-laag prematuur geboren kinderen: de BIMP-studie.

Vivian Boswinkel, Isala Zwolle

V Boswinkel¹⁻², M Krüse¹, J Nijboer³, MN Smit-Wu⁴, SM Mulder-de Tollenaar¹, M Boomsma³, LS de Vries^{2,5}, G van Wezel-Meijler¹

Afdeling ¹Neonatologie, Isala Vrouw-kindcentrum(IVKC), Zwolle, ²UMC Utrecht Brain Center, Universiteit Utrecht, ³Radiologie, Isala, Zwolle, ⁴Kindergeneeskunde, Isala Vrouw-kindcentrum (IVKC), Zwolle, ⁵Neonatologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Introductie: Matig-laag premature kinderen (MLPTs, zwangerschapsduur 32 – 36 weken) hebben een grotere kans op ontwikkelingsstoornissen dan op tijd geboren kinderen. Mogelijk is dit geassocieerd met perinataal hersenletsel. Doel: in kaart brengen van incidentie en aard van perinataal hersenletsel bij MLPTs.

Methode: Prospectieve cohortstudie in het Isala Vrouw-kindcentrum. MLPTs ondergingen seriële schedelechografie en een MRI onderzoek. Beelden werden beoordeeld met speciale aandacht voor supra- en infratentoriale bloedingen, witte stof (WS) schade en afwijkingen aan basale kernen/thalami.

Resultaten: 166 MLPTs werden geïnccludeerd, waarvan 148 werden teruggezien rond de uitgerekende datum. Bij 47 kinderen werden geen afwijkingen gevonden. Honderdnegentien kinderen hadden milde afwijkingen (o.a. inhomogene echogeniciteit WS; kleine intraventriculaire en/of plexusbloedingen; kleine cerebellaire bloedingen; verwijde ventrikels 13 – 15 mm; of een combinatie hiervan). Bij 6 kinderen werden matig-ernstige afwijkingen gezien (veneus infarct, arterieel infarct, ≥ 6 puntvormige WS-laesies en/of verwijde ventrikels > 15 mm).

Conclusie: Rond de uitgerekende datum had een meerderheid (75%) van de MLPTs milde afwijkingen op echo en/of MRI. Dit betrof vooral veranderingen in de WS, verwijde ventrikels en kleine supra- en/of infratentoriale bloedingen. Matig-ernstige afwijkingen kwamen voor bij 3.6% van de MLPTs. Klinisch vervolgonderzoek is nodig om de associatie tussen perinataal hersenletsel en neurologische ontwikkeling te onderzoeken.

Abstract 2

POLR3A varianten met striatale betrokkenheid en extrapyramidale bewegingsstoornissen.

Murtadha Al Saady, Emma kinderziekenhuis Amsterdam, ziekenhuis Heidelberg

I Harting¹, M Al-Saady², I Krägeloh-Mann³, A Bley⁴, M Hempel⁵, T Bierhals⁵, S Karch⁶, U Moog⁷, G Bernard⁸, R Huntsman⁹, RML van Spaendonk¹⁰, M Vreeburg¹¹, A Pujol¹², MS van der Knaap^{2,13}, PJW Pouwels¹⁴, NI Wolf²
Afdeling ¹Neuroradiologie, Universiteit Heidelberg, Academisch ziekenhuis Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 60120 Heidelberg, Duitsland. ²Afdeling Kinderneurologie, Centrum voor kindertwistofzichten, Emma kinderziekenhuis, Amsterdam Universitaire Medische Centra, Vrije Universiteit, Amsterdam neuroscience, Amsterdam, Nederland. ³Afdeling Kinderneurologie en Ontwikkelingsgeneeskunde, Academisch kinderziekenhuis Tübingen, Duitsland. ⁴Academisch kinderziekenhuis, Universitair medisch centrum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Duitsland. ⁵Instituut voor Menselijke Genetica, Universitair medisch centrum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Duitsland. ⁶Centrum voor Kind en Adolescenten Geneeskunde, Kliniek L, Afdeling kinderneurologie en Metabole Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 60120 Heidelberg, Duitsland. ⁷Instituut voor Menselijke Genetica, Heidelberg Universiteit, , Im Neuenheimer Feld 400, 60120 Heidelberg, Duitsland. ⁸Afdelingen Neurologie en Neurochirurgie, Kinder-, en Menselijke Genetica, McGill Universiteit; Afdeling gespecialiseerde Geneeskunde, Afdeling Medische Genetica, McGill Universiteit Gezondheidscentrum; Kindergezondheid en Menselijke Ontwikkelings Programma, Onderzoeksinstituut van het McGill Universitair Gezondheidscentrum, Montreal, QC, Canada. ⁹Afdeling Kinderneurologie, Afdeling Kindergeneeskunde, Universiteit van Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada. ¹⁰Afdeling Klinische Genetica, Amsterdam Universitaire Medische Centra, Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederland. ¹¹Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht, Nederland. ¹²Laboratorium voor Neurometabole Ziekten, Bellvitge Onderzoeksinstituut, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spanje; Centrum voor Biomedisch onderzoek naar Zeldzame ziekten, Institute Carlos III, Madrid, Spanje; Catalaans instituut voor Onderzoek en Specialistisch Onderzoek, Barcelone, Spanje. ¹³Afdeling Functionele Genoom Analyse, Centrum voor Neurogenoom Analyse en Cognitief Onderzoek, Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederland. ¹⁴Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam Universitaire Medische Centra, Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederland.

Inleiding: Het 4H-syndroom wordt gekarakteriseerd door hypomyelinisatie, hypodontie en hypogonadotroop hypogonadisme. Biallelische varianten in POLR3 zijn meestal de oorzaak. De basale ganglia zijn doorgaans niet aangedaan en dystonie staat niet op de voorgrond. Recent zijn echter een aantal patiënten beschreven met pathogene varianten in POLR3A en een atypische presentatie met dystonie en betrokkenheid van de basale ganglia.

Methoden: Genetische, klinische en radiologische bevindingen van 11 patiënten met varianten van POLR3A en betrokkenheid van de basale ganglia zijn retrospectief bestudeerd, met als doel het karakteriseren van een bijzondere variant van POLR3A-gerelateerde ziekte.

Resultaten: Extrapiramidale verschijnselen vormden het kernsymptoom bij alle patiënten, al waren leeftijd bij eerste verschijnselen en ernst variabel. Twee broers waren homozygoot voor c.1771-6C > G in POLR3A; een broer en zus waren homozygoot voor c.1771-7C > G; de zeven anderen hadden ofwel c.1771-6C > G (n = 1) of c.1771-7C > G (n = 7) samen met één andere variant.

Striatale T2-hyperintensiteit en atrofie samen met betrokkenheid van de bovenste cerebellaire pedunkels waren radiologisch karakteristiek.

Conclusie: Klinische en radiologische bevindingen in patiënten met een variant van POLR3A-gerelateerde ziekte karakteriseren deze als een ziektebeeld losstaand van het klassieke 4H-syndroom en zijn geassocieerd met één van twee intronische POLR3A veranderingen, c.1771-6C > G of c.1771-7C > G, in combinatie met een andere variant.

Abstract 3

Vroege afwijkingen op MRI-hersenen bij patiënten met MLD.

Daphne Schoenmakers, Emma kinderziekenhuis Amsterdam

DH Schoenmakers^{1,6}, S Beerepoot^{1,3}, MS van der Knaap^{1,4}, S Groeschel^{5*} en NI Wolf^{1*}

Afdeling ¹Kinderneurologie, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam Universitaire Medische Centra, locatie VUmc en Amsterdam Neuroscience, Amsterdam, Nederland, ²Centrum voor Translationele Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, ³Stamceltransplantatiecentrum voor Kinderen, Princes Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht, ⁴Afdeling Functionele Genetica, Centrum voor Neurogenetica en Cognitief Onderzoek, Vrije Universiteit, Amsterdam, ⁵Afdeling Kinderneurologie en ontwikkelingsgeneeskunde, Universitair Kinderziekenhuis Tübingen, Duitsland, ⁶Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, Amsterdam Universitaire Medische Centra, locatie AMC, *Gedeelde laatste auteurschap

Inleiding: Metachromatische leukodystrofie (MLD) is een zeldzame lysosomale stapelingsziekte. Patiënten worden doorgaans gediagnosticeerd als de ziekte zich klinisch openbaart. Een MRI hersenen is de spil in de diagnostiek en toont vaak karakteristieke witte stofafwijkingen. Desalniettemin, kunnen de MRI-afwijkingen in vroege stadia van de ziekte zeer mild zijn. Het doel van deze studie is een beschrijving geven van patiënten met en de kenmerken van milde tot matige MRI-afwijkingen ten tijden van de diagnose.

