

Beste ouders en verzorgers,

Bij deze willen we u op de hoogte brengen van de ontwikkelingen binnen het ENCORE Expertisecentrum Angelman Syndroom (EAS). Er is afgelopen jaar weer veel gebeurd en we willen dit graag met u delen.

Poli:

Allereerst hebben wij nu 118 kinderen minimaal een keer gezien en gaan we nog met 4 nieuwe kinderen kennis maken. Ook de AS 18+ poli onder leiding van Marlies Valstar is gegroeid naar 40 patiënten in follow-up. Daarnaast zijn er 70 volwassenen in hun eigen omgeving gezien via de ouderenstudie. Dat betekent dat er binnen het EAS meer dan 200 patiënten met AS bekend zijn! We zijn daarmee het grootste klinische centrum in de wereld geworden. Per 1 januari is dr. Maartje ten Hooven-Radstaake, gedragswetenschaper en al poos actief in het AS onderzoek, op onze polikliniek werkzaam, met dank aan de vASN en de Nina Foundation voor hun financiële ondersteuning. Zij zal bij elke poli aanwezig zijn om thema's als slapen, eten, communicatie, gedrag en zindelijkheid met u te bespreken. Zij participeert ook in de AS 18+ poli. Per december zal een nieuwe onderzoeker in ons team starten, Doesjka Hagenaar. Zij zal gaan kijken naar de bevindingen bij het ontwikkel- en gedragsonderzoek bij de Kinder- en Jeugdpsychologie en –psychiatrie en meewerken aan een nieuwe studie, gericht op uitkomstmaten. Lonneke Mocking, verpleegkundige heeft helaas de AS poli verlaten voor een baan buiten het ziekenhuis. We bedanken haar voor haar inzet! We hopen een nieuwe verpleegkundige te kunnen aanstellen.

Toestemmingsformulier en vragenlijst kinderpoli:

In verband met de nieuwe wetgeving moeten wij nauwkeuriger vastleggen waar u als ouder(s) toestemming voor geeft ten aanzien van het verwerken van de gegevens van uw kind. Met deze nieuwsbrief sturen wij een nieuwe versie van het toestemmingsformulier mee met een antwoordenvolp. Wij verzoeken u deze terug te sturen met handtekening van beide ouders, indien beiden gezag dragen. Ook dat is verplicht geworden. Bij voorbaat hartelijk dank !

We zijn verder bezig de vragenlijst aan te passen n.a.v. onze ervaringen en uw opmerkingen afgelopen jaren en te splitsen in een vragenlijst voor bij 1^e bezoek en een voor bij controle bezoek, zodat ouders alleen nog veranderingen van afgelopen periode hoeven aan te geven. Tot nu toe werd deze per post verstuurd voor elk bezoek, binnenkort zal deze vragenlijst door u digitaal ingevuld kunnen gaan worden zodat deze dan rechtstreeks in het elektronisch patiënten dossier (EPD) van uw kind wordt opgeslagen.

Wetenschappelijk onderzoek:

CompAS:

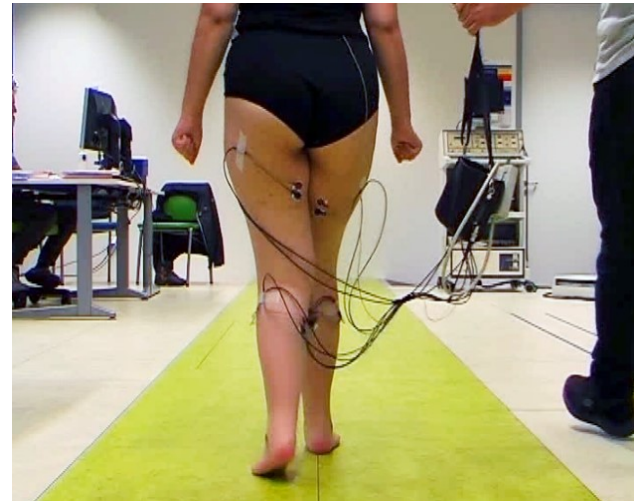
De CompAS studie loopt bij de volwassenen met AS en bij hen zijn we toe aan de laatste fase van de studie. De twee kindergroepen zullen starten in het najaar van 2019 en voorjaar van 2020, de ouders zijn hier inmiddels over ingelicht. Bent u in de controlegroep geloot? Dan zal Cindy of Maartje u in de komende maanden bellen om de Communicatie Matrix af te nemen, een telefonische vragenlijst over hoe uw zoon of dochter momenteel communiceert. De eerste resultaten verwachten we te kunnen presenteren op de Ouderdag in 2020. Ondertussen blijven we ons inzetten voor de implementatie van Ondersteunde Communicatie, ook via het bestuur van de ISAAC-NF waar Cindy als Maartje sinds kort bij aangesloten zijn.

