

Ingo Helbig und Sarah McKeown vom Children's Hospital of Pennsylvania geben einen aktuellen Überblick über die klinische Arbeit und Forschungsarbeit zu STXBP1

Charlene:

Hallo, guten Tag. Ich bin Charlene Son Rigby, Präsidentin und Mitbegründerin der STXBP1-Stiftung. Ich freue mich sehr darauf, unsere Forschungs-Webinar-Reihe zu starten, die Teil des STXBP1-Bewusstseins-Monats ist, der in diesem Monat, im September, stattfindet. Heute begrüßen wir Ingo Helbig und Sarah McKeown vom Kinderkrankenhaus von Philadelphia. Ingo Helbig ist Oberarzt in der Abteilung für Neurologie am CHOP und Assistenzprofessor für Neurologie und Pädiatrie an der Universität von Pennsylvania. Er leitet den genomischen und datenwissenschaftlichen Kern des Epilepsie-Neurogenetik-Initiativprogramms. Dr. Helbig ist ein anerkannter Experte auf dem Gebiet der Störungen der neurologischen Entwicklung und insbesondere der STXBP1-bezogenen Störungen. Ich möchte ihm für sein langjähriges Engagement für STXBP1-Patienten danken. Sarah McKeown schließt sich uns ebenfalls an. Sie ist genetische Beraterin der Epilepsie-Neurogenetik-Initiative bei CHOP. Bevor wir mit den Präsentationen beginnen, werden Sie sicher Fragen an unsere Referenten haben. Um eine Frage zu stellen, klicken Sie bitte auf die Schaltfläche F&A unten auf Ihrem Zoom-Bildschirm. Dann können Sie Ihre Frage in das F&A-Fenster eingeben. Wir halten die Fragen bis zum Ende der Präsentationen zurück. Jetzt übergebe ich das Wort an Ingo und Sarah.

Sarah:

Hallo zusammen. Mein Name ist Sarah. Wie Charlene schon sagte, bin ich eine genetische Beraterin des Kinderkrankenhauses von Philadelphia. Ingo und ich freuen uns sehr, heute bei Ihnen zu sein, um Ihnen ein wenig über STXBP1 und einige der Fortschritte zu berichten, die wir im vergangenen Jahr erfahren haben.

STXBP1: An Update

Ingo Helbig, MD

Child Neurologist

Sarah McKeown, MS, CGC

Genetic Counselor

Epilepsy NeuroGenetics Initiative (ENGIN)

Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia

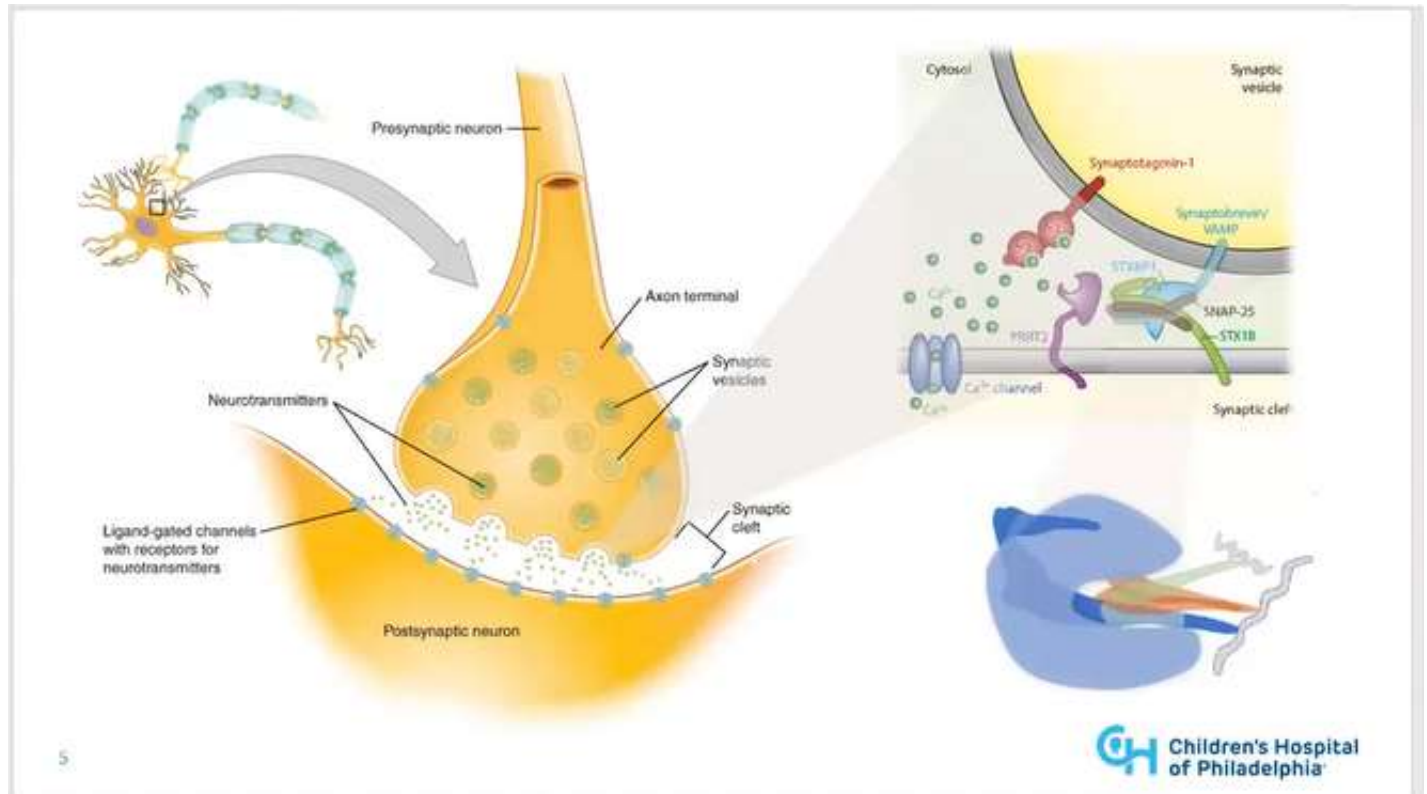
September 10, 2020



Und wenn Sie mir einen Moment Zeit geben, werde ich einfach meinen Bildschirm freigeben, damit Sie unsere Präsentation sehen können. Nur einen Augenblick. Okay, Dr. Helbig und ich arbeiten im Kinderkrankenhaus von Philadelphia zusammen, um Menschen zu versorgen, die von STXBP1-bezogenen Störungen sowie anderen genetischen Epilepsien betroffen sind. Wir arbeiten in der ENGIN-Klinik oder in der Klinik der Epilepsie-Neurogenetik-Initiative, um Menschen mit STXBP1 zu versorgen. Und so möchten wir heute in unserem Vortrag eine kleine Einführung in die Genetik von STXBP1 geben. Wie das Gen funktioniert und wie verschiedene Variationen bei dieser Erkrankung Krankheiten verursachen können. Ebenso, wie STXBP1 als Protein funktioniert und wie genetische Unterschiede in STXBP1 Krankheiten verursachen können. Ich möchte auch eine Einführung darüber geben, wie man einen genetischen Testbericht liest und wie man den Code entziffert, den man sieht, wenn man eine genetische Diagnose von STXBP1 erhält. Wir möchten Sie auch über unsere Arbeit in der ENGIN-Klinik auf dem Laufenden halten, in der wir über 50 Personen mit STXBP1-assoziierten Störungen gesehen haben. Und wir möchten mit Ihnen über einige der Beobachtungen sprechen, die wir auf Forschungsbasis und auf klinischer Basis gemacht haben.

Und so beginne ich mit einer Einführung in die Funktion von STXBP1 im Gehirn und einigen genetischen Konzepten, die Ihnen hoffentlich helfen werden, einige unserer Forschungsarbeiten zu verstehen und in einen besseren Kontext zu stellen.

Um also von Anfang an etwas über STXBP1 zu erfahren, müssen wir eine Gehirnzelle, ein Neuron, heranzoomen und betrachten.



Denn STXBP1 ist ein wichtiges Protein, das es den Neuronen ermöglicht, Nachrichten untereinander zu leiten und Nachrichten von einer Zelle zur anderen weiterzuleiten. So ist STXBP1 insbesondere an der Verschmelzung von Vesikeln oder diesen Blasen beteiligt (die Sie oben im Bild sehen), die chemischen Botschaften enthalten, die von einer Zelle zur anderen weitergeleitet werden müssen. Damit diese Blasen ihre Botschaften von einer Zelle zur anderen senden können, müssen sie sich mit der Außenseite der Zelle verbinden und ihren Inhalt freisetzen. Und genau an dieser Stelle sitzt STXBP1, welches dieses Vesikel an die Außenseite der Zelle zieht oder verschmilzt, so dass es diese Botschaft freisetzen und dann Informationen an die nächste Zelle weiterleiten kann. Es ist also entscheidend an diesem Fusionsprozess beteiligt. Und dies im Bild rechts oben ist nur eine Visualisierung dessen, wie das STXBP1-Protein aussieht, wenn es an dieser Verbindungsstelle sitzt und diesen Prozess vorantreibt.

Und jetzt, da wir wissen, was das STXBP1-Protein tut, möchte ich ein wenig darüber sprechen, wie genetische Veränderungen dieses STXBP1-Protein anders oder untypisch funktionieren lassen können. Wir wissen also, dass die Variationen, genetischen Variationen oder Mutationen im STXBP1-Protein fast immer de novo auftreten, d.h. dass sie bei einem Kind brandneu sind und nicht von einem Elternteil vererbt und nicht durch Familien weitergegeben werden. Und es gibt viele verschiedene Arten von genetischen Variationen, die STXBP1 verursachen können. Aber von der Art der Variation, die dazu führt, dass dieses Gen atypisch funktioniert, wissen wir, dass einige Menschen genau die gleiche Variation haben können und sehr, sehr unterschiedliche Symptome voneinander haben. Und andere Menschen haben unterschiedliche Variationen und haben sehr, sehr ähnliche Erscheinungsformen. Und es ist noch viel mehr Forschung nötig, um herauszufinden, warum das so ist und warum unsere STX-Patienten so unterschiedlich sind. So können wir diese genetischen Unterschiede, die im Gen vorkommen können, und wie sie zu Krankheiten führen können, besser verstehen.

INTRODUCTION TO GENETICS

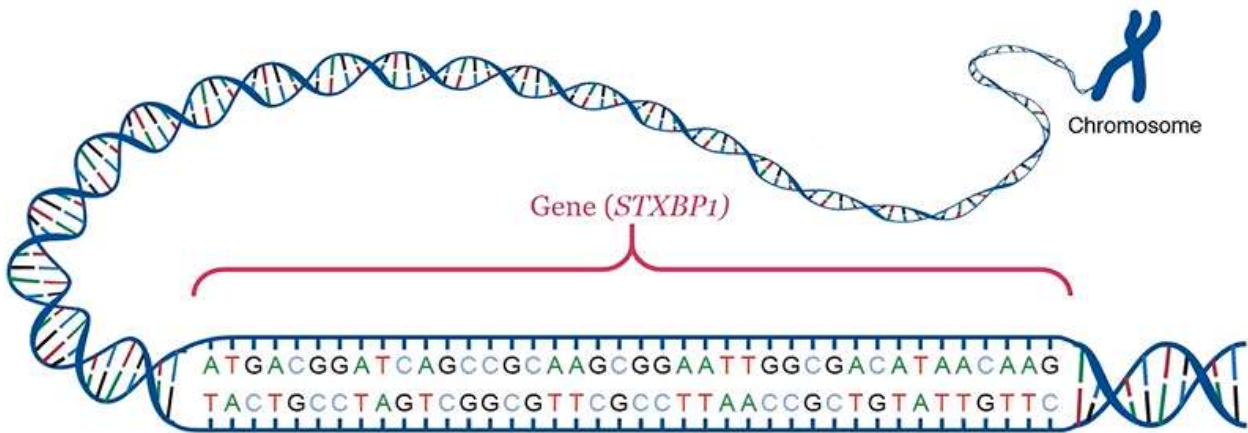
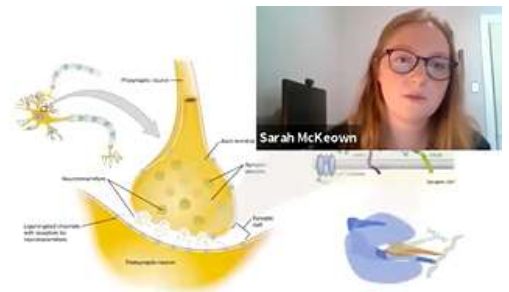
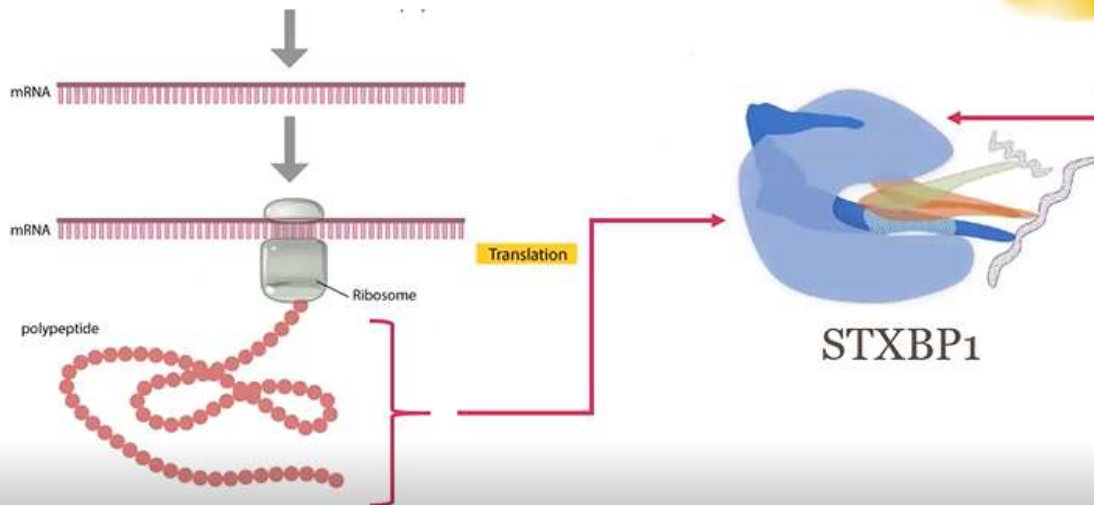


Image from: genome.gov
Children's Hospital of Philadelphia

Ich möchte einen Schritt zurückgehen und Ihnen einen Rahmen für einige genetische Begriffe geben, die wir oft verwenden, wenn wir über genetische Störungen sprechen. Genau hier auf dieser Folie oben habe ich also ein Chromosom, und ein Chromosom enthält die Gesamtheit unserer genetischen Information. Es enthält sehr eng gewundene DNA, und Sie können sehen, dass sich das Chromosom auf dieser Folie auflöst. Das Chromosom löst sich auf, und Sie können die DNA-Helix sehen. Und wenn Sie die DNA-Helix ganz auftrennen, sehen Sie, dass unsere DNA aus einem Buchstabencode besteht, A, T, G und C, und diese Buchstabencodes bilden Gene wie *STXBP1*.