Methoden: We evalueerden retrospectief MRI-scans met een MLD-LOES score <16 bij diagnose, zonder restricties voor leeftijd. Patiënten waren afkomstig uit het Amsterdam UMC of Tübingen University Hospital.

Resultaten: 50 MRI-scans van verschillende patiënten werden geïnccludeerd. Milde, matige of zelfs afwezige MRI-afwijkingen werden gevonden in een deel van de symptomatische laat-infantiele patiënten. Deze afwijkingen toonden een beeld suggestief voor 'vertraagde myelinisatie'. In het geval van juveniele patiënten waren lage MLD-LOES scores in nagenoeg alle gevallen geassocieerd met een presymptomatisch stadium van de ziekte. In ons cohort waren geen volwassen patiënten met lage MLD-LOES scores.

Discussie: Laat-infantiele patiënten kunnen, zelfs in aanwezigheid van een pyramidaal syndroom, normale of alleen mild en specifiek afwijkende MRI-scans hebben. Dit is een mogelijke diagnostische valkuil. Het herkennen van deze vroege MRI-afwijkingen is belangrijk voor adequate diagnostiek

Abstract 4

NfL en GFAP zijn betrouwbare biomarkers in metachromatische leukodystrofie en benadrukken het belang van pediatrische referentiewaarden.

Shanice Beerepoot, Emma kinderziekenhuis Amsterdam

Shanice Beerepoot^{1,2,3}, Hans Heijst⁴, Birthe Roos⁵, Mirjam M. C. Wameling⁵, Jaap Jan Boelens^{2,6}, Caroline A. Lindemans^{3,7}, Peter M. van Hasselt⁸, Edwin H. Jacobs⁹, Marjo S. van der Knaap^{1,10}, Charlotte E. Teunissen^{*4}, Nicole I. Wolf^{*1}

Afdeling ¹Kinderneurologie, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam Universitaire Medische Centra, Amsterdam, ²Centrum voor Translationele Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, ³Stamceltransplantatiecentrum voor Kinderen, Princes Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht, ⁴Neurochemisch laboratorium, Afdeling Klinische Chemie, Amsterdam Universitaire Medische Centra en Amsterdam Neuroscience, Amsterdam ⁵Metabool Laboratorium, Afdeling Klinische Chemie, Amsterdam Universitaire Medische Centra, locatie VUmc, en Amsterdam Neuroscience, en Amsterdam Gastro-enterologie en Metabolisme, Amsterdam ⁶Department of Pediatrics, Stem Cell Transplant and Cellular Therapies, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA ⁷Afdeling Kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universiteit Utrecht, Utrecht ⁸Afdeling Metabole Ziekten (kinderen), Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universiteit Utrecht, Utrecht, ⁹Afdeling Klinische Genetica, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, ¹⁰Afdeling Functionele Genetica, Centrum voor Neurogenetica en Cognitief Onderzoek, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam *Gedeelde laatste auteurschap

Inleiding Er is behoefte aan biomarkers die de prognose, behandelingsmogelijkheid en restziekteactiviteit kunnen voorspellen bij metachromatische leukodystrofie (MLD). In deze studie zijn de associaties tussen Neurofilament Light (NfL) en Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)-waarden met MLD-fenotype, behandelingsmogelijkheid en ziekteactiviteit gedurende follow-up geanalyseerd.

Methoden NfL- en GFAP-waarden waren gemeten in 11 liquor- en 92 bloedmonsters van 40 MLD-patiënten middels een Single Molecule Array, en vergeleken met liquor- en bloedwaarden van 38 pediatrische en 38 volwassen controles. Patiëntgegevens werden retrospectief verzameld. MLD-fenotype werd bepaald door de beginleeftijd van symptomen. Ziekteactiviteit werd geëvalueerd met gevalideerde motorfunctie- en MRI-scores.

Resultaten Presymptomatische en symptomatische MLD-patiënten hadden verhoogde NfL-bloedwaarden bij diagnose. Deze waarden waren het hoogst bij laat-infantiele en vroeg-juveniele MLD-patiënten, en bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor behandeling. Daarentegen waren GFAP-bloedwaarden slechts verhoogd bij symptomatische MLD-patiënten, zonder significante associatie met behandelingsmogelijkheid. Beide biomarkers konden snelle ziekteprogressie bij laat-infantiele en vroeg-juveniele MLD-patiënten voorspellen. Daarnaast bleven zowel NfL- als GFAP-bloedwaarden verhoogd bij onbehandelde en behandelde MLD-patiënten gedurende follow-up, maar waren alleen NfL-bloedwaarden geassocieerd met MRI-verslechtering.

Discussie NfL en GFAP in bloed zijn veelbelovende niet-invasieve biomarkers voor ziekteactiviteit in MLD-patiënten, maar alleen NfL-bloedwaarden dragen waarschijnlijk bij aan behandelingsbesluitvorming en het meten van restziekteactiviteit na behandeling. Beide biomarkers vereisen pediatrische referentiewaarden.

Abstract 5

Paranodale Antistoffen bij CIDP.

Joyce Roodbol, Erasmus MC, Rotterdam

Joyce Roodbol, Elke Jacobs, Marie-Claire de Wit
Afdeling Neurologie en Kinderneurologie, Erasmus MC, Rotterdam

Inleiding: Typische Chronisch Inflammatoire Demyeliniserende Polyradiculoneuropathie (CIDP) wordt gekenmerkt door een progressieve zwakte die langer duurt dan 2 maanden, soms met sensibele uitval en afwezige of verlaagde reflexen. Een andere bekende presentatie is een A-CIDP, waarbij de A staat voor acuut. Er is een snel progressief begin, gevolgd door frequente relapses. De laatste jaren blijkt zowel de klinische als immunologische presentatie van CIDP veel heterogener te zijn dan gedacht. Dit heeft ook invloed op de meest adequate behandeling. De behandeling van eerste keus voor een typische CIDP zijn intraveneuze immunoglobuline (IVIg).

In deze presentatie willen we twee patienten presenteren met CIDP met een slechte respons op de IVIg. **Methoden:** De klinische kenmerken en bevindingen bij aanvullend onderzoek van twee kinderen, gediagnosticeerd met CIDP met een slechte respons op IVIg werden beoordeeld.

Resultaten: Twee kinderen (4 en 6 jaar oud) presenteren zich met een klinisch beeld passend bij CIDP. Beide hebben een slechte respons op IVIg. Aanvullend onderzoek toont in één casus neurofascine 155 antistoffen en in de andere casus CNTN1 antistoffen aan.

Conclusie: Bij kinderen met een klinisch beeld passend bij CIDP, maar met een slechte respons op IVIg moet men denken aan paranodale antistoffen.

Abstract 6

Transitie van kind naar volwassenzorg in het spina team?

Carola McDonald, Amsterdam UMC

C McDonald¹, J van der Geugten², DP Bakker¹

Afdeling ¹Kinderneurologie, Amsterdam UMC Locatie VUmc, ²Hogeschool Inholland

Inleiding: Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 75 kinderen geboren met spina bifida (open rug). Tachtig procent van hen bereikt de volwassen leeftijd. Uit literatuur blijkt dat implementatie van een individueel transitieplan (ITP) een duidelijke verbetering geeft in de transitie van de adolescent naar de volwassenzorg. Om hulpvragen in kaart te brengen werd het Ready Steady Go-transitieprogramma geïmplementeerd. Dit bestaat uit vragenlijsten die acht domeinen omvatten. Met de ingevulde vragenlijsten gaat de verpleegkundig specialist in gesprek met patiënt en ouders en wordt gezamenlijk een plan gemaakt om te werken aan zelfstandigheid.

Vraagstelling: Wat is de gebruiksvriendelijkheid en tevredenheid van patiënten en ouders/verzorgers over de vragenlijsten van het RSG-programma en zijn de vragenlijsten volledig en op de juiste wijze ingevuld?