Loopanalyse:

Eind 2018/begin 2019 heeft er een studie plaatsgevonden naar de haalbaarheid van loopanalyse bij kinderen met AS. Deze studie was mogelijk dankzij een subsidie van de Pieter de Joodse stichting. De reden voor deze studie zijn vragen over het looppatroon van de kinderen. Het zou wenselijk zijn om het looppatroon van een kind op verschillende momenten te kunnen vergelijken met zichzelf en elkaar en om het looppatroon van de AS kinderen in kaart te brengen zodat we beter kunnen begrijpen waar loopproblemen door veroorzaakt worden (en, of we hier dan beter op kunnen inspelen met fysiotherapie of hulpmiddelen).

De tien deelnemende kinderen ondergingen een volledige loopanalyse in het looplaboratorium met videoopname en EMG registratie, waarbij ook werd gekeken

of het lukte een krachtenplatform te gebruiken. Daarnaast werd ook een minder uitgebreide vorm uitgevoerd door te lopen over een loopmat met sensoren, de GAITRite®. Bij 10 kinderen is in het looplaboratorium de video-opname gemaakt, 3 kinderen accepteerden de complete analyse met EMG markers én liepen zelfstandig over het krachtenplatform. Op de GAITRite® hebben acht kinderen gelopen. Door ICT-problemen in het begin hebben maar 8 kinderen aan dit deel van de studie deelgenomen. Van zeven kinderen waren de resultaten van de GAITRite® bruikbaar. De sensoren hadden meer moeite om het lopen van kinderen die niet zo goed lopen goed te registreren. Het blijkt aldus dat het mogelijk is om loopanalyses uit te voeren bij kinderen met AS. Loopanalyse op een loopmat met sensoren zijn de beste optie gebleken. 2D videoregistratie toevoegen aan de mat voegt toe en is ook mogelijk. Gekeken moet worden welke loopmat het meest gevoelig is om ook het looppatroon van kinderen die minder goed lopen te kunnen registreren. We gaan verder in het zoeken naar de beste methode om het lopen te kunnen beoordelen en onderzoeken. Wordt vervolgd ! Via deze weg wil Bianca van Iperen-Kolk alle kinderen en ouders bedanken voor hun deelname!



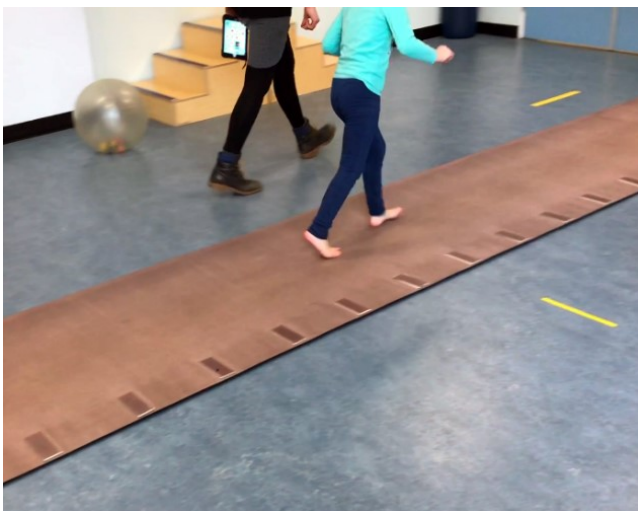
Uitgebreide loopanalyse in het looplaboratorium

SLAAP

Het onderzoek *“Slaapproblemen bij kinderen met het Angelman syndroom: het effect van een gedragsmatige behandeling.”* is in maart afgesloten. We zijn druk bezig met de analyse van alle gegevens. Vooral het nauwkeurig bekijken van de videobeelden is tijdsintensief. We bedanken alle ouders voor hun medewerking en houden u op de hoogte!