DNA TO PROTEIN



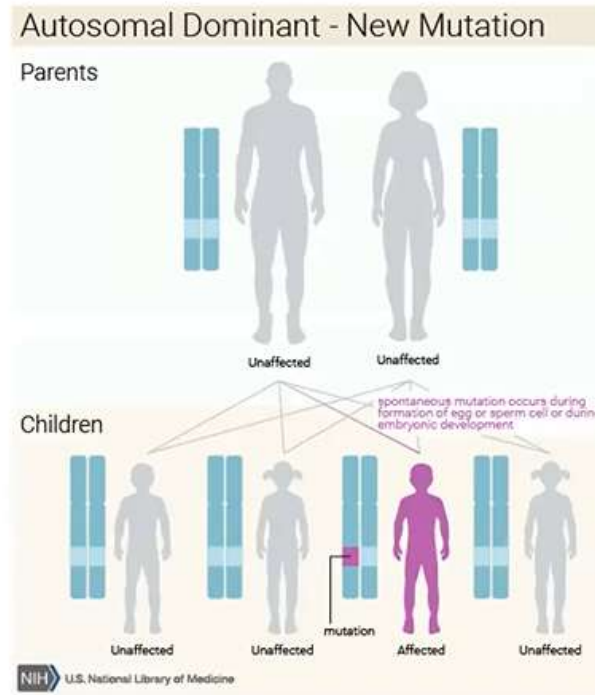
Children's Hospital of Philadelphia

Und so haben wir hier oben auf der Folie unser *STXBP1*-Gen, und dieses Gen liefert einen Bauplan oder gibt Anweisungen, wie das *STXBP1*-Gen in ein *STXBP1*-Protein, die Struktur am unteren Ende der Folie, umgewandelt werden kann. Und noch einmal, hier ist, wie *STXBP1* aussieht oder eine Darstellung davon, wie dieses Protein auf der Folie hier aussieht. Wenn wir Unterschiede im genetischen Code haben, kann dies zu Unterschieden in dem Protein führen oder zu einem Protein, das

nicht funktioniert und die Symptome von STXBP1 verursachen kann. Und nur zur Auffrischung oder Wiederholung dessen, was ich vorhin gesagt habe, wissen wir, dass STXBP1 überwiegend oder im Wesentlichen immer aufgrund von de novo Mutationen auftritt, d.h. es gibt eine neue Mutation bei der betroffenen Person.



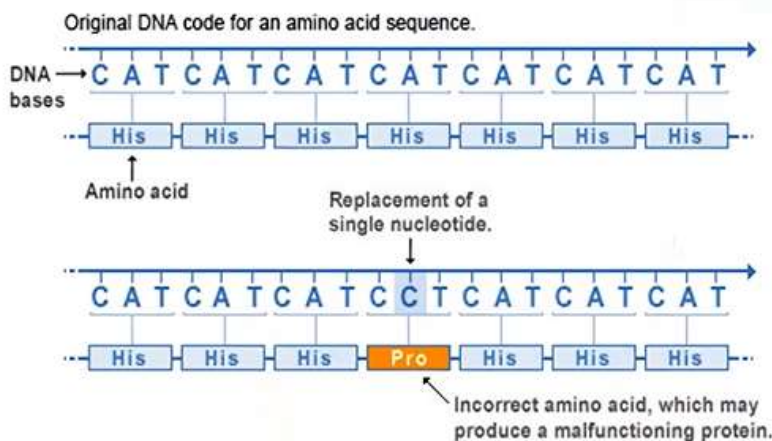
STXBP1 INHERITANCE



Deshalb ist diese Person auf der Unterseite des Dias lila schattiert. Und die genetische Veränderung wird von keinem der beiden Elternteile der Person übertragen. Und es gibt diese ganz neuen Mutationen, die bei Menschen vorkommen. Sie können sehr unterschiedlich aussehen, und ich werde die verschiedenen genetischen Variationen durchgehen, die STXBP1 Mutationen verursachen können.

Die überwältigend häufigste Ursache von STXBP1 ist also die Missense Variation. Fast 50% unserer STX-Patienten haben Missense Variationen, die ihre Krankheit verursachen.

MISSENSE VARIANT



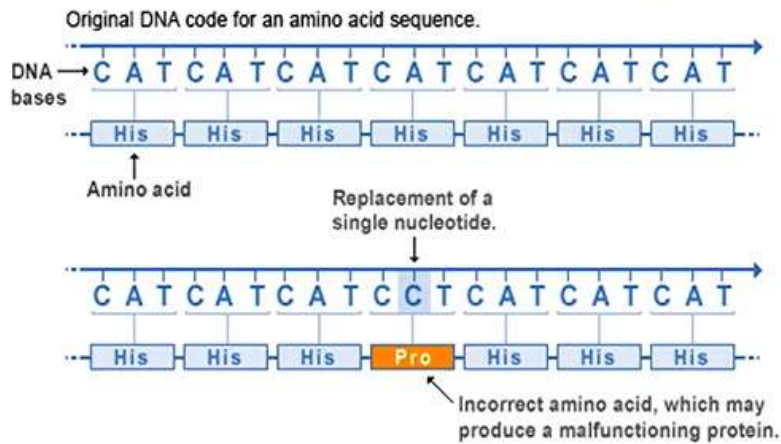
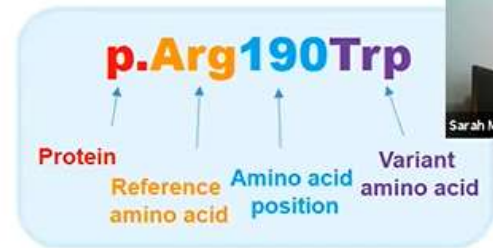
U.S. National Library of Medicine

47% of individuals have a pathogenic missense variant



Missense Variationen treten auf, wenn es einen Schreibfehler im DNA-Code gibt, der zu einem falschen Baustein eines Proteins oder auch Aminosäure genannt, führt. Also ein falscher Proteinbaustein, der ersetzt werden soll. So kann man zum Beispiel auf dieser Folie sehen, dass dieses Protein aus einer Kette von His, das für Histidin steht, bestehen soll. Aber stattdessen haben wir Histidin durch ein Prolin ersetzt, und das würde dazu führen, dass das Protein nicht richtig funktioniert. Und wenn Ihr Kind eine Missense Variation in diesem Gen hat, wird es auf dem genetischen Bericht so aussehen wie unten im Bild rechts. An der 190. Stelle des Proteins sollte also ein Arginin vorhanden sein, aber stattdessen gibt es ein TRP oder Tryptophan, das ersetzt wird und dadurch das Protein schädigt.

MISSENSE VARIANT



U.S. National Library of Medicine

47% of individuals have a pathogenic missense variant

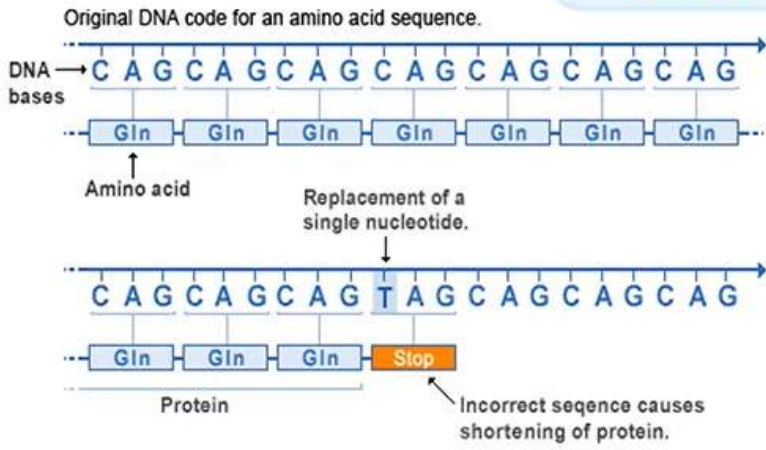


Wir sehen auch Nonsense Mutationen bei vielen unserer STX-er. Diese Nonsense Mutationen entstehen also durch eine Änderung der Schreibweise im genetischen Code, durch die das Protein vorzeitig abgeschnitten wird, anstatt eine andere Aminosäure zu ersetzen. Siehe STOP unten im Bild.

NONSENSE VARIANT

p.Arg235*

- Protein
- Reference amino acid
- Amino acid position
- Stop



U.S. National Library of Medicine

13% of individuals have a pathogenic nonsense variant



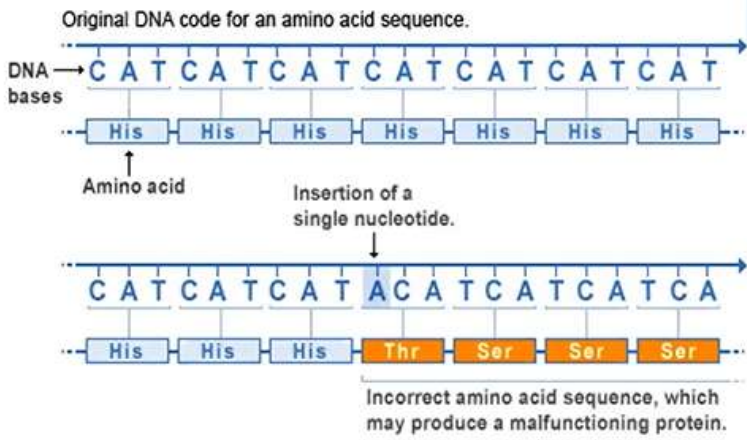
Wenn Ihr Kind also eine Nonsense Variation hat, wird es ziemlich ähnlich aussehen wie das, was wir auf dem letzten Dia gesehen haben. An der 235. Position soll es ein Arginin geben, aber stattdessen gibt es einen Stopp. Und das ist es, wofür der Stern im Bild oben steht. Er steht für einen Stopp.

Eine verwandte Variation zu einer Nonsense Variation, die einige Leute haben, nennt man Frameshift Variation. Und diese Variation ist insofern ähnlich, als sie das Protein vorzeitig abbricht. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass es falsche Aminosäuren gibt, die der Kette hinzugefügt werden, bevor das Protein vorzeitig abgeschnitten wird. Und wenn Sie sich den genetischen Bericht Ihres Kindes anschauen, werden Sie genau das sehen wie unten im Bild. An der 130. Position soll also stattdessen ein Leucin vorhanden sein, aber es wird durch ein ASP ersetzt.

FRAMESHIFT VARIANT

p.Leu130As

- Protein
- Reference amino acid
- Amino acid position
- Frameshift and STOP after 11 amino acids
- Variant amino acid



U.S. National Library of Medicine

17% of individuals have a pathogenic frameshift variant

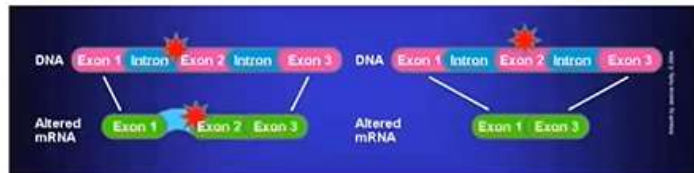


Es kommt zu einem Frameshift, und es werden 11 Aminosäuren hinzugefügt, die sich von dem unterscheiden, was passieren soll, bevor das Protein stoppt und abgeschnitten wird. Und das ist es, was der Stern (den man hier im Bild oben nicht sehen kann, aber nach Asp stehen soll) bedeutet. Auch hier bedeutet der Stern "Stopp".

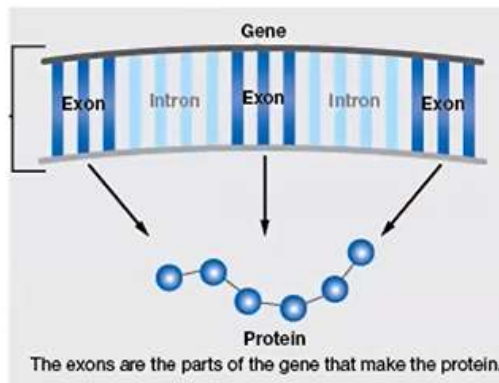
Es gibt noch ein paar andere Variationen, die STXPB1 verursachen können. Eine davon wird als Spleißstellen-Variation bezeichnet. Wenn das STXPB1-Gen in ein Protein umgewandelt wird, muss es einige Zwischenschritte durchlaufen, in denen es nach unten verarbeitet und in ein Protein umgewandelt wird.