Methode: Deze cross-sectionele pilotstudie heeft de tevredenheid en gebruiksvriendelijkheid van de RSG-vragenlijsten gemeten door middel van een steekproef van tien jongeren tussen twaalf en achttien jaar met spina bifida en hun ouders.

Resultaten: De gebruiksvriendelijkheid en tevredenheid scoorden ruim voldoende. Alle respondenten beoordeelden de behandelde onderwerpen als belangrijk.

Conclusie: Patiënten en ouders waren tevreden over de vragenlijsten van het RSG-programma en konden ze volledig en juist invullen. Verder onderzoek naar het effect van dit transitieprogramma op de transitie is aan te bevelen

Abstract 7

“Intense Imagery movements”, complexe motor stereotypieën bij kinderen en volwassenen.

Emily Boske, UMCG

Emily Boske¹, Jesse Booi¹, Maraike A Coenen¹, Jolinde Spoelstra-Niezink², Rick Brandsma³, Deborah Sival¹

Afdeling ¹ (kinder)neurologie, Beatrix kinderziekenhuis University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen; ²Accare University of Groningen, Groningen; ³

Inleiding: ‘Intense Imagery Movements’ (IIM) zijn complexe motor stereotypieën (CMS) die optreden tijdens het inbeelden van virtuele scènes. Patiënten met CMS-IIM worden onvolledig herkend en soms naar de tertiaire poli bewegingsstoornissen verwezen.

Methode: Wij ondervroegen 1. Nederlandse neuropsychologen en kinderneurologen naar de bekendheid met CMS-IIM en 2. een internationaal forum van ouders/patiënten met CMS-IIM naar de gezondheid, co-morbiditeit, ernst, kwaliteit van leven, en het psychosociaal functioneren. De opgenomen CMS-IIM fragmenten werden door 2 kinderneurologen gefenotypeerd.

Resultaten: 1. 24% (23/97) zorgprofessionals meldden bekendheid met CMS-IIM (18/28 kinderneurologen; 5/69 psychologen). 2. geretourneerde enquêtes (n=31) van het CMS-IIM patiënten betroffen 68% zelf-diagnoses van patiënten met een gemiddelde leeftijd van 17 jaar (range 3-58 jaar; gemiddelde presentatie-duur 15 jaar) met 50% psychologische- en 0% neurologische- co-morbiditeit. De fenotypische omschrijvingen van IIM-CMS (n=22) bevatten kenmerken van dystonie (53%), chorea (40%) and tics (7%). De ervaren ernst van de CMS-IIM was geassocieerd met psychologische comorbiditeit, sociaal functioneren en kwaliteit van leven.

Discussie: Het niet onderkennen van CMS-IIM door zorgprofessionals lijkt geassocieerd met zelfdiagnoses en hiaten in de begeleiding. In verband met het persisterende karakter en de impact op het sociaal en psychisch functioneren, kan herkenning, inzicht en begeleiding bijdragen aan het welzijn van CMS-IIM patiënten.

Abstract 8

Slaap bij zeldzame Mendeliaanse syndromen: van mens naar de vlieg en terug.

Lara van Renssen, Radboud ziekenhuis Nijmegen/ Kempenhaeghe Heeze

LV van Renssen¹, M Coll-Tané¹, B van Reijmersdal^{1,2}, J Kummeling¹, N van den Broek², A Schenck¹, S Pillen², T Kleefstra¹

Afdeling ¹Genetica, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen, ²Centrum voor Slaapgeneeskunde, Kempenhaeghe, Heeze

Inleiding: Slaapproblemen worden regelmatig gezien bij kinderen met aangeboren ontwikkelingsstoornissen ten gevolge van een zeldzame DNA mutatie (Mendeliaanse syndromen). Deze slaapproblemen vormen een van de meest vervelende problemen die het dagelijks leven van patiënten en hun families beïnvloeden. Desondanks is het slaapgedrag van deze patiëntengroepen vaak niet goed in kaart gebracht. We onderzoeken of specifieke slaapproblemen voorkomen bij bepaalde syndromen en of deze geassocieerd zijn aan de onderliggende genetische

defecten.

Methode: Het slaapgedrag van personen met zeldzame syndromen wordt in kaart gebracht middels vragenlijsten en slaapdagboeken. Aanvullend doen we slaaponderzoek bij fruitvlieg-modellen van deze syndromen, waarin bijna alle humane slaapparameters ook kunnen worden onderzocht en vergeleken.

Resultaten: We hebben d.m.v. retrospectief dossier onderzoek in een cohort van 1559 personen, mutaties in 79 genen gekoppeld aan slaapproblematiek. In een eerste selectie van deze genen hebben we vergelijkbare slaapproblemen gevonden in fruitvlieg-modellen. Onze preliminaire data biedt inzichten in biologische mechanismen die aan de slaapfenotypen ten grondslag kunnen liggen, en in mogelijke therapieën die vertaald kunnen worden naar de kliniek.

Conclusie: Slaapproblemen komen veel voor bij kinderen met zeldzame syndromen. We proberen de rol van de onderliggende genetische aandoening hierin te begrijpen met als doel een gerichtere behandeling af te kunnen stemmen.

Abstract 9

Voorspellers voor de effectiviteit van nusinersen bij SMA – de SMA Motor Map studie.

Leandra Ros, UMCU

LAA Ros¹, BTHM Sleutjes², HS Goedee², F Asselman¹, RI Wadman³, I Cuppen⁴, WL van der Pol³

Afdelingen ¹Neurologie & Neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht; ²Neurologie & Neurochirurgie, Klinische neurofysiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht; ³Neurologie & Neurochirurgie, Spieren voor Spieren Kindercentrum Universitair Medisch Centrum Utrecht; ⁴Kinderneurologie en Spieren voor Spieren Kindercentrum Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht.

Inleiding: Hereditaire proximale Spinale spieratrofie (SMA) is een mono-genetische aandoening, waarbij een “loss-of-function” mutatie in het SMN1-gen leidt tot een tekort aan SMN-eiwit, met als gevolg degeneratie van perifere motorneuronen. Het beloop van SMA is doorgaans milder bij aanwezigheid van een hoger aantal kopieën van het tweede SMN-gen (SMN2). Het beloop zonder behandeling is altijd progressief. Sinds 2016 is er voor patiënten in Nederland behandeling beschikbaar: het herhaaldelijk, intrathecaal toegediende SMN2-antisenseoligonucleotide ‘nusinersen’ (Spinraza). Nusinersen is onderzocht in twee trials bij selecte patiëntgroepen: baby’s met SMA type 1 en 2 SMN2-kopieën en kinderen met SMA type 2&3 tot 9,5 jaar met 3 SMN2-kopieën. Nusinersen is bewezen effectief gebleken om de motorische functies bij een kleine meerderheid van de patiënten te verbeteren. Het effect op lange termijn, bij oudere kinderen of volwassenen, andere SMA-types of SMN2-kopieën is onbekend. De ontwikkeling van biomarkers voor de (in)effectiviteit van nusinersen is daarom essentieel.

Methoden: In 2020 is de “SMA Motor Map” studie van start gegaan, waarbij met een innovatief EMG-protocol verschillende aspecten van het perifere zenuwstelsel worden geanalyseerd als potentiële biomarker gedurende behandeling met nusinersen.

Resultaten en Discussie: Aan de hand van een casus laten we zien welke belangrijke vragen onderzocht worden met deze studie.

Abstract 10

Spiertonusafwijkingen in de algemene Nederlandse zuigelingenpopulatie.

Lilian Straathof, UMCG

LJM Straathof¹, KR Heineman^{1,2}, EG Hamer^{1,3}, M Hadders-Algra¹

¹Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Kindergeneeskunde – divisie Ontwikkelingsneurologie, ²Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle, ³Radboudumc, afdeling Neurologie, Nijmegen

Inleiding: Adequate spiertonus is belangrijk voor de motorische ontwikkeling van het kind. Beoordeling ervan is een standaardonderdeel in het neurologisch onderzoek van de zuigeling. Doel van deze studie was bepalen van de prevalentie van spiertonusafwijkingen in de algemene zuigelingenpopulatie, en evaluatie van associaties tussen spiertonusafwijkingen en perinataal risico enerzijds en neurologische ontwikkeling anderzijds.