Gezondheidsproblemen en ontwikkeling bij kinderen met AS

Binnenkort verschijnt ons eerste artikel over de gezondheidsproblemen en de ontwikkeling van de eerste 100 kinderen met AS die wij gezien hebben in het tijdschrift *American Journal of Medical Genetics*. Onze belangrijkste bevindingen zijn een bevestiging van het klinisch beeld van AS met een verschil in de onderliggende genetische oorzaak, d.w.z. we zien bij kinderen met een deletie meer epilepsie, op jongere leeftijd en een grotere ontwikkelingsachterstand. Nieuw is een associatie tussen het ontstaan van epilepsie op jongere leeftijd en de mate van ontwikkelingsachterstand. Herkenning en tijdige behandeling van epilepsie lijkt daarvoor nog belangrijker. Dit geldt ook voor het voorkomen van een zogenaamde non-convulsieve status epilepticus ofwel een absence status. Dit is vaak lastig te herkennen, de kinderen zijn niet geheel suf, maar zijn wel trager, hebben minder interesse in eten etc, verlie-



Lopen op de GAITRite®

zen soms vaardigheden. Snelle herkenning en diagnose met een EEG is belangrijk. Veel kinderen lopen op een typische manier, zogenaamde crouch gait, dit is door de knieën gebogen, voeten naar buiten gedraaid. Mogelijk hangt dit samen met het verliezen van de loopfunctie op oudere leeftijd.. Qua groei hebben de kinderen een minder klein hoofd in Nederland dan eerder beschreven werd. Lengtegroei ligt iets onder gemiddelde, maar gewicht naar lengte ruim boven gemiddeld. We zien ook een bovengemiddelde interesse in eten. Dit zijn bevindingen die natuurlijk om verder onderzoek vragen. We gaan nu kijken hoe de groei per kind over de jaren eruit ziet, gedetailleerder kijken naar de lichaamssamenstelling, het eetgedrag etc.

Gezondheidsproblemen en ontwikkeling bij volwassenen met AS

Dit “natuurlijk beloop” onderzoek is inmiddels afgerond. Ruim 100 volwassenen hebben deelgenomen aan dit onderzoek. Alle deelnemers en de betrokkenen rond hen hebben reeds eerder een verslag ontvangen met een overzicht van de resultaten. Aandachtspunten die uit deze studie kwamen waren o.a. achteruitgang van motoriek bij een deel van de volwassenen, epilepsie bij een deel en visusproblemen. Momenteel zijn wij bezig met de publicatie over dit onderzoek.

Onderzoek naar epilepsie, tremoren en niet-epileptische myoclonieën bij volwassenen met het Angelman syndroom

Dit onderzoek is verricht en recent afgerond door Rianne de Jong. Deze studie volgde op het onderzoek naar de gezondheidsproblemen bij volwassenen met AS. Hieruit kwam naar voren dat een deel van de volwassenen vanaf ongeveer de pubertijd aanvallen van trillen kunnen ontwikkelen die niet-epileptische myoclonieën worden genoemd. Het doel van dit onderzoek was om inzicht te krijgen in de kenmerken van epilepsie, tremoren en niet-epileptische myoclonieën bij volwassenen met Angelman syndroom. Uiteindelijk konden wij de gegevens van ruim 60 volwassenen verzamelen. Er werd een vermindering van epilepsie gezien bij het ouder worden. Toch had nog bijna de helft van de deelnemers met epilepsie, de afgelopen twee jaar

epileptische aanvallen gehad. Een belangrijke bevinding was dat epileptische aanvallen bij een groot deel van de volwassenen weer terugkwamen, nadat de anti-epileptica werd afgebouwd. Hierom is het wel belangrijk om voorzichtig te zijn met het afbouwen van anti-epileptica. Ongeveer de helft van de deelnemers had tremoren. Deze trillingen kwamen het meest voor in de handen of armen en werden erger bij een kwart van de deelnemers met tremoren. Niet-epileptische myoclonieën kwamen voor bij 37% van de deelnemers en begonnen meestal vanaf de puberteit. NEM kwam voor in korte momenten die regelmatig optraden en in langere episodes die over het algemeen wat minder frequent voorkwamen. Met dit onderzoek hebben we snelle of onverwachte bewegingen of onprettige gevoelens benoemd als uitlokkende factoren voor NEM. Door deze factoren te proberen te vermijden, kunnen mogelijk een deel van de periodes van NEM worden voorkomen. De precieze oorzaak van NEM is nog steeds onbekend. Ook hebben we nog geen oplossing om NEM volledig te voorkomen of te behandelen. We hopen in de toekomst steeds meer te leren over de behandeling van deze aanvallen, zodat we de behandeling kunnen verbeteren.