SPLICE SITE VARIANT



National Cancer Institute



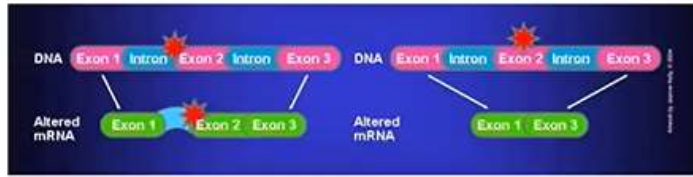
Cincinnati Children's Hospital

15% of individuals have a pathogenic splice variant

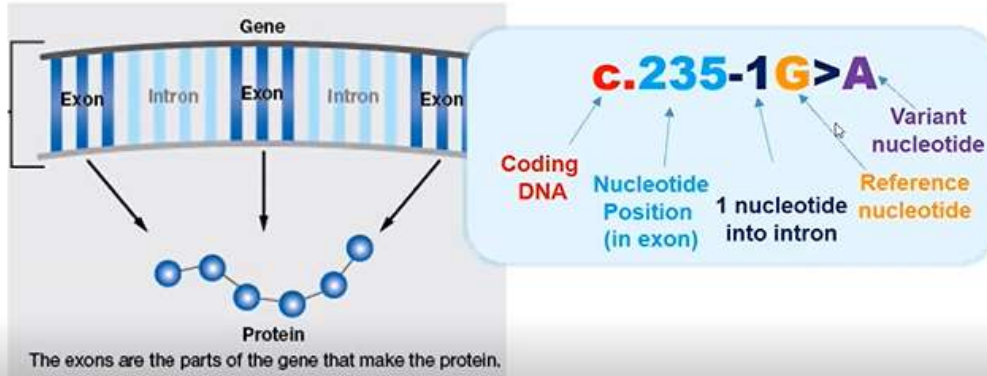


Und so gibt es einige genetische Informationen, die auf diesem Weg herausgenommen und nicht direkt in ein Protein umgewandelt werden müssen. So würden wir zum Beispiel im Bild oben wollen, dass dieser DNA-Code Exon 1, Exon 2, Exon 3 liest, aber es kann Mutationen geben, die durch diesen roten Stern repräsentiert werden, die ihn so machen, dass er zusätzliche genetische Information enthält, wie diesen blauen Balken oben im Bild. Oder es fehlt eine genetische Information. In diesem Beispiel sehen Sie also, dass wir kein Exon 2 haben und wir wollen, dass Exon 2 in unser Protein aufgenommen wird. Und so würde es also auf dem genetischen Bericht, wie im Bild unten, aussehen, wenn Ihr Kind eine Variante der Spleißstelle hat, die sein STXPB1 verursacht.

SPLICE SITE VARIANT



National Cancer Institute



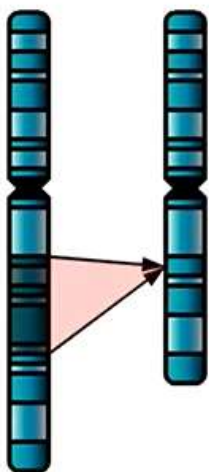
Cincinnati Children's Hospital

15% of individuals have a pathogenic splice variant

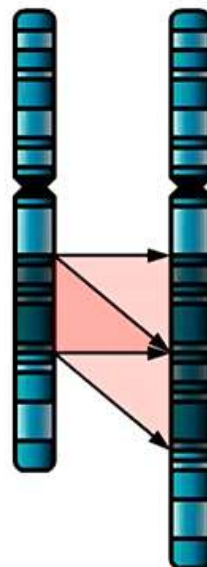


Und eine letzte Variante, und das ist dann die seltenste Variante, die wir sehen, die uns zu STXBP1 führen kann, sind große Deletionen oder Duplikationen des gesamten STXBP1-Gens oder eines Teils des Gens. Und diese Variationen, wie im Bild unten, sind nicht etwas, das wir häufig bei unseren STX-Personen sehen, sondern sie sind auch ein wichtiger Beitrag zu dieser genetischen Diagnose und etwas, worauf man achten muss, wenn man versucht, eine Diagnose zu finden.

DELETIONS OR DUPLICATIONS OF STXBP1



Deletion of *STXBP1* on chromosome 9
May involve other genes



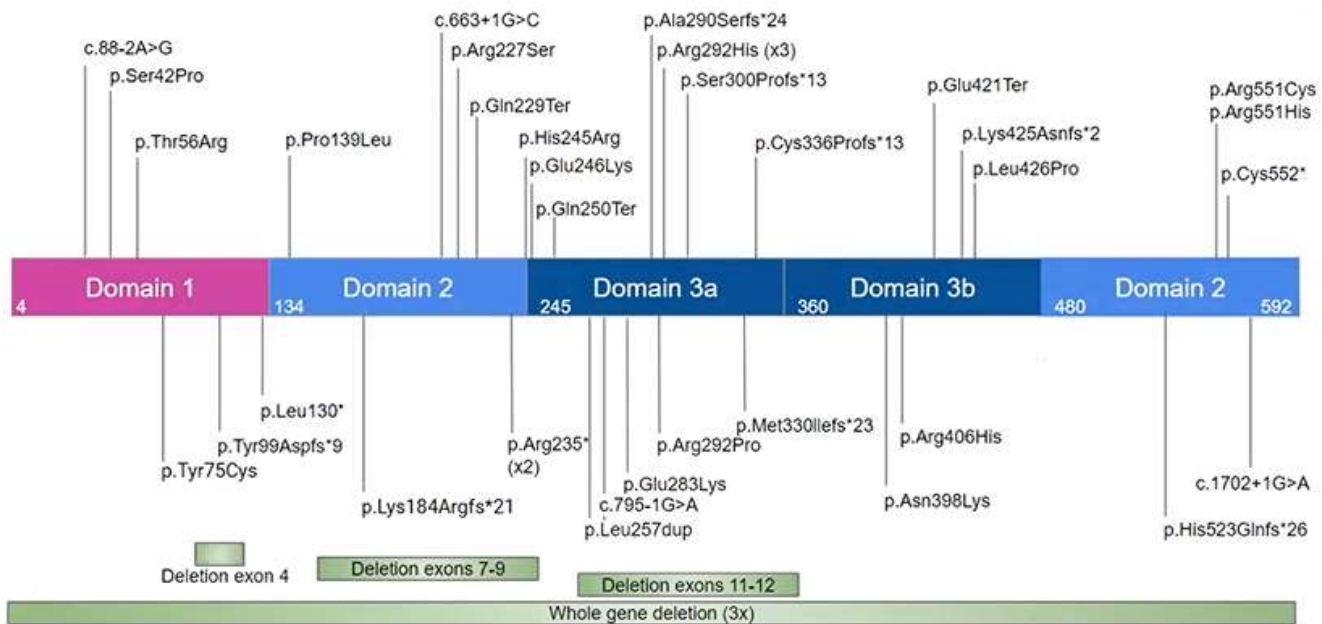
Duplication of *STXBP1* on chromosome 9
May involve other genes

7% of individuals have a pathogenic deletions/duplications involving chromosome 9



Wenn wir also das STXBP1-Protein nehmen, stellt es im Wesentlichen eine Masse von verschiedenen Aminosäuren dar, die gebündelt sind. Und wenn wir das Bündel nehmen und es auftrennen und von einem Ende zum anderen strecken würden, sähe es so aus wie unten im Bild.

STXBP1 VARIANTS IN OUR PATIENTS



Links ist der Anfang des STXBP1-Proteins. Rechts ist das Ende des Proteins. Und hier aufgelistet im Bild haben wir die verschiedenen Variationen des Gens, die 45 unserer STX-er, die an unserer Forschung beteiligt sind. Jede einzelne ihrer Variationen ist entlang des Proteins angeordnet. Man kann sehen, dass sich die Variationen bei den Menschen über die gesamte Länge des Proteins erstrecken, und manchmal wird bei den Menschen das gesamte Gen gelöscht. Und obwohl es wichtig ist, zu verstehen, was dieser genetische Code für jede einzelne Person bedeutet, wissen wir, dass verschiedene genetische Variationen dazu führen können, dass Menschen die gleiche genetische Variation haben können und trotzdem sehr, sehr unterschiedliche Symptome voneinander haben. Alles, was diese Variationen bewirken können, ist, dass eine Kopie des Gens typischerweise nicht funktioniert, und das führt zu Symptomen von STXBP1.

Und zuletzt ein kurzes Wort dazu, wie STXBP1 diagnostiziert wird.

Es kann nur selten mit einem Test diagnostiziert werden, der als Microarray bezeichnet wird und nach fehlenden oder zusätzlichen Chromosomenstücken sucht, die das STXBP1-Gen enthalten. Dr. Helbig und ich haben zwei Menschen getroffen, die mit dieser Testmethode diagnostiziert wurden. Am häufigsten wird die Diagnose durch die Sequenzierung des Gens gestellt, die durch ein Gen-Panel oder durch die Sequenzierung des gesamten Exoms erfolgen kann.

Ein Gen-Panel ist also ein Test, bei dem ein bestimmter Satz von Genen heranzoomt und nach Unterschieden sucht, die die Symptome verursachen können, die uns zur Durchführung des Tests veranlassen. So ist zum Beispiel ein gemeinsames Gen-Panel ein Epilepsie-Panel, und STXBP1 findet sich auf den meisten Epilepsie-Gen-Panels. Und wenn wir versuchen, den Grund für die Epilepsie einer Person herauszufinden, würden wir empfehlen, einige der häufigsten genetischen Ursachen der Epilepsie zu untersuchen, zu denen STXBP1 gehört. Wir können auch die Sequenzierung des gesamten Exoms durchführen, bei der wir uns im Wesentlichen jedes Gen, das wir auf einmal untersuchen können, ansehen und nach Unterschieden suchen, von denen wir glauben, dass sie Unterschiede hervorrufen können, von denen wir glauben, dass sie unseren Patienten diagnostizieren können.

HOW IS *STXBP1* DIAGNOSED?



Chromosomal microarray

- Detects missing or extra pieces of a chromosome that include *STXBP1*
- 2 individuals diagnosed by array

Gene panel

- Test 10-1000 genes at once
- Finds differences in the *STXBP1* gene code sequence
- 23 diagnosed by gene panel

Whole exome sequencing

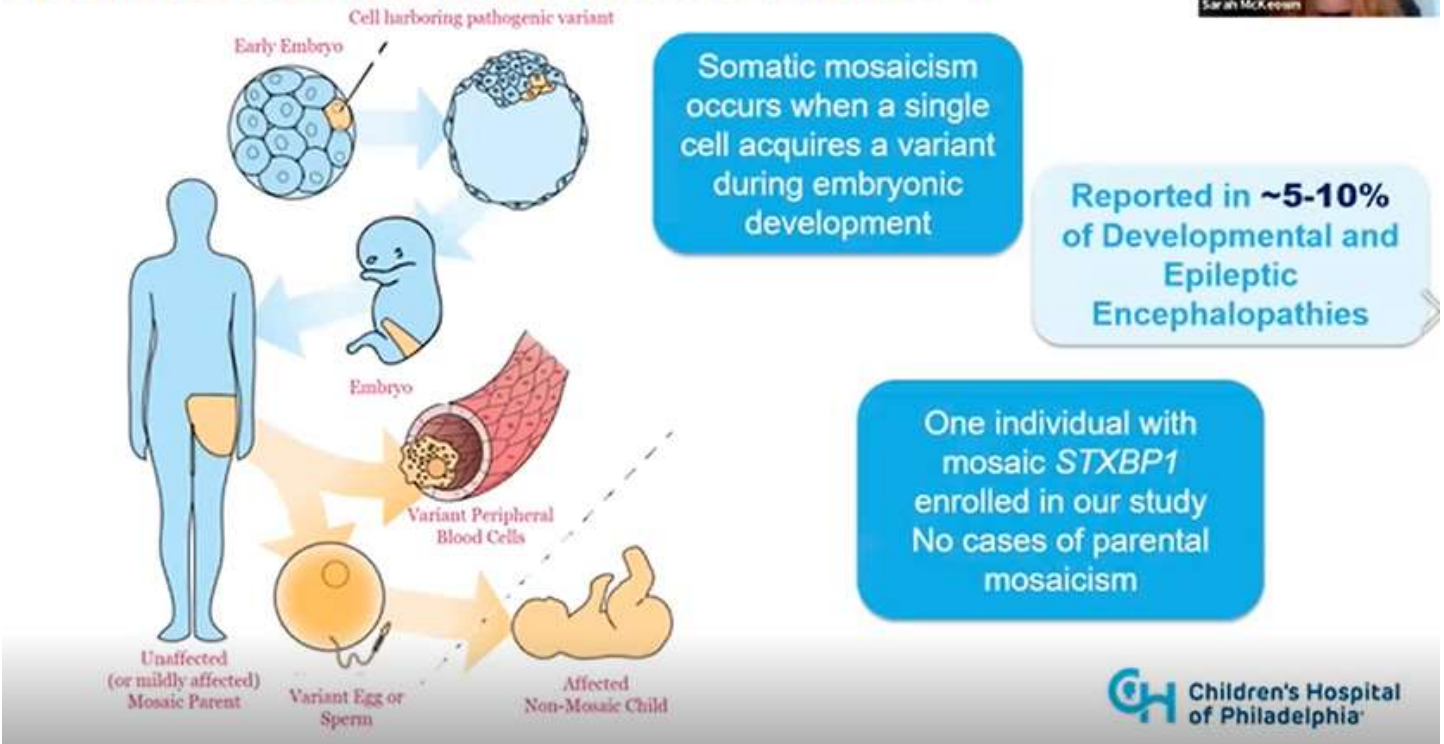
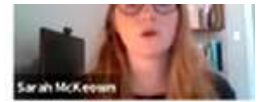
- Tests exons of ~20,000 genes simultaneously in comparison to a child's parents
- 20 diagnosed by whole exome



Als letzten Punkt möchte ich kurz ein bestimmtes Konzept erwähnen oder kurz auf ein bestimmtes Konzept eingehen, von dem einige Leute vielleicht gehört haben, als sie ihre *STXBP1*-Diagnose erhielten, und das nennt man Mosaizismus oder elterlichen Mosaizismus. Das kommt also am häufigsten vor, wenn Eltern die Frage stellen: "Wenn ich also ein weiteres Kind bekäme, wie stehen die Chancen, dass ich ein weiteres Kind mit *STXBP1* bekommen könnte, jetzt, da ich schon ein Kind mit *STXBP1* habe? Und die Standardantwort, die wir geben würden, ist, dass die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres Kind mit *STXBP1* zu bekommen, bei weniger als 5% liegt. Aber wir haben in diesem Vortrag bereits erklärt, dass *STXBP1* überwiegend durch ganz neue genetische Mutationen in einer Person verursacht wird. Einige Leute fragen: "Wie kann es sein, dass es möglich ist, dass ich ein weiteres Kind mit dieser Krankheit bekommen habe? Und die Antwort ist elterlicher Mosaizismus. Wir wissen also, dass Menschen, die *STXBP1* haben, es haben, weil jede einzelne Zelle in ihrem Körper eine Krankheit hat, die durch eine Veränderung in diesem Gen verursacht wird.