Methoden: Cross-sectioneel onderzoek waarin 1100 zuigelingen representatief voor de Nederlandse zuigelingenpopulatie eenmalig onderzocht werden op de leeftijd van 1,5-12 maanden. Spiertonus en neurologische ontwikkeling werden beoordeeld met de neurologische en ontwikkelingsschaal van de Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment. Perinatale informatie verkregen we middels vragenlijsten en medische dossiers.

Resultaten: De helft van de zuigelingen had een afwijkende spiertonus in één of twee lichaamsdelen. 8% had een afwijkende spiertonus in drie of vier lichaamsdelen (duidelijk afwijkend patroon). Geïsoleerde hypotonie in

benen en geïsoleerde hypertonie in armen waren de meest voorkomende spiertonusafwijkingen. Het laatstgenoemde patroon en het duidelijk afwijkend patroon waren geassocieerd met een hoger perinataal risico en suboptimale neurologie. Het duidelijk afwijkende patroon was geassocieerd met een lagere ontwikkelingsscore.

Discussie: Lichte spiertonusafwijkingen komen veel voor bij zuigelingen. Een afwijkende spiertonus in drie of vier lichaamsdelen is klinisch relevant: het is geassocieerd met een hoger perinataal risico en suboptimale neurologische ontwikkeling. Abstract 11

Abstract 11

Het natuurlijk beloop van spinale spieratrofie (SMA) in een nieuw tijdperk.

Camiel Wijngaarde, UMCU

CA Wijngaarde, I Cuppen, M Stam, LAM Otto, F Scheijmans, FL Asselman, RI Wadman, ES Veldhoen, WL van der Pol

Afdeling (kinder)neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Inleiding: Spinale spieratrofie (SMA) is een ernstige neuromusculaire aandoening, waarvoor recent nieuwe therapieën beschikbaar zijn gekomen. Effectiviteit van deze middelen is tot nu toe bewezen op kortere termijn, voor jongere kinderen met nog kortere ziekte duur. De langere termijn effecten zijn nog onduidelijk. Om meer inzicht te krijgen zijn zowel langdurige follow-up, als goede vergelijkingen met het natuurlijk beloop essentieel. Natuurlijk beloop data van met name oudere kinderen, tieners en volwassenen is echter schaars.

Methoden: In een prospectief prevalentie cohort onderzochten we het longitudinale beloop van verschillende klinische karakteristieken van patiënten met genetisch bewezen SMA.

Resultaten: Meer dan 350 patiënten werden geïnccludeerd. Het longitudinale beloop van overleving, beademing, ontwikkeling van een scoliose, spierkracht en longfunctie verschilt aanzienlijk tussen SMA typen, maar ook tussen op jongere leeftijd al verder te onderscheiden subtypen. Onderscheiden van deze subtypen is daarmee ook van belang voor counseling. Verlies van spierkracht en motoriek verloopt voor alle typen overwegend lineair, zonder de eerder vermoedde stabilisatie van de ziekteprogressie op latere leeftijd.

Conclusie: SMA typen kunnen het beste worden onderscheiden op basis van hoogst behaalde motorische mijlpalen op de kinderleeftijd. Het natuurlijk beloop van de SMA typen hangt vervolgens vooral af van de leeftijd waarop motorische vaardigheden verloren raken.

Abstract 12

N-of-1 studies voor precisiebehandelingen bij monogene epilepsiesyndromen.

Victoria Defelippe, UMCU

VM Defelippe¹, EH.Brilstra², H Cross³, FO'Callaghan³, E Perucca⁴, WM Otte⁵, BPC Koeleman⁶, FE Jansen¹, KPJ Braun¹

Afdeling ¹Neurology, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht, ²Clinical Genetics,

University Medical Center, Utrecht, ³Institute of Child Health, University College London, London, UK,

⁴IRCCS C. Mondino Foundation and University of Pavia, Pavia, Italy, ⁵Neurology, University Medical Center,

Utrecht, ⁶Department of Molecular Genetics, University Medical Center Utrecht.

Inleiding: Monogene epilepsiesyndromen zijn zeldzame aandoeningen en het gevolg van één afwijking in één gen. Het karakteriseren van deze genetische varianten heeft tot behandeling op maat, oftewel precisiebehandelingen, geleid. Precisiebehandelingen herstellen de door de mutatie veroorzaakte moleculair effecten. Het bewijs voor precisiebehandelingen bij deze doelgroep beperkt zich tot kleine cohorten of retrospectieve studies, doordat het een zeldzame en heterogene patiëntenpopulatie betreft. Een alternatief onderzoeksdesign voor deze doelgroep zijn N-of-1 studies, waarbij de individuele patiënt herhaaldelijk periodes met de actieve en controle interventies ondergaat. N-of-1 studies bieden een kans op gepersonaliseerde studies voor patiënten met zeldzame ziektes waarbij het hoogste niveau van bewijs op individueel niveau te bereiken is.

Methoden: Een retrospectieve studie naar het gebruik van precisiebehandelingen bij monogene epilepsiesyndromen binnen de European Reference Network EpiCARE wordt verricht. Op basis van de geïdentificeerde patiënten karakteristieken, behandelingschema's en belangrijkste klinische uitkomsten wordt er een N-of-1 methodologische pipeline ontworpen.

Resultaten: Aanbevelingen voor het gebruik en toepassen van N-of-1 studies worden opgesteld met aandacht voor geschikte behandelingschema's, randomisatieprocedures en vooraf gedefinieerd uitkomstmaten.

Conclusie: De resultaten van deze studie faciliteren het opzetten van N-of-1 studies voor precisiebehandelingen

bij patiënten met monogene epilepsiesyndromen, en bevorderen het behalen van hoog-kwaliteit bewijs voor het vastleggen van adequate, en veilig behandeladvies.

Abstract 13

KETO-Plaza : innovatie in managen Ketogeen Dieet Therapie, kan het beter?

Elles van der Louw, Erasmus MC, Rotterdam

EJTM van der Louw¹, M Verhagen¹, S Walet¹, S Dirne van Alst¹, Liesbeth Rietveld², S van den Berg², RF Neuteboom², S Koudijs²

Afdeling ¹ Diëtetiek, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam, ²Afdeling Kinderneurologie, Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam

Introductie: Ketogeen Dieet Therapie (KDT) is een extreem vetrijk-koolhydraatbeperkt dieet voor behandeling van kinderen met therapie resistente epilepsie. KDT toepassing is complex in de dagelijkse toepassing en vraagt veel van ouders. KDT impliceert een aanzienlijke logistieke en administratieve workload voor het behandelteam. KETOplaza is een in 2019 ontwikkelde online tool voor ouders en behandelteam voor het managen van KDT. Doel: doelmatiger en efficiënter gebruiken van KETOplaza door ouders en behandelteam tijdens uitvoering van KDT.

Methoden: Onderzoek naar optimaliseren van KETOplaza gebruik voor informatie-, educatie- en, communicatie doeleinden, de logistiek en administratieve handelingen.

Resultaat: KETOplaza is in 2020 in gebruik genomen (individueel account, volgens eisen AVG) en is gevuld met informatie-, educatie materiaal en diverse tools om te gebruiken bij start en tijdens KDT. KETOplaza biedt mogelijkheid nieuws en informatie te communiceren met ouders en regelt financiële afhandeling van dieetprodukten en controlemiddelen. Recent onderzoek onder ouders en behandelteam wijst uit dat qua inhoud en gebruik van KETOplaza een verbetering kan worden gemaakt.

Conclusie: KETOplaza is een digitale innovatie waarmee ouders in staat zijn KDT zelf te managen en waarmee de administratieve druk van het behandelteam kan worden verminderd. Optimaliseren van de content en gebruiksvriendelijkheid is nodig om de toepassing te verbeteren.

Abstract 14

Een paradoxale reactie op vigabatrine.

Anne Kurver, Juliana kinderziekenhuis Den Haag

A Kurver, L Sie¹, E Peeters¹ en C Catsman²

¹Afdeling kinderneurologie, Juliana kinderziekenhuis Den Haag ²Kinderneurologie Erasmus MC, Rotterdam

Inleiding: Bij het syndroom van West wordt de diagnose gesteld op basis van de trias van salaamkrampen, hypsaritmie op het EEG en een stilstand/regressie in ontwikkeling. Indien de diagnose is gesteld is het belangrijk om de oorzaak te achter halen, ondertussen wordt gestart met de behandeling. Stap 1 in de behandeling van West syndroom is de start van vigabatrine.

