

Door: Kirsten Heineman (kheineman@sein.nl / k.r.heineman@umcg.nl), Kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; Eva Brilstra, Klinisch genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; Lydia van de Berg, Klinische neuropsychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

# De IBIS studie: motorische ontwikkeling als voorspeller van Dravetsyndroom

Het Dravetsyndroom is een moeilijk behandelbare epileptische encefalopathie, dat in het grootste deel van de gevallen wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SCN1A*-gen. Het is lastig om al op jonge leeftijd te voorspellen of een kind Dravetsyndroom krijgt of een mildere vorm van *SCN1A*-gerelateerde epilepsie. Het IBIS-onderzoek (*Infant motor development as an early Biomarker In children with SCN1A gene mutation*) richt zich op de vraag of de vroege motorische ontwikkeling gebruikt kan worden als voorspeller van het Dravetsyndroom<sup>1</sup>.

In meer dan 80% van de gevallen wordt het Dravetsyndroom (DS) veroorzaakt door een mutatie in het *SCN1A*-gen (Scheffer et al., 2017). *SCN1A* mutaties staan hiermee op de tweede plek van meest voorkomende monogenetische oorzaken van epilepsie op de kindereleeftijd (Symonds et al., 2019). Een behoorlijk deel van de kinderen met een *SCN1A* mutatie ontwikkelt echter niet DS maar een minder ernstige epilepsie, zoals *genetic epilepsy with febrile seizures plus* (GEFS+) of alleen koortsconvulsies (De Lange et al., 2019). Aangezien de diagnose DS onder andere gebaseerd is op de aanwezigheid van ontwikkelingsproblemen en deze bij DS pas na het tweede levensjaar ontstaan (Scheffer et al., 2017) duurt het vaak lang voor duidelijk is of een kind inderdaad DS heeft of een minder ernstige epilepsievorm. Dit geeft veel onzekerheid en ongerustheid bij ouders. Het is daarom van belang om vroege voorspellers van DS te identificeren, om zo de diagnose al op jongere leeftijd te kunnen stellen. Tot nu toe is er vooral onderzoek verricht naar cognitieve ontwikkeling bij DS (onder meer cognitieve ontwikkelingsachterstand) en er is weinig bekend over de vroege motorische ontwikkeling. Het lijkt er echter op dat de motorische mijlpalen bij deze groep kinderen ook voor hun tweede levensjaar al vertraagd zijn (Verheyen et al., 2019).

## Vroege beoordeling van motoriek

We weten dat kwalitatieve beoordeling van de motoriek een afspiegeling is van het zich ontwikkelende zenuwstelsel



en dat dit een meer gevoelige voorspeller is voor de latere ontwikkeling dan de motorische mijlpalen (Hadders-Algra, 2018). Daarom werd de *Infant Motor Profile* (IMP) ontwikkeld, een methode om de kwaliteit van de motorische ontwikkeling van zuigelingen te meten

(Hadders-Algra & Heineman, 2021). IMP-scores op de babyleeftijd zijn gerelateerd aan de latere neurologische uitkomst, maar ook aan de cognitieve ontwikkeling en gedragskenmerken op de schoolleeftijd (Wu et al. 2020).

## De IBIS-studie

Het doel van de IBIS-studie is om het beloop van de motorische ontwikkeling bij jonge kinderen met DS te onderzoeken en te kijken of er een verband is tussen de motorische ontwikkeling en het specifieke type *SCN1A* mutatie. Ook zal er onderzocht worden of de vroege motorische ontwikkeling verschilt tussen kinderen met DS en kinderen met GEFS+.

De IBIS-studie is een prospectieve longitudinale studie waarin we 24 kinderen met een *SCN1A* mutatie willen

<sup>1</sup> De IBIS-studie is een samenwerking tussen Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Universitair Medisch Centrum Utrecht en de afdeling ontwikkelingsneurologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

includeren vóór de leeftijd van twee jaar. Ze worden geworven in heel Nederland via de kinderneurologen, klinische genetici, patiëntenverenigingen en social media. De inschatting is dat er jaarlijks ongeveer veertien kinderen in Nederland geboren worden met een SCN1A mutatie.

De kinderen worden thuis onderzocht door een kinderfysiotherapeut die de IMP zal afnemen. Hierbij worden vijf motorische domeinen beoordeeld: variatie (de omvang van het bewegingsrepertoire), adaptabiliteit (het vermogen om uit het bewegingsrepertoire te selecteren), symmetrie, vloeiendheid en motorische prestaties (performance) (Hadders-Algra & Heineman, 2021). Dit gebeurt spelenderwijs. Deelname aan de IBIS-studie duurt ongeveer één jaar en de IMP-afname zal elke drie maanden in de thuisomgeving plaatsvinden. Aan het eind van de studieperiode wordt ook een Bayley-onderzoek afgenomen (Bayley-III-NL; Bayley, 2006), dit kan of bij SEIN in Zwolle plaatsvinden of in overleg met de eigen behandelaar in een ander centrum. Tevens wordt een aanvalsdagboek bijgehouden door ouders en worden medicatiegegevens en gegevens over eventuele ziekenhuisopnames verzameld. De genetische informatie over het specifieke SCN1A mutatietype wordt opgevraagd en geclassificeerd (Cetica et al., 2017).

De bedoeling is dat de IBIS-studie informatie gaat opleveren waardoor we in de toekomst al op jongere leeftijd kunnen voorspellen of een kind DS heeft. Ook kan de kennis over de aard van de motorische problemen bij DS aanknopingspunten bieden voor kinderfysiotherapeutische behandeling.

### Oproep: inclusie IBIS-studie

Het blijkt best lastig te zijn om kinderen te includeren voor de IBIS-studie. Daarom vragen we hierbij uw hulp. Als u een patiënt jonger dan twee jaar met een SCN1A-genmutatie behandelt, zou u dan aan de ouders willen vragen

of het akkoord is dat er contact met ze wordt opgenomen om informatie over het IBIS-onderzoek te geven en hun contactgegevens te delen (k.r.heineman@umcg.nl)? Meer informatie voor ouders is te vinden op: <https://www.sein.nl/nieuws/2022/onderzoek-naar-vroeger-voorspellen-van-dravetsyndroom-ibis/>.

### Referenties

- Bayley N (2006) Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3<sup>rd</sup> ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Cetica V, Chiari S, Mei D et al. (2017) Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 88:1037-1044.
- De Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM et al. (2019) Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav*. 90:252-259.
- Hadders-Algra M, Heineman KR (2021) The Infant Motor Profile, 1<sup>st</sup> ed. Taylor & Francis Group.
- Hadders-Algra M. (2018) Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev*. 90:411-427.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58:512-521.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 142:2303-2318.
- Verheyen K, Verbecque E, Ceulemans B et al. (2019) Motor development in children with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 61:950-956.
- Wu YC, Heineman KR, La Bastide-Van Gemert S et al. (2020) Motor behaviour in infancy is associated with neurological, cognitive, and behavioural function of children born to parents with reduced fertility. *Dev Med Child Neurol*. 62:1089-1095.



De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

### Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

### Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.



### Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.