Aber es ist jedoch möglich, dass eine Krankheit nur in einigen Zellen des eigenen Körpers Veränderungen hervorruft. Zum Beispiel dieser gelbe Abschnitt unten im Bild, der sich bei dieser Person hier befindet. Das Blau steht also für Zellen, die keine *STXBP1*-Variation haben, Gelb steht für eine krankheitsverursachende Variation, und so würde diese Person kein *STXBP1* haben, weil die meisten ihrer Zellen keine krankheitsverursachende Veränderung haben, aber Sie könnten trotzdem das Potenzial oder die Möglichkeit haben, diese Krankheit in der Zukunft weiterzugeben, ohne es zu wissen. Und daher rührt diese Chance ein weiteres Kind mit *STXBP1* zu bekommen. Aber aus unserer klinischen Erfahrung können wir sagen, dass dies etwas ist, was wir bei *STXBP1* sehr selten sehen.

PARENTAL MOSAICISM IN *STXBP1*



Wir kennen also eine Person oder ich habe eine Person gesehen, die selbst ein Mosaik von *STXBP1* hat. Und wir sind bisher noch nicht auf Fälle von elterlichem Mosaizismus gestoßen, aber das bedeutet nicht, dass sie nicht da draußen sind. Es handelt sich um etwas, über das schon früher berichtet wurde, was wir aber in unserer eigenen klinischen Erfahrung nicht gesehen haben, und wir gehen davon aus, dass es recht selten vorkommt. Und nachdem wir nun einige der Grundlagen der Funktionsweise von *STXBP1* im Gehirn und der verschiedenen genetischen Variationen, die Krankheiten verursachen können, behandelt haben, wollen wir über unsere Erfahrungen mit *STXBP1* in der Klinik und in der Forschung sprechen. Wie ich bereits sagte, sehen wir Patienten im Rahmen unseres ENGIN Frontier Program oder des Epilepsy Neurogenetics Initiative Program, einem Programm, in dem wir Gentests in die Versorgung aller Menschen mit Epilepsie und verwandten Störungen der neurologischen Entwicklung integrieren.

ENGIN FRONTIER PROGRAM



Epilepsy Neurogenetics Initiative (ENGIN)

Epilepsy is a common brain disease defined by the presence of seizures. For many children, the cause of epilepsy is genetic. Until recently, little has been known about the genes that cause the condition, so treatment has been imprecise and not targeted toward the underlying cause. Many families spend years searching for answers to alleviate their child's suffering.



#1: Integrate genetics into epilepsy care

#2: Personalized plan for every patient

#3: Novel treatments, clinical trials, discover cures



Und wenn Sie zu uns in die ENGIN-Klinik kommen, werden Sie von einem multidisziplinären Team betreut. Das bedeutet ein Team, das sich aus einer vielfältigen Gruppe von Fachleuten aus dem Gesundheitswesen zusammensetzt, darunter ein Kinderneurologe und ein genetischer Berater, der, wenn Sie die Diagnose STXBP1 haben, Dr. Helbig und ich sein werden, die Sie sehen werden.

MULTIDISCIPLINARY CLINIC



- ENGIN clinic consists of:

- Child Neurologist
- Genetic Counselor
- Physical Therapist
- Occupational Therapist
- Social Worker
- Research team

- Team works together to create best plan of care for our patients



Wir haben auch eine Physio- und Ergotherapeutin, eine Sozialarbeiterin und ein Forschungsteam, das jedem Kind, das an der Forschung beteiligt sein möchte, die Möglichkeit gibt, sich zu beteiligen, wenn es sich dafür entscheidet oder wenn seine Eltern sich dafür entscheiden. Und jetzt übergeben wir das Wort an Dr. Helbig, der direkt auf einige unserer Erfahrungen mit STXBP1-bezogenen Störungen eingehen wird.

Ingo Helbig:

Vielen Dank, Sarah. Also, Sarah und ich hatten irgendwie geplant, dieses Gespräch zu teilen, und ich denke, das war eigentlich ein sehr guter Übergang. Wir wollten Sie auf den neuesten Stand bringen, wie STXBP1 aussieht, wenn wir das in der klinischen Praxis sehen.

OUR *STXBP1* EXPERIENCE *STXBP1* COME F



- September 2020
 - >50 individuals with *STXBP1*-related disorders seen in ENGIN
 - 45 individuals enrolled in Epilepsy Genetics Research Project (EGRP)
 - EGRP includes 1,200 individuals with epilepsy
- *STXBP1* Research Cohort
 - Age ranges 0-43 years
 - Total of 152 observational patient years
 - Median age of 3.7 years



Wir haben mehr als 50 Kinder mit *STXBP1* gesehen, hauptsächlich Kinder mit *STXBP1*, wie Sie oben im Bild sehen. Die meisten der Familien, die wir gesehen haben, sind an unserem Forschungsprojekt, unserer Naturkunde-Studie, beteiligt. Und die Art von großem Vorteil, den wir jetzt haben, ist, dass wir unsere *STX*er im Grunde mit vielen, vielen anderen Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen oder mit Epilepsien vergleichen können. Unsere Art von Forschungskohorte umfasst 45 Personen. Wir haben eine sehr große Altersspanne zwischen null und 43 Jahren. Alles in allem werden wir uns hier mit mehr als 150 Jahren *STX*-Patientendaten beschäftigen, die wir hier gesehen haben. Und die Art der Patienten im Median ist in unserer Kohorte etwa vier Jahre alt. Wenn wir also darüber nachdenken, woher wir unsere Informationen bekommen, ist dies unsere eigene Kohorte, wenn wir *STXBP1* in der Forschung verwenden.

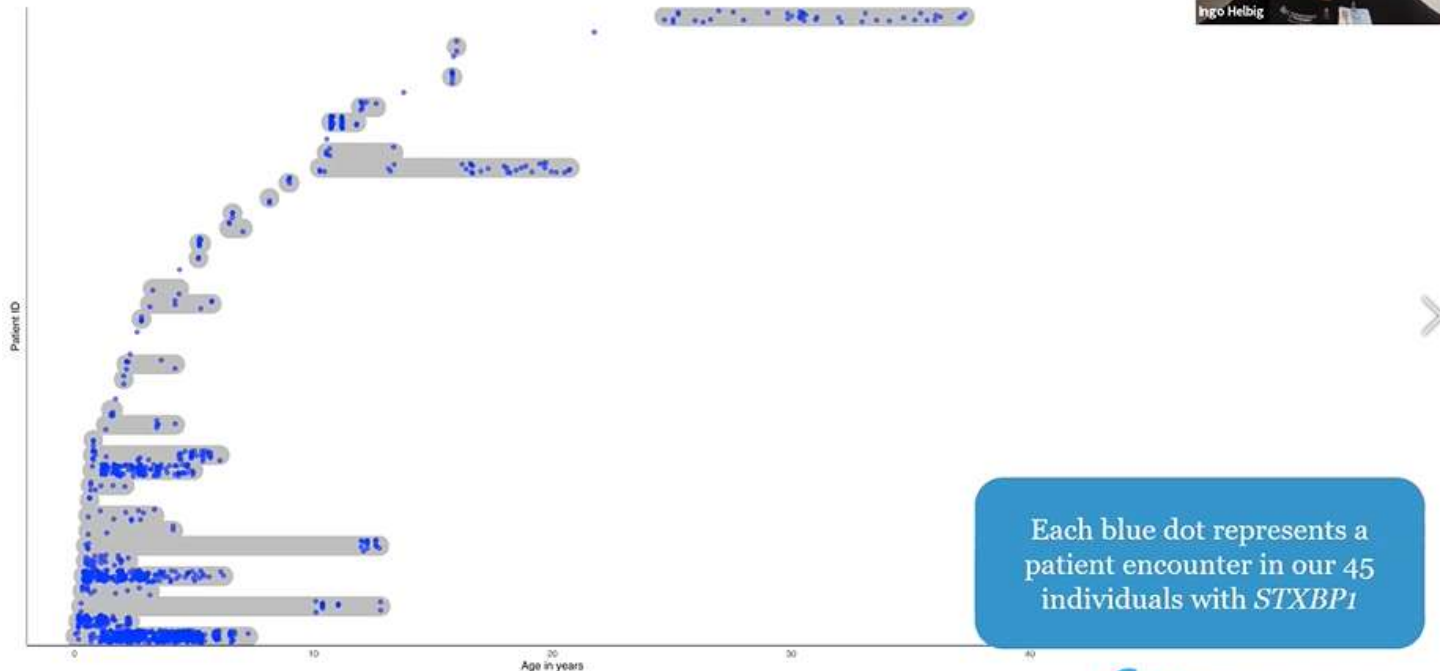


WHERE DOES INFORMATION ON *STXBP1* COME F

- EGRP cohort (Ganesan et al., 2020)
 - 45 individuals seen in ENGIN clinic
 - 152 observational patient years
- Large international exome cohort (Galer et al., 2020)
 - 14 individuals with *STXBP1* compared to 832 individuals with DEE
 - 31,742 data points
- Systematic review of literature
 - 310 individuals with *STXBP1* (all individuals ever reported)
 - Clinical information harmonized to 389 features and reviewed
 - 12,274 individual clinical data points

vergleicht, die durch Exom-Sequenzierung diagnostiziert wurden. Es gibt also einen Test, der STXBP1 unter vielen, vielen anderen Genen findet, bei dem wir mehr als 30.000 Datenpunkte haben. Und dann haben wir sozusagen einen Überblick über alle STX-Daten von allen Individuen, die jemals veröffentlicht wurden und über die jemals berichtet wurde. Wir haben auch 310 Individuen. Und das sind wiederum mehr als 12.000 Datenpunkte, die wir uns ansehen. Und ich werde versuchen, Ihnen einen Überblick über die Art der Verbindung und die Zusammenfassung all dieser Datensätze zu geben.

CLINICAL DATA POINTS FOR STXBP1

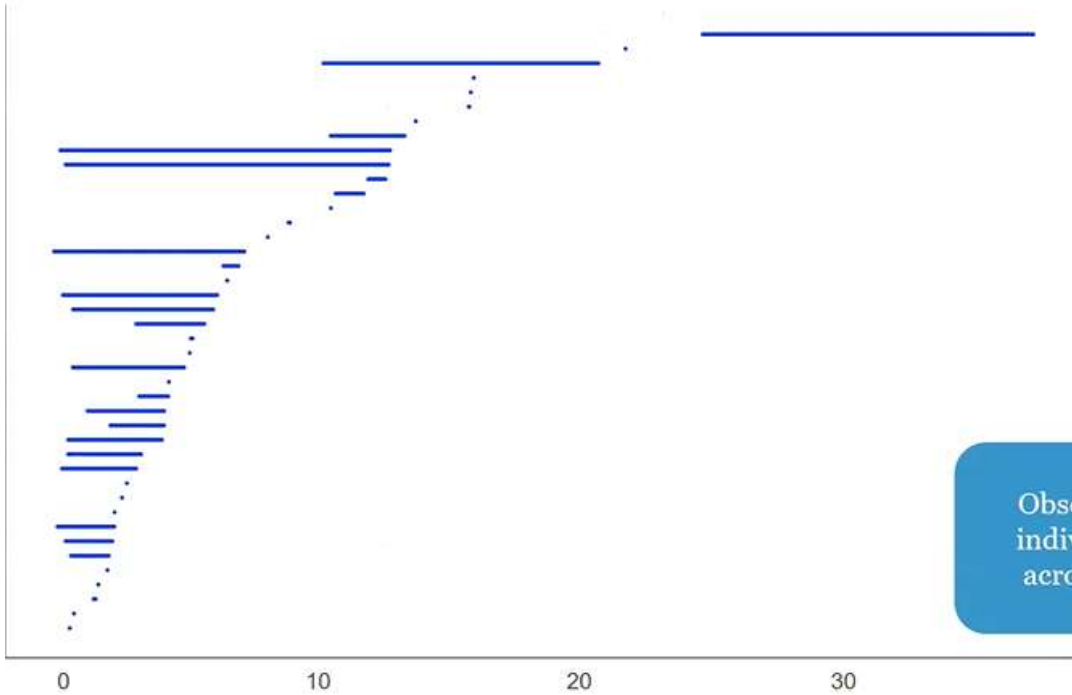


 Children's Hospital of Philadelphia

Nächste Folie bitte, Sarah. Lassen Sie mich also diesen Punkt oder diesen kleinen Punkt hier im Bild oben erklären, und wir haben tatsächlich die letzten 48 Stunden daran gearbeitet, dies in das richtige Format zu bringen. Unten sehen Sie also das Alter unserer Patienten. Ganz links sehen Sie die Geburt. Rechts ist das Alter von 40 Jahren zu sehen. Und die Art der grauen Linien, die die Zeitspanne darstellen, über die wir Daten für eine einzelne Person mit STXBP1 haben. All diese blauen Punkte sind Informationen aus unseren Krankenakten. Jedes Mal, wenn Sie also zu einem Arzt gehen und Ihr Arzt etwas in den Computer eingibt, sind dies Daten, die wir abrufen können, wenn dies in unserer Institution geschieht. Und was wir mit diesen Daten irgendwie zeigen wollten, ist, dass wir viele Informationen vor allem über jüngere Kinder haben. Es gibt also viele dichte Daten, bei denen wir sie wirklich recht gut auswerten können. Aber wir haben auch einige Informationen über Kinder, die älter sind. Nächste Folie, bitte. Das sind im Grunde unsere 150 Jahre. Wenn wir das alles

zusammenzählen, ist das eine riesige Menge an Beobachtungsdaten über unsere STX-er, die wir bereits haben.