Casus: Een meisje van 10 maanden presenteert zich op de spoedpoli van de kinderneurologie i.v.m.hypotonie, een stilstand in de ontwikkeling, bewegingsonrust en ‘aanvallen’. Ouders laten een filmpje zien met aanvallen mogelijk passend bij salaamkrampen. Het EEG laat het beeld van een atypische hypsaritmie zien. Er wordt gestart met vigabatrine. Na ophoging van de vigabatrine verslechtert de conditie van het meisje, nemen de aanvallen en bewegingsonrust toe. Na een klinische opname, het staken van vigabatrine en de start van levetiracetam, knapt ze op tot een niveau beter dan voor de start van vigabatrine. Ondertussen is er een uitslag van het genetisch onderzoek: 15q11 deletie, van breekpunt 1 t/m breekpunt 5 (een grotere deletie dan bij het klassieke Angelman syndroom).

Conclusie: Hoewel vigabatrine een belangrijk middel is in de behandeling van het Syndroom van West, zijn er ook paradoxale reacties beschreven, die soms kunnen wijzen op een etiologische diagnose.

Abstract 15

Corticosteroiden effectiever dan clobazam: resultaten van een observationele multicentrum studie.

Linde Vijn, UMCU

L Vijn, van den Munckhof, KPJ Braun, FE Jansen

Afdeling 1Neurologie & neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht Hersencentrum, Universiteit Utrecht

Inleiding: Effectiviteit van behandeling van epilepsie met elektrische status epilepticus in slaap (ESES) is vaak teleurstellend en een eenduidige aanpak ontbreekt. In deze studie wordt de effectiviteit van behandeling met clobazam vergeleken met behandeling met corticosteroiden.

Methoden: Gegevens van patiënten gediagnosticeerd met epilepsie met ESES en behandeld in centra in het RESCUE ESES consortium, maar niet in de trial, werden verzameld. Primaire uitkomstmaat was effectiviteit van therapie gedefinieerd als subjectieve verbetering in cognitief functioneren of EEG verbetering (>25% afname EEG-spike-wave-index [SWI] of herstel van fysiologische slaapfenomenen), 6 maanden na start behandeling.

Resultaten: 24 patiënten werden initieel behandeld met corticosteroiden en 48 patiënten met clobazam.

Patiënten die behandeld werden met steroiden toonden een significante verbetering op de primaire uitkomstmaat in vergelijking met kinderen behandeld met clobazam (resp. 96% vs. 56%). Patiënten die behandeld werden met corticosteroiden hadden tevens vaker > 25% afname SWI en herstel van fysiologische slaapfenomenen.

Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een subgroep van MRI negatieve patiënten (n=35).

Conclusie: Deze observationele studie met gestandaardiseerde follow-up toont dat corticosteroiden effectiever zijn in de behandeling van het ESES-syndroom dan clobazam. Tot op heden wordt clobazam vaak als eerste behandeling gegeven, maar op basis van deze studie moet die keuze heroverwogen worden

Abstract 16

Hoogfrequente oscillaties opgenomen met oppervlakte-EEG in neonaten met convulsies.

Lotte Noorlag, UMCU

L Noorlag¹, MA van 't Klooster¹, AC van Huffelen¹, N EC van Klink¹, MJNL Benders², LS de Vries², FSS Leijten¹, FE Jansen¹, KPJ Braun¹, M Zijlmans^{1,3}

Afdeling ¹Neurologie & neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht Hersencentrum, Universiteit Utrecht, ²Afdeling neonatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht Hersencentrum, Universiteit Utrecht,

³Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Heemstede en Zwolle.

Inleiding: Neonatale aanvallen zijn vaak het eerste symptoom van perinatale hersenschade. Hoogfrequente oscillaties (HFO's; ripples: 80-250 Hz; fast ripples: 250-500 Hz) zijn veelbelovende nieuwe biomarkers van epileptogeen weefsel en kunnen worden gevonden in intracranieel en oppervlakte-EEG. Tot op heden kunnen we niet betrouwbaar voorspellen welke neonaten met aanvallen epilepsie zullen ontwikkelen. We vroegen ons af of HFO's gegenereerd kunnen worden door het neonatale brein en klinisch uitkomst, bijvoorbeeld epilepsie, kunnen voorspellen.

Methoden: We selecteerden 24 oppervlakte-EEG's met 175 aanvallen van 16 neonaten en beoordeelden ze visueel op HFO's. Interictale data werden ook beoordeeld.

Resultaten: We vonden HFO's in 13 aanvallen (7%) van vier neonaten (25%); 5025 ripples (aantal 10-1311/min; frequentie 135 Hz; duur 66ms) en 1427 fast ripples (aantal 8-356/min; frequentie 298 Hz; duur 25ms) werden gemarkeerd. Twee neonaten (13%) lieten ook interictale HFO's zien (285 ripples en 25 fast ripples). Alle HFO's kwamen samen voor met scherpe transiënten. We konden nog geen relatie vinden tussen neonatale HFO's en klinische uitkomst.

Discussie: HFO's kunnen gegenereerd worden door het neonatale brein, met name tijdens aanvallen, en komen samen voor met ictale en interictale scherpe transiënten. Ze komen echter niet veel voor en hun potentiële klinische waarde is nog niet duidelijk.

Abstract 17

Vroege herkenning van neonatale genetische epilepsie op basis van het (a)EEG.

Judith A. Pijpers, LUMC

JA Pijpers¹, L Weeke², L Smit^{2,3}, E Jacobs³, AA Vein⁴, LS de Vries⁵, SJ Steggerda⁵, CMPCD Peeters¹

Afdeling ¹Kinderneurologie, ⁴KNF en ⁵neonatologieLeiden Universitair Medisch Centrum;

²neonatologie en ³kinderneurologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Inleiding: Bij neonatale genetische epilepsie is een vroege herkenning en adequate aanvalsbehandeling belangrijk, mede omdat aanvallen vaak resistent zijn voor de klassieke anti-epileptica. In deze case serie beschrijven we vroeg herkenbare (a)EEG karakteristieken van neonatale genetische epilepsie bij een SCN2A mutatie.

Methoden: Beschrijving van klinische kenmerken, aEEG en EEG bij 4 neonaten met epilepsie op basis van een SCN2A mutatie.

Resultaten: Bij alle kinderen startten de neonatale convulsies vanaf dag 2. De aanvallen hadden een semiologie met opvallende tonische kenmerken en desaturatie. Het aEEG toonde een specifiek patroon met kortdurende verhoging in amplitude, gevolgd door een depressie tijdens de aanval. Deze bevindingen correleren met suppressie

op het conventionele EEG tijdens de aanval. Interictaal vertonen de kinderen op het aEEG episoden met kortdurende suppressies op een continu normaal gevolteerd achtergrondpatroon. Alle patiënten werden snel aanvalsvrij na start van een natriumkanaal blokker. Bij follow-up (6 maanden tot 3 jaar) varieerde de ontwikkeling van normaal tot ernstige achterstand.

Discussie: Neonatale genetische epilepsie op basis van een SCNA2 gen mutatie is, net als bij een KCNQ2 mutatie, te herkennen aan het karakteristieke patroon op zowel aEEG als EEG. Door herkenning van dit patroon kan gerichte behandeling met een natriumkanaalblokker snel geïnitieerd worden.

Abstract 18

Hypointensiteiten van de basale ganglia bij volwassenen met GLUT1 deficiëntie syndroom: een nieuwe MRI bevinding.

Anusha van Samkar, Canisius ziekenhuis Nijmegen

A van Samkar¹, WG Leen¹, MAAP Willemsen², AVerrips¹

Afdeling ¹kinderneurologie, Canisius-Wilhelmina ziekenhuis, Nijmegen, ²Afdeling kinderneurologie, Amalia kinderziekenhuis, Radboud UMC, Nijmegen

Inleiding: Glucose transporter eiwit type 1 deficiëntie syndroom (GLUT1DS) is een zeldzame metabole ziekte van het centrale zenuwstelsel die zich kan presenteren met verschillende neurologische verschijnselen, zoals epilepsie en bewegingsstoornissen. Bij de meeste patiënten laat MRI-hersenen geen of aspecifieke afwijkingen zien. Er is weinig bekend over het klinische en radiologische beloop van deze ziekte bij volwassenen.