OVID Neptune studie

OVID heeft vorig jaar een studie afgerond naar de veiligheid van gaboxadol bij (jong-)volwassenen met AS, de ‘STARS studie’. Gaboxadol is een stofje dat selectief GABA-receptoren activeert op zenuwcellen, waarbij tonische inhibitie wordt hersteld en daarmee mogelijk leidend tot betere filtering van signalen door de hersenen, zeg maar, dat er minder omgevingsruis ervaren wordt. Dit is niet alleen in AS mogelijk, het is ook bij kinderen met andere syndromen (fragiele X) en autisme onderzocht. In de STARS studie bleek het goed verdragen te worden en trad er iets verbetering op in slaap en motoriek. Hierop wordt nu een internationale multicenter vervolgstudie opgezet voor kinderen met AS tussen 4 en 12 jaar, waarbij een groep gaboxadol en een groep een placebo middel krijgt gedurende 12 weken, de zogenaamde NEPTUNE studie.

Uitkomstmaten onderzoek:

In muisonderzoek is een manier gevonden om het vaderlijke UBE3A gen aan te zetten en zo de muis met Angelman syndroom (voor een deel) te genezen door het tekort van het moederlijke gen te compenseren. Momenteel is deze techniek nog niet bij mensen toepasbaar, maar daar wordt hard naartoe gewerkt. Volgende stappen zijn kijken naar de veiligheid van een dergelijke behandeling in de mens, hoe je kunt zorgen dat het op de goede plek in de hersenen komt en hoe veel en hoe vaak moet het toegediend worden. We zijn druk bezig met het zoeken naar en ontwikkelen van goede testen, waarmee in een dergelijk toekomstig onderzoek gekeken kan worden of en hoe groot het behandel-effect is. Een goede test moet verschillen kunnen meten, betrouwbaar en klinisch relevant zijn, dus meten wat belangrijk is. Een aantal ouders heeft meegewerkt aan een interview studie hierover. Zoals u waarschijnlijk van uw eigen kind herkent, is het best een uitdaging om te testen hoe het met de ontwikkeling, het gedrag en de motoriek van uw kind gesteld staat. De ene dag is de andere niet, uw kind moet er zin in hebben, zich veilig voelen, kan overprikkeld raken en laat in een vreemde omgeving vaak niet zien wat het thuis wel kan, of juist andersom. We zijn aan het zoeken naar testen die meer aansluiten bij de kinderen met Angelman syndroom. We hopen met deze uitkomstmaten studie begin volgend jaar te kunnen starten. We zullen hierbij gebruik maken van de Sophia bus, zodat we aan huis langs kunnen komen en zo de belasting voor ouder en kind tot een minimum reduceren. We zullen u t.z.t. benaderen met meer informatie en het verzoek om na te denken over eventuele deelname met uw kind.

ASF Clinical Network

Sinds deze zomer zijn we aangesloten bij het ASF Clinical Network, een samenwerkingsverband met de AS klinieken in de USA, Canada, Brazilië en Israël. Doel is om van elkaar te leren, gezamenlijk onderzoek te ondersteunen en voorlichtingsmateriaal te ontwikkelen.

Zo zijn we betrokken bij het schrijven van een internationale richtlijn "Standard Care for AS", die volgend jaar uit zal komen.

Events:

Maartje ten Hooven-Radstaake en Cindy Navis hebben voor de vASN 3x een dag besteed aan training van ouders in Ondersteunde Communicatie (OC). De belangstelling was dermate groot dat er een 3^e en 4^e dag nodig was om iedereen mee te kunnen laten doen!



Afgelopen zomer bezochten we met ons AS team het 2-jaarlijkse ASF congres in Louisville, Kentucky. Tijdens het wetenschappelijk deel hebben 5 leden een voordracht mogen houden en Maartje ten Hooven-Radstaake en Cindy Navis hebben samen met Dr. Samuel Sennott, Margaret DeRamus en Erin Sheldon een workshop verzorgd voor ouders over Ondersteunde Communicatie (OC). We zijn er trots op dat wij als klein landje zo'n grote bijdrage konden leveren. Het was een zeer inspirerend congres !