CLINICAL DATA POINTS FOR STXBP1



Observational data of 45
individuals with *STXBP1*
across 152 patient years

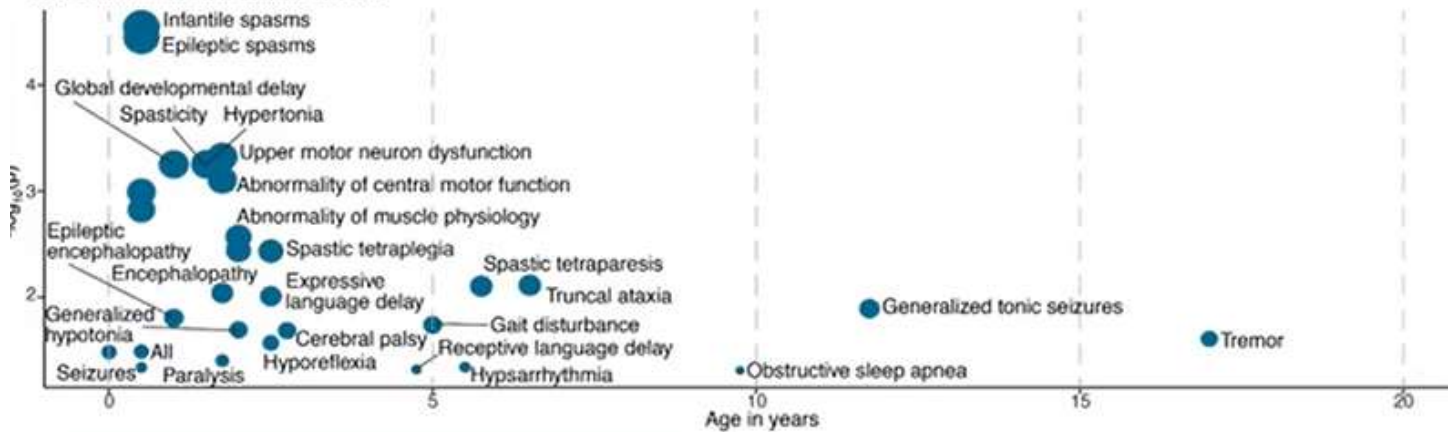


Nächste Folie, bitte. Was wir hier unten im Bild gemacht haben, ist eine Art Vergleich, den wir uns vor einigen Monaten angeschaut haben, aber wir haben sozusagen die Frage gestellt, was beim STX üblich ist und was anders ist. Und die Bemerkung, die ich hier gemacht habe, ist im Grunde genommen, dass, wenn wir über naturwissenschaftliche Studien nachdenken, diese mit STX gar nicht so einfach sind, denn gerade, wenn wir langfristige Nachuntersuchungen betrachten, müssen wir wirklich wissen, was gemeinsam und was unterschiedlich ist. Und was Sie hier sehen können, ist eine Art Landschaft, die wir Landschaft nennen. So wissen wir zum Beispiel, dass SXTBP1 mit sechs Monaten wirklich stark mit kindlichen Spasmen verbunden ist, und in unserer Art von Kohorte hier im Kinderkrankenhaus von Philadelphia ist es das einzige Gen, das diese Art von starker Assoziation aufweist. Es ist also das wichtigste Gen, das wir bei kindlichen Spasmen finden.

STXBP1 COMPARED TO >600 INDIVIDUALS WITH GENETIC NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS



HPO terms associated with STXBP1



Natural history studies in *STXBP1* are not straightforward – especially for long-term follow-up, we need to know how *STXBP1* differs from other disorders



Nächste Folie bitte, Sarah. Es gibt also zwei Dinge, auf die ich nur anhand unserer eigenen Daten hinweisen wollte, und ich weiß, dass einige dieser Fragen ein wenig kontrovers diskutiert wurden. In den Beobachtungsdaten, die wir haben, und in allen Daten, die wir aus anderen Übersichtsarbeiten kennen, sehen wir also keine Hinweise darauf, dass Kinder mit *STXBP1* eine größere Regression zeigen.

LESSONS FROM 45 INDIVIDUALS WITH STXBP1



- Individuals with *STXBP1* do not appear to show regression
 - Our cohort is mainly limited to younger children
 - Limited information about adults with *STXBP1*
- *STXBP1* does not appear to be a lifetime-limiting disorder
 - No patient death in 152 observed patient years, but data is limited
 - Conceptually different to conditions where early death is common



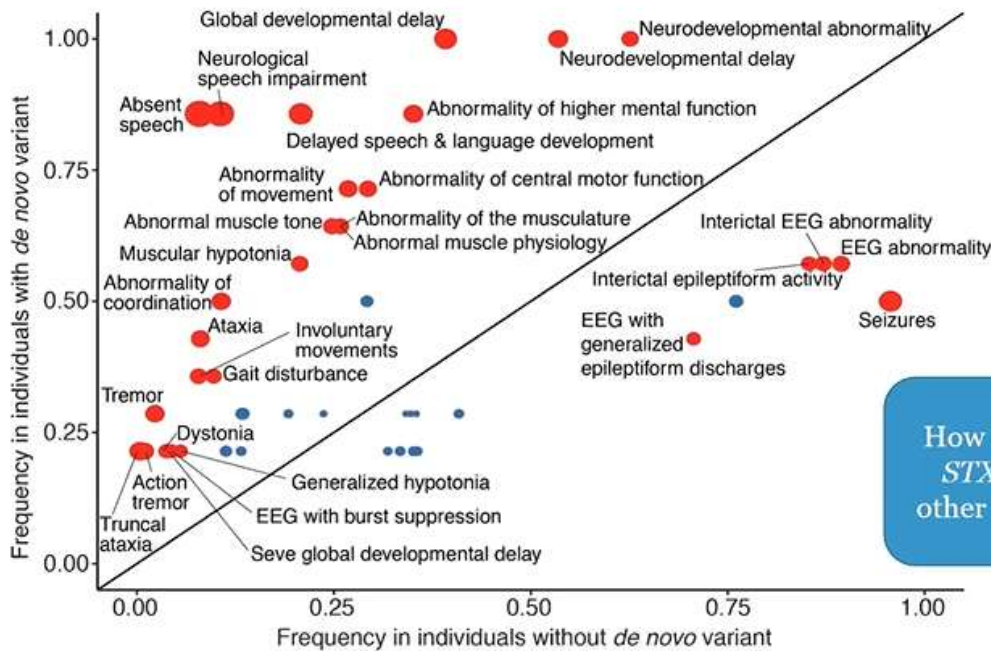
Es gibt einige Krankheitsbilder, bei denen eine Regression häufig auftritt. Es gibt einige Stoffwechselkrankheiten. Es gibt einige Leukodystrophien, eine Krankheitsklasse, bei der dies sehr häufig ist und bei jedem Kind auftritt. Wir müssen sagen, dass unsere Kohorte hauptsächlich auf kleine Kinder beschränkt ist. Wir haben einige Informationen über ältere Personen, aber bei keiner der Personen haben wir irgendeine Art von dauerhafter Regression gesehen. Die nächste Folie, bitte. Was wir auch nicht gesehen haben, sind alle Todesfälle von Patienten in der Anzahl der Patientenjahre, die wir beobachtet haben. Und das beschränkt sich eigentlich nur auf die Anzahl der Jahre, die die Patienten in unserer Obhut waren. Es gibt

also eine sehr unvoreingenommene Ansicht dazu. Und ein Punkt, auf den ich hinweisen wollte, der für mich immer wichtig ist, wenn ich mit STX-Familien spreche, ist, dass STX keine der Krankheiten ist, bei denen wir wissen, dass der Mechanismus dafür verantwortlich ist. Es gibt also einige biochemische Veränderungen. Es gibt einige Stoffwechselkrankheiten, bei denen ein Enzym nicht funktioniert, aber wir wissen, dass die meisten Kinder in einem bestimmten Alter leider irgendwie sterben. Und das ist nicht das, was wir bei unseren STX-Patienten sehen.

Nächste Folie bitte, Sarah. Ich glaube, Charlene hat um diese Folie gebeten. Wir haben das sozusagen eingebaut, es handelt sich also um so genannte Phänogramme, und ich werde Ihnen am Ende ein Phänotyp zeigen. Lassen Sie mich also vielleicht einen Schritt zurückgehen und Ihnen ein wenig erklären, was wir zu erreichen versuchen.



PHENOGRAM OF STXBP1

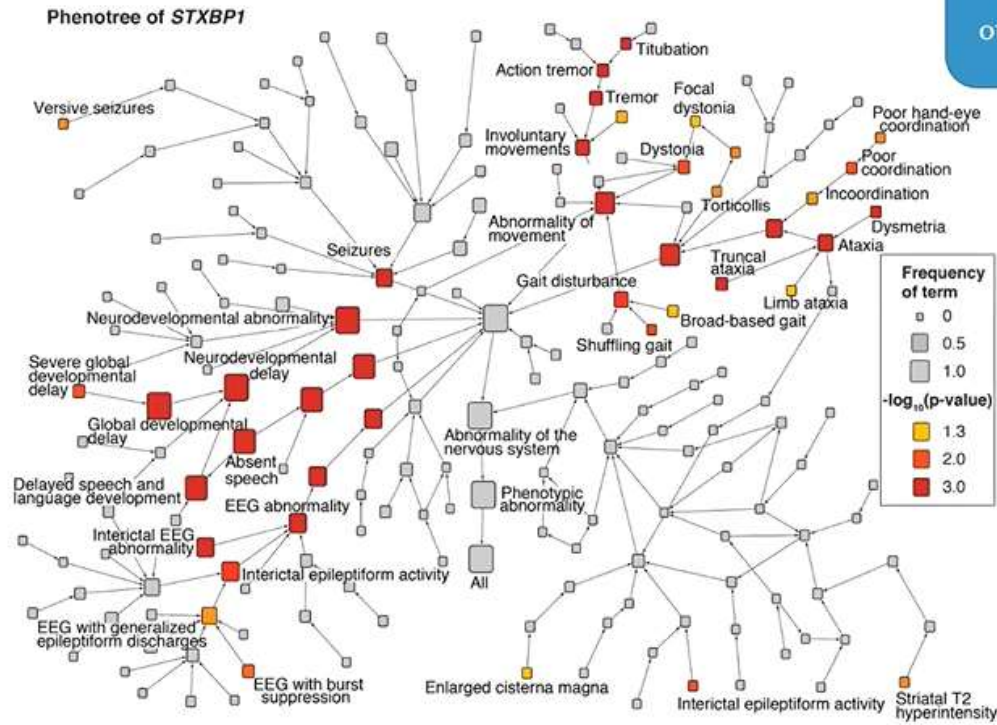


Wenn Sie an die 104 Teilnehmerinnen und Teilnehmer denken, die wir gerade in diesem Moment am Telefon haben, und wir alle möchten ein bestimmtes Merkmal nennen, das unsere Kinder oder unsere Patienten haben. Wir würden uns eine Reihe von Begriffen ausdenken, und all diese Begriffe sind möglicherweise nicht miteinander kompatibel. Also bräuchten wir jemanden, der dies und das, was wir in unseren Datensätzen gemacht haben, übersetzt. Wir haben im Grunde Technologien entwickelt, um dies automatisch zu übersetzen, damit wir Informationen aus verschiedenen Quellen miteinander vergleichen können. Wenn wir dies tun, können wir tatsächlich in allen Arten von Epilepsie-Studien, die in den letzten Jahrzehnten durchgeführt wurden, die Frage stellen, wo *STXBP1* als eine in gewisser Weise überraschende Antwort auf die Epilepsie eines Kindes gefunden wurde. Was hatten diese Kinder tatsächlich? Wenn ich also zurückgehe und mir diese gesammelten Informationen anschau, die Art der klinischen Daten, was haben wir dann gefunden? Und die Art und Weise, wie Sie sich orientieren, alles, was an dieser linken oberen Ecke oder an diesen roten Punkten ganz oben im Bild oben auftaucht, das sind klinische Merkmale. Das sind klinische Befunde, die bei unseren STX-Patienten häufiger vorkamen als bei allen anderen. Häufiger als bei unseren *SCN2A*-Kindern und häufiger bei vielen dieser Epilepsiepatienten, die keine genetische Antwort haben.

Und was wir hier sehen, ist, dass die fehlende Sprache, die Verzögerung, die Ataxie gemeinsame Merkmale sind. Wir sehen, dass die Epilepsie eigentlich auf der rechten Seite ist. In einer Kohorte, die hauptsächlich aus Patienten mit Anfällen besteht, haben also die STX-Patienten weniger Anfälle, auch wenn dies immer noch häufig vorkommt. Aber das gibt uns eine Vorstellung davon, dass es vielleicht einige Profile gibt, an die wir irgendwie herankommen können. Und dies ist sozusagen auf unserer nächsten Folie zu sehen.

STXBP1 PHENOTREE

How do 14 in
STXBP1 co
other individuals with DEE?



Es handelt sich hier also um einen kleinen Baum, und was wir hier getan haben, ist, dass wir all die verschiedenen Arten von Begriffen, die von Ihren Ärzten und den Fachkräften des Gesundheitswesens verwendet werden, miteinander verbunden haben, und sie verbinden sich irgendwie miteinander. Und wir stellen einfach die Frage: Was sind die Merkmale, die bei unseren STX-Kindern hervorstechen? Auch hier können Sie die gleichen Daten besuchen, die Sie zuvor gesehen haben. Und wieder sieht man Sprachlosigkeit, EEG-Befunde, Ataxie, Dysmetrie, was mit Ataxie zusammenhängt. Und das sind im Grunde genommen eine Art Profile in unseren STX-ern, an die wir langsam heranzukommen versuchen. Und Sie wissen das wahrscheinlich aus Ihrer eigenen Art der Diskussion mit anderen Familien, dass STX nicht bei jedem Kind die gleiche Krankheit ist. Nein, es gibt viele verschiedene Merkmale, aber was Sie versuchen zu erreichen, ist zu versuchen zu verstehen, was dafür wirklich spezifisch ist und was nicht spezifisch ist, denn wenn Sie Ergebnisstudien, Studien zur Naturgeschichte durchführen möchten, müssen wir ein besseres Gespür dafür haben, worum es bei STX geht.