Methode: Dit is een beschrijving van drie volwassen patiënten met GLUT1DS die zich presenteerden met progressieve loopproblemen en paroxysmale inspanningsgebonden dyskinesieën, waarbij nieuwe beeldvorming verricht werd.

Resultaten: MRI-hersenen toonde bilaterale hypointensiteiten van de basale ganglia. Op eerdere beeldvorming waren deze afwijkingen niet zichtbaar. Hypointensiteiten in de basale ganglia zijn bekend van andere aandoeningen zoals NBIA (neurodegeneration and brain iron accumulation) in het kader van ijzerstapeling, maar nooit eerder beschreven bij GLUT1DS. Onderzoek naar genen geassocieerd met NBIA was bij deze drie patiënten niet afwijkend.

Conclusie: We beschrijven drie patiënten met GLUT1DS met toename van motore klachten, met op MRI-hersenen hypointensiteiten in de basale ganglia die kunnen passen bij ijzerstapeling. Aanvullend onderzoek (bijv. postmortem) is nodig om vast te stellen of het daadwerkelijk om ijzerstapeling gaat. Verder kan GLUT1DS en de geassocieerde mutatie in het SLC2A1 gen toegevoegd worden aan de differentiaaldiagnose van NBIA.

Abstract 19

Pathofysiologische mechanismen voor Early Onset Ataxia met Myoclonus en Epilepsie.

Suus van Noort, UMCG

SAM van Noort^{1,2}, S van Veen¹, MAJ Tijssen¹, TJ de Koning¹, DA Sival^{1*}, DS Verbeek^{2*}

*gedeelde laatste auteurs; Afdelingen ¹(Kinder)neurologie, Beatrix Kinderziekenhuis en ²Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen, Groningen.

Inleiding: Early onset ataxia (EOA) ontstaat voor het 25e levensjaar en presenteert zich binnen een heterogeen spectrum van ataxie, myoclonus (M+) en/of epilepsie (E+ en/of M+E+) fenotypes. Vanwege de heterogene genotype-fenotype relaties is het soms moeilijk de diagnose te stellen. Het doel van deze studie is om de belangrijkste pathologische mechanismen voor EOAM+E+fenotypes te onderzoeken.

Methoden: Wij onderzochten 154 EOA-genen voor bijbehorende 1) anatomische locatie van geassocieerde MRI-afwijkingen, 2) fenotype (EOA, EOAM+, EOAE+, EOAM+E+) en 3) biologische pathways via in silico analyse. We controleerden de uitkomsten van de analyse in een eigen EOA-cohort (80 patiënten; 31 genen).

Resultaten: Thalamus- en corticale afwijkingen zijn significant vaker aanwezig bij EOAM+E+ , thalamus afwijkingen bij EOAM+ en witte stof afwijkingen bij EOAE+ fenotypes. Neurotransmissie en neurogenese zijn gedeelde pathways, welke significant verrijkt zijn in de drie fenotypes. Specifiek zijn lysosomale processen in EOAM+E+, synaptische processen in EOAE+ en lipide processen in EOAM+. In het klinische cohort waren betrokken genen geassocieerd met pathways zoals cellulaire organisatie en cerebellaire purkinje-celmorfogenese.

Discussie: Binnen het spectrum van de EOAM+E+ komen specifieke pathways voor die het fenotype anatomisch en pathogenetisch kunnen verklaren. Inzicht in deze fenotypes en onderliggende pathways dragen bij aan een brede diagnostische benadering en bieden aanknopingspunten voor de behandeling van gemengde bewegingsstoornissen.

Abstract 20

Europees kinder MOG consortium consensus: klinische fenotypes, ziektebeloop en behandeling van anti-MOG geassocieerde aandoeningen op de kindertijd.

Arlette Bruijstens, Erasmus MC

AL Bruijstens¹, EM Wendel², C Lechner³, F Bartels⁴, C Finke⁴, M Breu⁵, L Flet-Berliac⁶, A de Chalus⁶, C Adamsbaum⁷, M Capobianco⁸, G Laetitia⁶, Y Hacohen⁹, C Hemingway¹⁰, E Wassmer¹¹, M Lim¹², M Baumann³, R Wickström¹³, T Armangue^{14,15}, K Rostasy¹⁶, K Deiva^{6,17}, RF Neuteboom¹

Afdeling: Neurology, Erasmus Medical Center, Rotterdam; ²Department of Paediatrics, Klinikum Stuttgart/Olgahospital, Stuttgart, Germany; ³Department of Paediatrics, Division of Paediatric Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria; ⁴Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin / Berlin School of Mind and Brain, Humboldt Universität zu Berlin, Germany; ⁵Paediatrics and Adolescent Medicine, Division of Paediatric Neurology, Medical University of Vienna, Austria; ⁶Paediatric Neurology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospitals Paris-Saclay, Bicêtre Hospital and Faculty of Medicine, Paris-Saclay University, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁷Paediatric Radiology Department, Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospitals Paris-Saclay, Bicêtre Hospital and Faculty of Medicine, Paris-Saclay University, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁸Neurology and Regional Multiple Sclerosis Centre, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy; ⁹Department of Neuroinflammation, Queen Square Multiple Sclerosis Centre, UCL Institute of Neurology / Department of Paediatric Neurology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK; ¹⁰Paediatric Neurology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK; ¹¹Paediatric Neurology, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK; ¹²Children's Neurosciences, Evelina London Children's Hospital at Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London; Faculty of Life Sciences and Medicine, Kings College Hospital, London, UK; ¹³Neuropaediatric Unit, Karolinska University Hospital, Sweden; ¹⁴Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁵Paediatric Neuroimmunology Unit, Neurology Department, Sant Joan de Déu (SJD) Children's Hospital, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁶Paediatric Neurology, Children's Hospital Datteln, Witten/Herdecke University, Datteln, Germany ¹⁷ French Reference Network of Rare Inflammatory Brain and Spinal Diseases, Le Kremlin Bicêtre, France and European Reference Network-RITA.

Inleiding: Tijdens de afgelopen jaren zijn verschillende mono- en multifasische immuun-gemedieerde demyeliniserende syndromen op de kindertijd geassocieerd met aanwezigheid van antistoffen tegen myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). Deze anti-MOG geassocieerde aandoeningen (MOGAD) zijn zeldzaam en klinisch divers, waarbij consensus over klinische classificatie, ziektebeloop en behandeling ontbreekt.

Methoden: Voor oprichting van deze internationale consensus kwam het Europese kinder MOG consortium in januari 2020 voor het eerst bijeen in Parijs. Verschillende focusgroepen werden opgericht voor het opstellen van consensus aanbevelingen. Deze werden vervolgens i.v.m. de COVID19 pandemie in drie online bijeenkomsten met de gehele consensus groep doorgenomen, leidend tot formulering van definitieve Europese consensus aanbevelingen.

Resultaten: Verschillende mono- en multifasische klinische subtypes van MOGAD op de kindertijd werden uiteengezet, inclusief introductie van een klinische classificatie en aanbeveling t.a.v. indicatie voor anti-MOG bepaling. Ook werd het ziektebeloop met risico op restklachten en terugkerende ziekte per fenotype besproken, met daarbij gedetailleerde aanbevelingen t.a.v. leeftijdsgebonden instrumenten voor beoordeling van ziekte-uitkomst. Als laatste werden voor de acute behandeling en onderhoudsbehandeling twee verschillende behandelprotocollen geformuleerd.

Discussie: Deze eerste internationale consensus geeft een overzicht van bestaande data en richtlijn voor de behandeling van MOGAD op de kindertijd. Tijdens de presentatie zal in meer detail ingegaan worden op de inhoud hiervan.

Abstract 21

Acute Flaccid Myelitis' en Guillain-Barré syndroom bij kinderen, een vergelijkende studie naar onderscheidende kenmerken.