STXBP1 IN ALL 310 INDIVIDUALS REPORTED IN THE SCIENTIFIC LITERATURE



Clinical feature	Frequency
Neurodevelopmental abnormality	0.89
Seizures	0.85
Global developmental delay	0.72
EEG abnormality	0.67
Interictal epileptiform activity	0.64
Abnormality of movement	0.62
Delayed speech and language development	0.55
Abnormal muscle tone	0.50
Abnormality of higher mental function	0.49
Intellectual disability	0.47
Focal-onset seizure	0.45
Epileptic spasms	0.45
Absent speech	0.44
EEG with generalized epileptiform discharges	0.44
Gait disturbance	0.43
Generalized-onset seizure	0.41
EEG with focal epileptiform discharges	0.40
Muscular hypotonia	0.39
Involuntary movements	0.37
Behavioral abnormality	0.27

Clinical information
harmonized across 389
different clinical features in
310 individuals



Hier ist nun also die gesamte Literatur zu STXBP1. Wir haben also einige unserer jungen Ärzte und uns selbst jeden einzelnen Bericht eines STX-Patienten, der jemals veröffentlicht wurde, durchgehen lassen und versucht, dies alles zusammenzufassen und zu sehen, wie das Gesamtprofil aussieht.

Und das sind 310 Personen, die, wie wir feststellen, über ausreichende Daten verfügen. Und wir wissen, dass wir bei fast jedem Menschen Entwicklungsanomalien sehen, also bei 90%. Krampfanfälle sind bei 85% häufig. Und dann haben wir noch andere Merkmale, wie z.B. die Sprachlosigkeit, die Sie vorhin gesehen haben und die bei 44% vorhanden ist. Dies ist ein Merkmal, das wir in der Klinik recht häufig sehen, dass die meisten unserer Kinder non-verbal sind. Hypotonie ist etwas, das irgendwie hervorsteht. Und das sind solche Ideen, wie wir ein STXBP1-Profil finden können und wie wir verstehen können, welche Art von Krankheitsbildern und welche Art von Langzeitergebnissen unsere Patienten haben.

Sarah:

Und so sprach Dr. Helbig also mit Ihnen viel über das, was wir aus der bisherigen Literatur wissen und was wir auch aus unserer eigenen klinischen Erfahrung kennen. Und ich möchte ein wenig weiter eintauchen in unsere eigenen klinischen Erfahrungen mit 45 Menschen, die STXBP1 haben, und die Bandbreite der Symptome und Merkmale, die sie zeigen. Wir wissen also, dass Entwicklungsverzögerungen und geistige Behinderungen bei praktisch jeder Person mit STXBP1 auftreten und dass diese Behinderungen von leicht bis schwer reichen, wobei die meisten Kinder schwere geistige Behinderungen haben. Wir wissen, dass etwa 80% der Kinder, die wir sehen, keine Sprache zur Kommunikation verwenden. Und Anfälle sind ebenfalls sehr häufig. Die meisten Kinder, die wir sehen, haben also Anfälle, aber Epilepsie sieht bei jeder Person, die STXBP1 hat, anders aus. Während also Anfälle am häufigsten innerhalb des ersten Lebensjahres auftreten, können sie überall vom ersten Lebenstag bis zum Alter von drei Jahren auftreten, mit einem mittleren Alter des Beginns von zweieinhalb Monaten. Und Autismus ist etwas, das wir häufig bei Menschen mit STXBP1 diagnostiziert sehen. Aber es ist wichtig zu verstehen, dass bei Menschen mit schwereren Behinderungen oder schwereren Entwicklungsunterschieden Autismus möglicherweise nicht formell diagnostiziert wird, aber einige Menschen können trotzdem autistische Züge aufweisen, auch ohne diese formale Diagnose.

LESSONS FROM 45 INDIVIDUALS WITH ST



- Developmental delays / Intellectual disability
 - Disabilities range from mild to severe (severe >70%)
 - 80% non-verbal
- Seizures
 - 79% have diagnosis of epilepsy
 - Onset variable, but most seizures present within first year of life
 - Median age of seizure onset: 2.5 months
 - Range of onset: 1st day of life to age 3 years
- Autism
 - Diagnosed in 20% of individuals
 - Diagnosis often not formally made in individuals with severe disabilities



Was haben wir noch gelernt? Wir wissen also, dass Hypotonie oder ein niedriger Muskeltonus ein sehr häufiges Merkmal ist, das wir bei fast allen Menschen sehen. Und manche Menschen können Spastizität haben. Die Spastizität bedeutet erhöhte Reflexe, insbesondere in den Extremitäten. Und dies wird manchmal als zerebrale Lähmung bezeichnet. Wir verwenden diesen Begriff jedoch nicht speziell zur Beschreibung unserer Kinder, die wir mit STXBP1 sehen. Und eine kleine Untergruppe von Menschen hat eine Ataxie.

LESSONS FROM 45 INDIVIDUALS WITH ST



- Hypotonia (low muscle tone) very common (>90%)
- Spasticity in 15-20% (increased reflexes, "cerebral palsy")
- Ataxia present in <5% (difficulty of coordination, nystagmus)
- **Developmentally, these can be thought of distinct groups**



Dr. Helbig und ich sind der Meinung, dass diese drei verschiedenen Kategorien, Hypotonie, Spastik und Ataxie, irgendwie als unterschiedliche Gruppen innerhalb der Diagnose STXBP1 wie im Bild oben betrachtet werden können. Und so haben die meisten Menschen, die wir sehen, nur Hypotonie.

LESSONS FROM 45 INDIVIDUALS WITH STXBP1



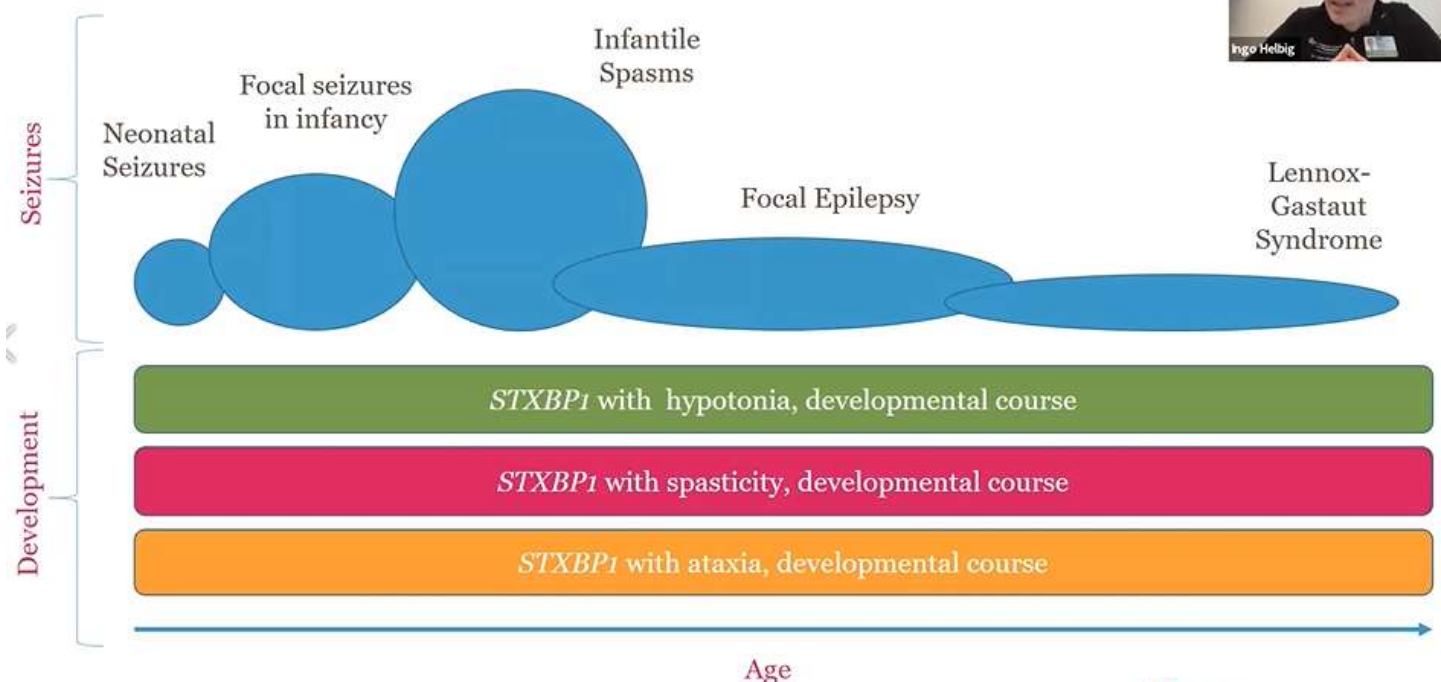
- *STXBP1*-related disorders, emerging groups
 - *STXBP1* with hypotonia only – 75%
 - *STXBP1* with spasticity – 20%
 - *STXBP1* with ataxia – 5%
- Clinical features we have not seen, but that have been reported:
 - Movement disorders (Dystonia, Chorea)
 - Parkinsonism
 - "Tremor" (various features may present as tremor)



Eine kleinere Untergruppe hat Spastizität. Und die kleinste Untergruppe hat eine Ataxie. Und es gibt noch einige andere klinisch-neurologische Merkmale, die Menschen zeigen können, über die in der Literatur berichtet wurde, wie Bewegungsstörungen und Tremor, wie im Bild oben. Aber das ist etwas, das wir in unserer eigenen klinischen Erfahrung mit STXBP1 nicht sehr oft sehen.

Ingo Helbig:

Das hier im Bild unten ist einfach eine andere Art, das darzustellen. Es gibt also, wie Sie vielleicht schon erkannt haben, keine einzige STXBP1-Präsentation. Und ich glaube, in der vergangenen Woche haben wir uns überlegt, wie wir das irgendwie zusammensetzen können. Wie können wir dies in sinnvolle Gruppen einteilen? Und die Art und Weise, wie ich über STXBP1 nachdenken möchte, ist, dass wir unsere Kinder mit Hypotonie hier im Bild unten



Grün haben, und das ist natürlich ihre Art der hypothetischen Entwicklung. Wenn wir also mit unseren naturwissenschaftlichen Studien beginnen und uns Meilensteine anschauen, ist dies eine separate Gruppe. Dasselbe gilt für STXer, die Spastizität haben, und dasselbe gilt für die kleine Untergruppe von STXern, die hauptsächlich Ataxie oder Koordinationsprobleme haben. Hier geht es also um den entwicklungsbezogenen Teil. Wenn wir uns nun die Art der Anfälle ansehen, hat STXBP1 tatsächlich etwas sehr Interessantes und Einzigartiges. Und das sind die Arten von Anfällen, die ich versucht habe, hier in Bezug auf die Häufigkeit zu demonstrieren. Die Größe dieser Art von Blasen sollte also anzeigen, wie häufig diese Anfälle auftreten. Und das wirklich Einzigartige an STXBP1 ist, dass diese Anfälle bei unseren STX-Patienten natürlich bei jeder Art von Entwicklung vorkommen können, und sie können ohne jede andere Art von Anfällen auftreten, die zuvor aufgetreten sind. Wir haben also viele Kinder, die kindliche Spasmen haben, aber keine Krampfanfälle vorher und keine Krampfanfälle danach. Wir haben Kinder, die neugeborene Anfälle, hatten und sie hatten in ihrem Leben nie wieder Anfälle. Oder sie hatten fokale Krampfanfälle, als sie drei Monate alt waren, und dann hatten sie keine kindlichen Spasmen, obwohl wir immer dachten, dass sie diese haben würden. Dies ist also ein sehr einzigartiges Merkmal, dass die Anfälle bei den STX-Patienten unabhängig von ihrem Entwicklungsprofil zu sein scheinen. Und sie scheinen auch unabhängig davon zu sein, welche anderen Anfälle andere STX-Patienten vorher oder nachher gehabt haben.

Wie werden unsere STX-er diagnostiziert? Die Diagnose wird hauptsächlich bei Kleinkindern gestellt. Das ist die zunehmende Anzahl von Tests, die wir durchführen. Und in unserem Zentrum diagnostizieren wir STX ungefähr nach zweieinhalb Jahren. Und ich stimme zu, dass dies nicht früh genug ist, dass dies früher sein sollte. Aber wir haben dies in einem sehr breiten Spektrum gesehen. Wir haben Erwachsene im Alter von fast 40 Jahren diagnostiziert, und wir haben sechs Wochen alte Kinder diagnostiziert, also sehr früh. Es gibt zwei Trends, die meines Erachtens für alle sehr wichtig. Zunächst einmal werden jetzt also viele Erwachsene diagnostiziert. Und das liegt daran, dass die Testmöglichkeiten weiterverbreitet sind und es jetzt tatsächlich Spezialkliniken gibt.

WHO IS BEING DIAGNOSED?



- Mostly young children
 - Median age of genetic diagnosis: 2.4 years
 - Range of genetic diagnosis: 1.2 months - 38 years
- More adults with *STXBP1* are being identified
 - Testing becoming more widely available
 - Specialty clinic for adults (i.e. Penn Neurogenetics)
- Clinical picture changes over time
 - More diagnoses in mildly affected individuals



Meine Kollegen drüben in Penn, das im Grunde direkt gegenüber unserem Kinderkrankenhaus liegt, haben also eine Spezialklinik für Neurogenetik, und sie sehen Erwachsene mit STXBP1. Und dann der andere Trend, und darüber stolpern Sarah und ich immer irgendwie, denn das ist wirklich etwas, was wir jede Woche in der Klinik sehen, dass sich das Bild mit der Zeit ändert. So sehen wir mehr Kinder, die mildere Symptome haben. Wir haben einige wenige Personen gesehen, die eine fast normale Entwicklung hatten, und das ist nur die Entwicklung einer genetischen Krankheit im Laufe der Zeit, wenn bei anderen Kindern eine Art Diagnose gestellt wird. STXBP1 im Jahr 2020 sieht also ganz anders aus als STXBP1 im Jahr 2010 oder als dieses Gen zum ersten Mal diagnostiziert wurde oder zum ersten Mal gefunden wurde.

Sarah:

Und wir wollten schnell ein Update über COVID-19 geben und darüber, wie es sich auf unsere Betreuung von Kindern mit seltenen Krankheiten und insbesondere STXBP1 ausgewirkt hat. Also hat COVID-19 natürlich enorme Veränderungen in der Art und Weise bewirkt, wie wir unsere Patienten versorgen. Aber ein Vorteil, den unser Team aus diesen drastischen Veränderungen ziehen konnte, besteht darin, dass wir plötzlich in der Lage waren, Menschen im ganzen Land durch Telemedizin zu versorgen, z.B. durch Videobesuche oder Telefonbesuche, aber vor allem durch Videobesuche.

STXBP1, TELEMEDICINE, AND COVID-19

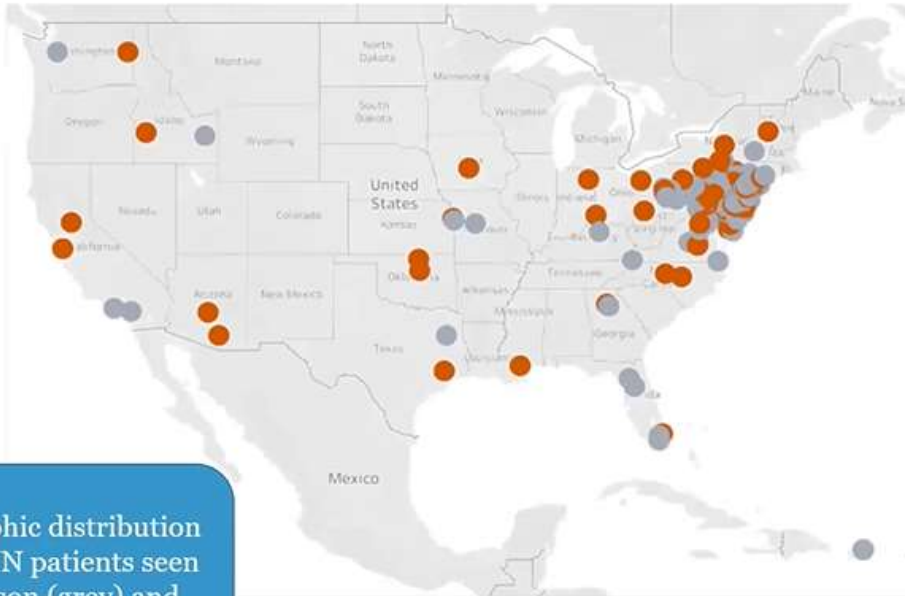


- Drastic changes to the healthcare system
- A benefit: increased access to telemedicine
 - Video visits are now more widely available at many institutions
 - Especially beneficial for rare disorders, such as *STXBP1*
- Advocating for increased access to telemedicine
- Research focus on child neurology telemedicine



Und das ist eine enorm vorteilhafte Entwicklung in der Welt der seltenen Krankheiten, insbesondere für STXBP1, denn plötzlich brauchten die Menschen keine riesige Reise quer durchs Land zu unternehmen, um uns in der Klinik zu besuchen. Wir konnten die Behandlung über Video anbieten und fanden, dass dies recht gut funktionierte. Und aufgrund unserer Erfahrung und weil wir sehen, wie gut es für die Menschen funktioniert hat, setzen wir uns für einen verbesserten Zugang zur Telemedizin in der Zukunft ein. Unsere Gruppe ist an diesen Bemühungen beteiligt. Und wir haben auch ein Forschungsinteresse daran, zu zeigen, wie eine effektive Versorgung in der Welt der Kinderneurologie durch Telemedizin gewährleistet werden kann.

STXBP1, TELEMEDICINE, AND COVID-19



Geographic distribution of ENGIn patients seen in-person (grey) and telemedicine (red)



Und dies ist nur ein Beispiel dafür, was wir seit COVID-19 geschafft haben. Die orangefarbenen Punkte auf der Karte oben im Bild oder die rötlich-orangenen Punkte stellen also Patienten dar, die wir durch Telemedizin sehen konnten. Und die grauen Punkte stehen für Menschen, die von diesen Orten aus angereist waren, um uns zuvor persönlich zu sehen. Es zeigt Ihnen also, dass wir eine Art größere Gruppe von Menschen erreichen können, indem wir Medizin über Telemedizin anbieten. Ein zusätzlicher Vorteil der Telemedizin ist, dass sie einen unserer STX-Patienten etwas berühmt gemacht hat.



Jaxson's Story: Using Telemedicine to Reach Children With Rare Genetic Epilepsies



Telehealth has allowed Jaxson, 3, and his family to stay connected with the Epilepsy Neurogenetics Initiative (ENGIn) from the comfort of their home during the COVID-19 pandemic.

STXBP1 is a leading rare disease for telemedicine (>20 telemed visits)



Das ist also eine Geschichte, die auf der CHOP-Website veröffentlicht wurde, weil wir plötzlich viele Patienten mit STXBP1 über Videobesuche gesehen hatten. Und wahrscheinlich haben wir über die Telemedizin mehr Kinder mit STXBP1 gesehen

als bei jeder anderen seltenen Erkrankung. Und so wurde CHOP darauf aufmerksam, und einer unserer STX-Patienten, Jaxson, ließ deshalb seine Geschichte auf der Website veröffentlichen. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass wir ständig mehr über das Spektrum von STXBP1 erfahren. Und wir wissen, dass es viele verschiedene genetische Variationen gibt, die Krankheiten verursachen können. Und obwohl sich STXBP1 mit anderen Erkrankungen überschneidet, die durch Entwicklungsunterschiede bei der Epilepsie definiert sind, gibt es einige einzigartige Merkmale, die wir durch unsere Forschungsbemühungen und unsere klinische Erfahrung herausfinden konnten.

CONCLUSION



- We continue to learn more about the spectrum of *STXBP1*
 - Subgroups are emerging, ongoing natural history studies
 - Future work will focus on outcomes and severity assessments and scores
- Many different genetic variations in *STXBP1* can cause disease
 - No clear relationship between genetic variant and clinical presentation
 - Individuals with identical variants can have different symptoms
- *STXBP1* overlaps with other disorders, but also has unique features
 - Unique: high frequency of Infantile Spasms and seizures in infancy
 - Unique: seizures can change quickly and are independent of development



Und so ist dies schließlich unser Team im Bild unten. Wir sind jetzt so weit gewachsen, dass ich nicht mehr jeden auf eine Folie passen kann, aber wir haben über 10 Neurologen, die sich auf die Behandlung von Kindern mit genetischen Störungen spezialisiert haben. Vier genetische Berater, die sich auf Neurogenetik spezialisiert haben. Und ein Team für Physio- und Ergotherapie sowie viele andere, von denen ich wünschte, ich hätte sie mit einbeziehen können. Und zum Schluss wollte ich allen noch ein paar Informationen darüber geben, ob sie daran interessiert sind, einen Besuch bei Dr. Helbig und mir anzumelden, einige der direkteren Wege, die man beschreiten könnte.

CHOP EPILEPSY NEUROGENETICS TEAM



Child Neurologists and Epileptologists

- Ingo Helbig, MD
- Ana Cristancho, MD, PhD
- Colin Ellis, MD
- Mark Fitzgerald, MD, PhD
- Ethan Goldberg, MD, PhD
- Naomi Lewin, MD, PhD
- Eric Marsh, MD, PhD
- Shavonne Massey, MD, MSCE
- Xilma Ortiz-Gonzalez, MD, PhD
- Pamela Pojomovsky McDonnell, MD

Genetic Counselors

- Sarah McKeown, MS, LCGC
- Holly Dubbs, MS, LCGC
- Laina Lusk, MS, LCGC
- Katie Helbig, MS, LCGC

Physical and Occupational Therapy

- Helen Milligan, PT, MPT
- Samuel Pierce, PT, PhD, NCS
- Kristin Girardi Cunningham, MS, OTR/L
- Anne-Ashley Field, MOTR/L

Contact: mckeowns@email.chop.edu
or ENGIN@email.chop.edu

Es gibt also viele Möglichkeiten, mit uns in Kontakt zu treten, aber der vielleicht direkteste Weg ist es, uns über die E-Mail-Adresse, die ich auf der Folie oben aufgeführt habe, eine E-Mail zu schicken oder uns über die Website zu kontaktieren, über die Sie gerade zu dieser E-Mail-Adresse gelangen. Geben Sie an, dass Sie uns sehen möchten, um STXBP1 zu besprechen, denn das ermöglicht es unserem Planungsteam und lässt unser Team wissen, dass Sie einen Termin mit Dr. Helbig und mir haben möchten.

SEEING US IN ENGIN

- Contact ENGIN@email.chop.edu
 - Alternatively, contact us through CHOP website
- Indicate that you would like to see us for *STXBP1*
 - We will have you scheduled with our STX team
 - Dr. Ingo Helbig, Sarah McKeown, LCGC
- Video visits available for families within US
 - Regulations vary state by state



Und Videobesuche sind immer noch eine Option für viele Menschen in den Vereinigten Staaten. Die Bestimmungen sind von Bundesstaat zu Bundesstaat recht unterschiedlich. Es lohnt sich, uns zu fragen, ob wir einen Videobesuch für Ihr Kind unterbringen können, und wir werden das prüfen und alles tun, was wir können, auf der Grundlage dessen, was wir mit den derzeitigen Vorschriften, die den Zugang zur Telemedizin erlauben und einschränken, anbieten dürfen. Und damit ist

unser heutiges Gespräch zu Ende. Und wir würden uns freuen, von Ihnen zu hören und einige Ihrer Fragen zu beantworten.

Ingo Helbig:

Großartig. Ich habe also die Fragen verfolgt, aber ich muss zugeben, dass ich ein bisschen den Überblick verloren habe. Also, Charlene, jetzt brauche ich vielleicht deine Hilfe, um uns irgendwie auf den richtigen Weg zu bringen, und vielleicht können Sarah und ich die Fragen abwechselnd beantworten.

Charlene:

Wunderschön. Und ich danke Ihnen beiden. Ich liebe die ineinander verschlungene Präsentation. Ich denke, das hat wirklich gut funktioniert. Vielleicht können wir mit Sarah anfangen, da sie am Ende die Folie für Familien, die daran interessiert sind in der ENGIN-Klinik gesehen zu werden, hatte.

Nehmen Sie STX-er in Ihre Forschung auf? Können Sie ein wenig darüber sprechen, wie man bei ENGIN klinisch gesehen wird und wie sich das auf die Forschung auswirkt

Suchen Sie alle Kinder, die bestimmte Mutationen oder Varianten haben?

Sarah:

Tolle Frage. Ich danke Ihnen vielmals. Okay, wenn also jeder Patient, den wir klinisch sehen, die Möglichkeit hat, sich in unsere laufenden Forschungsstudien einzuschreiben, und auch wenn Sie nicht in der Lage sind, uns klinisch zu sehen, können Sie sich auch an uns wenden, um sich nur in unsere laufenden Forschungsstudien einzuschreiben. Sie müssen uns also nicht klinisch sehen, um an unseren Forschungsstudien teilzunehmen, aber es wird als Option für alle angeboten.

Ingo Helbig:

Und vielleicht nur, um hinzuzufügen, ich glaube, wir haben gerade mit einer Art Telemedizin gesehen, dass viele Familien meiner Meinung nach gerne klinisch gesehen werden. Und ich glaube, es gibt etwas, das wir einfach irgendwie anbieten würden. Das ist eine Möglichkeit, der wir nachgehen können.

Sarah:

Auf jeden Fall. Und der Unterschied zwischen der klinischen Versorgung und unseren Forschungsanstrengungen, dazu kann ich ein bisschen was sagen. In der klinischen Versorgung sind wir wirklich in der Lage, den spezifischen Zustand des Patienten, den wir vor uns sehen, zu kommentieren, anstatt im Allgemeinen zu sprechen oder zu versuchen, mehr über die Erkrankung zu erfahren. Wir dürfen das Krankheitsbild unseres Patienten direkt kommentieren. Die Beteiligung an der Forschung hilft uns zwar, mehr über die Krankheit zu verstehen, aber klinisch sind wir in der Lage, viel spezifischer zu kommentieren, als wir es auf Forschungsbasis tun könnten.

Charlene:

Ich danke Ihnen. Es sind ein paar Fragen dazu eingegangen, ob Sie telemedizinische Besuche bei internationalen Familien durchführen können.

Ingo Helbig:

Leider nicht zu diesem Zeitpunkt. Ich würde gerne, aber ich glaube, es gibt sehr strenge Vorschriften. Ich denke, sobald dies klar ist, würde ich die Familien bitten, sich mit uns in Verbindung zu setzen, damit wir Ihre Informationen erhalten. Aber das ist derzeit nicht möglich. Ich wünschte allerdings, es wäre möglich. Das ist heikel, aber ich glaube, es gibt einige Vorschriften, an die wir uns halten müssen.

Charlene:

Wir haben noch eine Frage nur in Bezug auf die Forschungskohorte, die Sie vorgestellt haben. **Können Sie uns einige demographische Informationen über die Patienten in der Kohorte geben? Fassen Sie das bitte zusammen.**

Ingo Helbig:

Also ich denke, einige der relevanten demographischen Informationen, die wir dort hinterlegt hatten, haben wir dort tatsächlich hinterlegt. Es handelt sich also um eine Art Kohorte zwischen dem Alter von null und 43 Jahren. Wir haben die

meisten Informationen über Kinder zwischen fünf und sieben Jahren. Wir haben eine gleiche Anzahl von Männern und Frauen. Ich glaube, die älteste Person, die wir im Moment haben, ist Mitte 40.