Jelte Helfferich, UMCG

J Helfferich¹, J Roodbol², MC de Wit², OF Brouwer¹, BC Jacobs², European AFM working group/ Dutch Pediatric GBS Study Group

Afdeling ¹Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²Afdeling Neurologie, Kinderneurologie en Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

Inleiding: ‘Acute flaccid myelitis’ (AFM) en Guillain-Barré syndroom (GBS) zijn belangrijke oorzaken van een progressieve slappe verlamming bij kinderen. In het begin van het ziektebeloop is het moeilijk AFM en GBS van elkaar te onderscheiden. In deze studie zoeken we naar vroege onderscheidende kenmerken en evalueren we de huidige diagnostische criteria.

Methoden: Een Europees cohort van 26 kinderen met AFM werd vergeleken met een Nederlands cohort van 156 kinderen met GBS. Klinische kenmerken en bevindingen bij aanvullend onderzoek werden vergeleken.

Brighton criteria voor GBS werden toegepast op het AFM cohort en CDC criteria voor AFM op de GBS groep.

Resultaten: Hoewel veel kenmerken overeenkwamen, waren er ook belangrijke verschillen. Kinderen met AFM hadden een kortere tijd tussen prodroom en verlamming, vaker asymmetrische zwakte en minder vaak sensibele stoornissen en pijn. Bij kinderen met AFM was het aantal leukocyten in de liquor hoger. Huidige diagnostische criteria waren niet altijd adequaat in het onderscheiden van AFM en GBS.

Conclusie: Belangrijke verschillen tussen het AFM- en GBS-cohort wat betreft tijdsbeloop en klinische kenmerken kunnen helpen om AFM en GBS van elkaar te onderscheiden in het begin van het ziektebeloop.

Abstract 22

Nieuwe en onverwachte LBSL-fenotypes.

Menno Stellingwerff, Emma kinderziekenhuis Amsterdam

MD Stellingwerff, TEM Abbink, MS van der Knaap

Afdeling kinderneurologie, Emma kinderziekenhuis, Amsterdam Leukodystrofie Centrum, Amsterdam UMC

Inleiding Leuko-encefalopathie met betrokkenheid van hersenstam en ruggenmerg en lactaatverhoging (LBSL) wordt gekenmerkt door typische MRI-afwijkingen en veroorzaakt door DARS2-mutaties. Patiënten zijn meestal relatief mild aangedaan. Enkele ernstig aangedane patiënten met typische MRI-afwijkingen zijn beschreven. Wij beschrijven met WES gediagnostiseerde casus met zeer atypische MRI-afwijkingen.

Methoden Dossiers en MRI-scans van patiënten met DARS2-mutaties en atypische MRI-afwijkingen werden retrospectief onderzocht. De gevolgen van de mutaties werden geïnterpreteerd met predictie-software en de kristalstructuur van het DARS2-gecodeerde eiwit.

Resultaten Twee nieuwe LBSL-fenotypes werden gevonden: vroege, zeer ernstige cerebrale hypoplasie/atrofie (9 patiënten, groep 1), en wittestofafwijkingen zonder hersenstamafwijkingen (6 patiënten, groep 2). Groep 1 was het ernstigst aangedaan met antenataal begin, microcefalie en ernstige ontwikkelingsachterstand. DARS2 mutaties waren disruptiever voor groep 1 dan groep 2.

Discussie DARS2 mutaties veroorzaken zeer heterogene fenotypes. De bevindingen hebben consequenties voor diagnose en begrip van pathofysiologie; zij tonen dat verschillende DARS2 mutaties andere celtypes kunnen beïnvloeden. De afwijkingen in banen van klassieke LBSL wijzen op aantasting van axonen. Ernstige cerebrale hypoplasie/atrofie (groep 1) wijst op dominante neuro-axonale betrokkenheid. In overeenstemming hiermee leidt activatie van biallelische DARS2-nul-mutaties in transgene muizen tot massale neuronale apoptose. Het ontbreken van hersenstambaanafwijkingen (groep 2) suggereert dat niet alle patiënten predominante axonale betrokkenheid hebben.

Abstract 23

Cerebellaire ‘fits’.

Max Hulshoff, Radboud ziekenhuis Nijmegen

MJ Hulshoff¹, CE Erasmus², HMH Braakman²

Afdeling ¹Neurologie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem, ²Afdeling Kinderneurologie, Amalia Kinderziekenhuis, Radboud UMC, Nijmegen

Casus: Een meisje van 7 dagen oud, geboren met een spina bifida aperta en een Chiari-II malformatie, ontwikkelde stereotype aanvallen met plots tonusverlies, axiale contracties, retroflexie van het hoofd, opisthotonus, strekken van de ledematen, huilen, dyscomfort (video 1) en daarbij vaak ernstige apnoes. Vanwege het stereotype karakter van de aanvallen werd bij de verdenking op epilepsie een EEG gemaakt, maar dit liet geen epileptische activiteit zien. De MRI scan toonde hydrocephalus en toegenomen cerebellaire hernatie met compressie van de hersenstam (figuur 1). Na normalisatie van de intracraniele druk middels een ventriculoperitoneale drain, verdwenen de aanvallen.

De hierboven beschreven aanvallen met opisthotonus, hyperextensie van de ledematen en ademhalingsproblemen zijn kenmerkend voor ‘cerebellar fits.’ Er is normaliter geen bewustzijnsdaling en aanvallen worden geregeld voorafgegaan door een ‘drop-attack’, huil, of schop-bewegingen. De aanvallen duren doorgaans 15-20 seconden, maar komen meestal in clusters voor. ‘Cerebellar fits’ zijn een uiting van acute toename van de intracraniele druk door verandering van de liquorstroom, wat uiteindelijk leidt tot hernatie van

de cerebellaire tonsillen en hersenstamcompressie met ernstige apnoe en overlijden tot gevolg. De term 'cerebellar fits' is mogelijk misleidend, daar er sprake is van dysfunctie van de hersenstam en niet van de kleine hersenen. 'Cerebellar fits' worden veelvuldig gemist en/of foutief gediagnosticeerd als epileptische aanvallen of een cardiogene syncope. Snelle herkenning en behandeling van deze potentieel levensgevaarlijke aandoening is dan ook cruciaal!

Abstract 24

10 jaar follow up van slaap en ademhalingsstoornissen bij kinderen met een CDKL5-aandoening *Eveline Hagebeuk; Stichting Epilepsie Instellingen, Zwolle*

EEO Hagebeuk¹, A Smits², A de Weerd³

¹Kinderafdeling, Stichting Epilepsie Instellingen, Zwolle; ²AVG arts, Slaap Centrum SEIN Zwolle; ³Neuroloog, Slaap Centrum SEIN Zwolle

Inleiding: Bij kinderen met een refractaire epilepsie in de eerste drie levensmaanden en ernstige ontwikkelingsvertraging, moet het atypische Rett-syndroom, door een mutatie in het cycline-afhankelijke kinase-achtige 5 (CDKL5) -gen overwogen worden (1). Vaak blijft de medicijnresistente epilepsie (2) bestaan, naast gastrointestinale-, respiratoire problemen en scoliose. Net als bij Rett syndroom, hebben kinderen met een CDKL5-syndroom slaap (90%) - en ademhalingsstoornissen (50%) (3). De slaapproblemen hebben een grote impact op de verzorgers en zijn moeilijk te behandelen. (4)

Bij neurologische ontwikkelingsstoornissen zoals Rett syndroom en Angelman, zijn slaap- en ademhalingsstoornissen chronisch en peristeren op de volwassen leeftijd. De prognose bij CDKL5 kinderen is niet bekend. De ontwikkelingsvertraging bij CDKL5 kinderen verbetert en mogelijk neemt ook de ernst van de slaapproblemen af. Wij evalueerden de aanwezigheid van slaap en ademhalings stoornissen in een cohort Nederlandse CDKL5-patiënten, gedurende 10 jaar.

Methoden; Gedurende 10 jaar follow-up (2011-2021) werd 3 x 24h video-EEG en polysomnografie verricht, en slaapproblemenlijst afgenomen.

Resultaten; Slaapproblemen persisteerden over de 10 jaar, o.a. uitend in een lange inslaap latentie, zeer lage slaapproblemen efficiëntie, en opvallend weinig REM slaap. De ademhalingsstoornissen verbeterden.

Discussie: De slaapproblemen hebben een grote impact op de CDKL5 gezinnen. Een hypothese van de oorzaak evenals (individuele) behandel strategieën zal besproken worden.

1. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations in CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-93.

2. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008; 131: 2647-61.

3. Hagebeuk E, van den Bossche RA, de Weerd AW. Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol*. 2012;55:480-4).

4. Mangatta 2016. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:39

5. Fehr S, Leonard H, Ho G, Williams S, de Klerk N, Forbes D, Christodoulou J, Downs J. There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):

Abstract 25

De meerwaarde van systematische heranalyse van exome sequencing data in de kinderneurologie praktijk *Jolanda Schieving, Radboudumc Nijmegen*

JH Schieving^{2*}, G Schobers^{1*}, HG Yntema¹, M Pennings¹, R Pfundt¹, R Derks¹, T Hofste¹, I de Wijs¹, N Wieskamp¹, S van de Heuvel¹, MI Nelen¹, HG Brunner¹, T Kleefstra¹, EJ Kamsteeg¹, LELM Vissers^{1*}, MAAP Willemsen^{2*}

Afdeling ¹genetica; ²kinderneurologie Radboudumc Nijmegen

Whole exome sequencing (WES) heeft een belangrijke plaats gekregen in de diagnostiek naar de oorzaak van kinderneurologische aandoeningen die vermoedelijk een genetische origine hebben. Tussen 2011 en 2015 hebben wij bij een cohort van 150 patiënten die verwezen waren naar de kinderneurologie en waarvan wij veronderstelden dat er een genetische oorzaak was voor het kinderneurologisch probleem (verstandelijke beperking, bewegingsstoornis, epilepsie en/of neuromusculaire aandoening) met behulp van whole exome sequencing bij 31% van de patiënten (N= 47) een diagnose kunnen stellen, tegenover 7% van de patiënten met standaard diagnostiek (alle andere beschikbare diagnostiek behalve exome sequencing).

Vijf jaar na dato hebben we opnieuw naar de 103 patiënten uit dit cohort gekeken waarbij wij geen definitieve diagnose konden stellen in 2015. In eerste instantie hebben we bekeken of er in de tussentijdse 5 jaar nieuwe

diagnostiek ingezet is op verzoek van ouders en verwijzers. 7 patienten hadden op deze wijze een diagnose gekregen. Daarna hebben we bekeken of er inmiddels nieuwe informatie beschikbaar was over eerder gevonden mutaties in het DNA die in 2015 nog niet gerelateerd waren aan een bekende humane ziektemaar in 2020 wel, 10 patienten kregen langs deze wijze een definitieve diagnose. Nadien hebben we alle exome data opnieuw bekeken met de huidige bioinformatica systemen, dit leidde tot 6 nieuwe diagnoses. Van alle patienten die na deze herevaluatie nog geen diagnose hadden, heeft resequencing plaats gevonden met behulp van de nieuwste whole exome sequencing techniek (TWIST), dit leidde nog eens tot 9 nieuwe diagnoses. In totaal hebben 32 nieuwe diagnoses kunnen stellen met behulp van deze systemische heranalyse, waarmee de diagnostische opbrengt van de WES verhoogd is van 31% (N= 47) naar 53% (N= 79).

Het is dus belangrijk om bij patienten met een vermoedelijk genetische diagnose zonder definitieve diagnose na whole exome sequencing onderzoek na enkele jaren een herevaluatie te doen van de data, omdat hiermee een reële kans bestaat om alsnog een diagnose te kunnen stellen.

Abstract 26

Diencephaal syndroom als oorzaak van failure to thrive

Kim Boshuisen, Prinses Maxima Centrum Utrecht

Kim Boshuisen¹, CMPCD Peeters-Scholte², DG Van Vuurden¹, EW Hoving¹, CR Meijer-Boekel³
Afdeling ¹neuro-oncologie, Prinses Maxima Centrum Utrecht; ²kinderneurologie, Leids Universitair Medisch Centrum; ³ kindergeneeskunde Maag-, Darm en Leverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Casus: Het betreft een jongen van 2,5 jaar. Na ongecompliceerde zwangerschap, geboorte en neonatale periode, ontstonden na ~ 9 maanden voedingsproblemen, wisselend met diarree, en ernstige failure-to-thrive (G/L -4.3 SDS). Na verwijzing wordt hij uitgebreid geanalyseerd en vervolgd door kindergeneeskunde en kinder-MDL. Aanvullend immunologisch, endocrien, metabool en gastro-intestinaal onderzoek toonden geen verklaring. Dieet wordt aangepast. Bij hypercalorisch voeden ontstaat spugen. Consulten fysiotherapie, logopedie en neurologie zijn zonder afwijkingen. Gewicht stagneert, lengte is stabiel. Maagpassage en ontledigingsonderzoek blijkt vertraagd. Werkdiagnose is gastroparese met GER. Herevaluatie kinderneurologie toont geen afwijkingen(schedelomtrek stabiel 0--0.5 SDS). Door postpylorisch voeden stijgt gewicht (G/L -1.9 SDS). Eenmaal daags spugen persisteert. Ontwikkeling gaat goed. Voeding stabiel matig. Na enkele maanden wordt hij bleker, futlozer en vermoeider, spugen verergert, er ontstaat ataxie en bilateraal papiloedeem. MRI hersenen toont een RIP in de hypofysaire/hypothalamie regio met obstructieve hydrocephalus. Partiele tumorresectie toont een pilocytair astrocytoma. Postoperatief is er vlot herstel. Dit is een diencephaal syndroom, waarbij een probleem in het diencephalon zorgt voor ondergewicht, slaapproblemen en temperatuurregulatie problemen. Pas laat ontstaan er neurologische klachten, waardoor delay in diagnose. Doel van deze casus is het onder de aandacht brengen van diencephaal syndroom en indicatie voor beeldvorming ondanks ontbreken van (focaal) neurologische uitvalsverschijnselen.

Abstract 27

Spina Bifida Aperta: Vergelijkende Onderzoeksresultaten na Foetale Open- en Endoscopische- Interventies **Deborah Sival, UMCG**

D.A. Sival¹, A. Pastuszka², T. Koszutski³, A. Heep^{4*} and R.J. Verbeek^{5*}
Afdeling¹Pediatric Neurology, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands; ²Department of Normal and Descriptive Anatomy, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Katowice, Poland; ³Department of Pediatric Surgery and Urology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ⁴Department of Paediatrics and Research Center Neurosensory Science, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Germany
⁵Department of Pediatric Neurology, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam, Netherlands *Both authors qualify as last authors

Introductie: Bij spina bifida aperta (SBA), leiden foetale operaties gemiddeld tot een betere segmentale neurologische uitkomst dan de standaard-neonatale operaties. Foetale operaties kunnen zowel open- als endoscopisch- uitgevoerd worden. Direct onderling vergelijkende studies tussen deze technieken ontbreken nog.

Methoden: We includeerden 17 foetale-open en 13 foetale-endoscopisch geopereerde kinderen en matchten ieder foetaal geopereerd kind voor de leeftijd en het niveau van de laesie met een standaard neonataal geopereerd kind. Per groep bepaalden we de verschillen in: shunt afhankelijkheid, muscle ultrasound parameters, segmentale neurologische conditie, en functionele motorische consequenties.

Resultaten: Ten opzichte van neonataal geopereerde kinderen, vertoonden foetaal geopereerde kinderen minder shunt afhankelijkheid, gunstigere segmentale spier ultrasound waarden en minder neurologische uitval (gemiddeld motorisch verschil 1 segment). Foetaal geopereerde kinderen met L3-L4 lesies vertoonden de grootste functionele motorische winst. Vergelijkende uitkomsten tussen foetale-open versus de foetale-endoscopisch geopereerde kinderen waren niet significant verschillend. Wel troffen we minder morbiditeit, en een tendens tot minder motorische winst in de foetale-open versus de foetale-endoscopisch geopereerde groep (*ns*).

Conclusie: Bij kinderen met SBA, genereren zowel foetale-open als foetale-endoscopische operaties een neuro-protectief effect. In verband met recent verbeterde foetaal endoscopische technieken (tgv een zogn. “leer effect”) is toekomstig gerandomiseerd onderzoek raadzaam om voortgaande uitkomst verschillen te detecteren.