Charlene:

Eine Frage zur Veränderung des Phänotyps eines Kindes mit zunehmendem Alter. Sehen Sie Veränderungen in den Symptomen? Und Ingo, Sie hatten im Laufe der Zeit eine Folie zu den verschiedenen Anfallsarten vorgelegt. Ich glaube, dies ist eine umfassendere Frage.

Ingo Helbig:

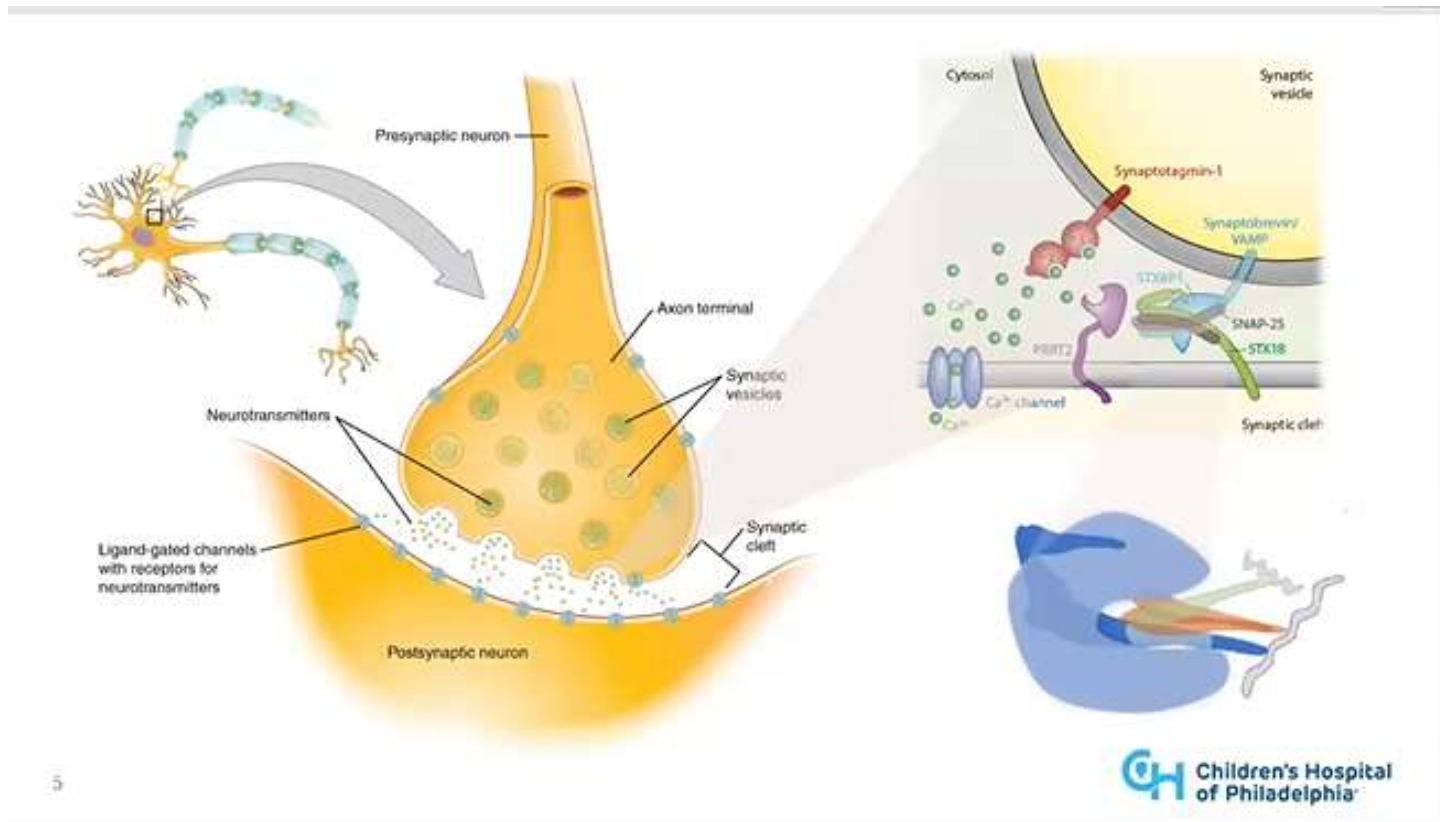
Die Antwort lautet also Ja. Und das ist etwas, das eigentlich nicht sehr STXBP1-spezifisch ist. Mir würde mehr einfallen, wenn ich die Frage stelle, auf welcher Strecke sich ein bestimmtes Kind befindet. Wir kennen also die Entwicklungsbahn von Kindern, die eine Hypotonie haben, schon eine ganze Weile. Es gibt bestimmte Informationen, die Ihr Arzt Ihnen unabhängig davon geben würde, ob Sie eine genetische Krankheit haben oder nicht. Dies ist also nicht spezifisch für STXBP1. Jedes einzelne dieser Symptome kann sich ändern. Die Hypotonie wird besser. Wir wissen, dass bei unseren STX-Patienten die Spastizität oft schon früh im ersten Lebensjahr auftritt, dann aber konstant bleibt. Wir haben kein gutes Gespür dafür, wie eine Ataxie entsteht, aber diese ist in der Regel mild. So wie ich darüber denken würde, handelt es sich oft eher um eine individuelle Frage als um eine Gruppenfrage, denn die Art der Verläufe kann sehr unterschiedlich sein. Es ist also schwierig, dies allgemein zu beantworten, aber ich glaube, wir fühlen uns oft wohl dabei, eine Entwicklungsprognose oder eine Entwicklungsperspektive zu erstellen, zumindest wenn die Kinder ein gewisses Alter erreicht haben.

Charlene:

Nächste Frage. Ist Epilepsie eine Massenfreisetzung von Neurotransmittern, weil sie sich in den Bläschen angesammelt haben?

Ingo Helbig:

Das ist eine sehr gute Frage. Und die Antwort ist eigentlich nein. Ich kann verstehen, woher diese Frage kommt, wenn ich sehe, was für eine Folie Sarah hat. Und die Art und Weise, wie ich das typischerweise erkläre, ist, wenn man zurück geht zu... Sarah, wenn Sie noch einmal auf unser Zeichentrickfilm-Folie zurückgehen und vielleicht sehen, was wir tun können.



Also die Veränderungen, die in unseren STX-ern geschehen, sind eigentlich sehr, sehr subtil, schwer zu durchschauen. Wenn ich also heranzoomen und mir die Gehirnzellen eines Kindes mit STX ansehen würde und wie sie funktionieren würden, würden sie vielleicht ein bisschen anders funktionieren, aber wahrscheinlich wären die Veränderungen sehr, sehr

subtil. Und bis zu diesem Punkt ist es eigentlich noch nicht ganz bekannt, was diese Veränderungen tatsächlich sind. Wir denken, dass es einen Unterschied darin gibt, wie schnell dies geschieht oder wie gut dies reguliert werden kann, aber dies ist nicht auf eine Art Gesamtfreigabe oder eine fehlende Freigabe an den Transmitter zurückzuführen. Wir würden ein völliges Fehlen der Transmitterfreigabe feststellen, wenn eine Person null Kopien von STXBP1 hätte. Wir haben also alle zwei Kopien, und wir wissen, dass nur eine Kopie eine genetische Veränderung aufweist, aber aus unseren Studien ist bekannt, dass die Freisetzung des Transmitters sehr stark beeinträchtigt ist, wenn zwei Arten von Kopien nicht funktionsfähig sind.

Charlene:

Es gibt also ein paar Fragen zur Sprache. **Auf einer der Folien heißt es, dass 80% der Kinder non-verbal sind.** Und dann gab es noch eine weitere Folie, und das war **die Literaturfolie, die zeigte, dass 44% es sind.** Können Sie also ein wenig über die Diskrepanz in den Zahlen oder den Unterschied in den Zahlen sprechen?

Ingo Helbig:

Ja, also die höhere Zahl ist wahrscheinlich die wirkliche Zahl, und das liegt daran, dass die Literatur nicht vollständig ist. Das sind Informationen, die wir nicht abrufen konnten, wo die Informationen in der Literatur manchmal nicht sehr detailliert sind, und das sind Informationen, die wir dann nicht sammeln konnten. Aus diesem Grund vergleichen wir diese Datenquellen. Und typischerweise sind die Informationen, die wir über unsere Patienten haben, Patienten, die Sie persönlich gesehen haben, genauer.

Charlene:

Und dann noch eine Frage zu Sprache und Sprachentwicklung. **Gibt es für Kinder mit eingeschränkter oder fehlender Sprachfähigkeit oder für Kinder im Kleinkindalter eine Bildanalyse (MRI), die geeignet sein könnte?**

Ingo Helbig:

Das ist auch eine sehr gute Frage, und die Antwort ist leider auch nein. Denn wir wissen, dass bei Säuglingen und Kleinkindern das MRT oder die Art des Hirnscans mit hoher Wahrscheinlichkeit unauffällig aussehen wird. Das ist also etwas, was wir typischerweise sehen, wenn wir eine neue Diagnose bei einem Kind mit STXBP1 stellen. In vielen Fällen wird das Kind ein MRT erhalten haben. Und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist ein MRT im Säuglingsalter unauffällig.

Charlene:

Wir haben noch eine Frage. "Meine Tochter ist 41 und wurde vor einem Jahr diagnostiziert. Und sie hat sich im Laufe der Jahre definitiv rückläufig entwickelt. Gibt es STX-Patienten, die sich rückläufig entwickelt haben? Und vielleicht können Sie in Bezug auf die Kohorte, die Sie gesehen haben, darüber sprechen.

Ingo Helbig:

Ja, also nicht in der Kohorte, die wir gesehen haben, obwohl wir wissen, dass unsere Kohorte relativ jung ist. Ich würde vielleicht auch nur eine gewisse Vorsicht walten lassen. Wir verwenden Regression manchmal auf eine andere Art und Weise. Wenn Neurologen von Regression sprechen, dann ist das oft ein bisschen anders, als wenn wir an ein Kind mit Autismus denken. Ich denke also, es gibt derzeit einige Studien an Erwachsenen mit STXBP1, die dies etwas präziser beantworten können.

Charlene:

Großartig. Es gibt also **ein paar Fragen zur Diagnose und zu den Testarten**, die Menschen haben können. Ich werde also versuchen, diese zu kombinieren. **Eine der Fragen ist, was bestimmt, ob ein Patient einen Panel-Test oder einen Exom-Test erhält?** Und dann die zweite Frage: **Ist die Sequenzierung des gesamten Genoms besser für die Diagnose geeignet als die Sequenzierung des gesamten Exoms?**

Sarah:

Warum also manche Menschen ein Gen-Panel erhalten und andere eine Exom-Sequenzierung erhalten? Es ist oft auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen. Einer davon ist die Tatsache, dass Gen-Panels zielgerichtete Tests sind und dass es

sich um kleinere Tests handelt, was sie insgesamt billiger macht und für viele Familien leichter zugänglich macht, die Diagnose durch einen zielgerichteteren Test zu erhalten als durch einen sehr großen Test wie die Sequenzierung des gesamten Exoms. Und es ist wirklich zentrums- und personenspezifisch, je nachdem, welcher Test einer Person angeboten wird. Aber es ist nicht so, dass irgendein bestimmter Test besser ist, um eine Diagnose zu finden, und es bedeutet nichts über eine STXBP1-Diagnose, wenn sie durch eine Methode gegenüber einer anderen entdeckt wurde. Das gesamte Genom ist also nicht notwendigerweise besser oder der beste Weg, die Dinge anzugehen. Jeder genetische Testplan muss irgendwie auf die Person zugeschnitten sein, die wir vor uns sehen.

Charlene:

Und dann eine Folgefrage dazu: **Würde die Sequenzierung des gesamten Genoms mehr Informationen liefern als die Sequenzierung des gesamten Exoms?**

Ingo Helbig:

Die Antwort ist nein, denn ich denke, wenn Sie eine Veränderung im STXBP1 haben, die sich als krankheitsverursachend herausstellt, ist die andere Information, die sie aus der Genomsequenzierung erhalten würden, nicht wirklich wichtig. Und in einigen Fällen kann die Art der kleineren Tests durch Gen-Panel-Tests sogar in Fällen schneller und damit besser sein, wenn wir eine Diagnose stellen.

Der Grund, warum wir irgendwie Patienten haben, die von verschiedenen diagnostischen Modalitäten kommen, wie wir sie nennen, also Gen-Panel über Exom, ist wahrscheinlich manchmal das Zentrum, wie Sarah sagte. Wenn wir also Kinder haben, die kindliche Spasmen haben, würden die Ärzte manchmal ein Gen-Panel bestellen, weil Epilepsie die Hauptfrage ist. Manchmal, wenn wir Kinder haben, bei denen wir Entwicklungsprobleme haben und wir versuchen können, die Ursache zu verstehen, dann kann Ihr Versorger eine Exom-Sequenzierung anordnen und sie würden ebenfalls eine STXBP1-Veränderung feststellen.

Charlene:

Nächste Frage. Und Sarah, Sie sprachen in Ihrem Teil der Präsentation über den elterlichen Mosaizismus. Wir haben also eine verwandte Frage, die von einer Familie kommt, in der der Vater Mosaik ist. **Wenn also ein Kind ein Mosaik-Elternteil hat, ist sein Kind anders betroffen als vielleicht ein anderer STXBP1-Patient?**

Sarah:

Gute Frage. Wir würden erwarten, dass die Antwort nein lautet, denn obwohl die Eltern selbst mosaikförmig sind und eine STXBP1-Veränderung nur in einem Teil ihrer Zellen haben, würden wir erwarten, dass ihr Kind wahrscheinlich diese STXBP1-Veränderung in jeder einzelnen ihrer Zellen hat und genauso betroffen ist wie eine Person, die kein mosaikförmiges Elternteil hat.

Charlene:

Nächste Frage. Sie haben den **Nystagmus mit Ataxie** auf einer Folie erwähnt, und können Sie nähere Angaben machen? Um welche Art von Nystagmus handelt es sich, und stellt er sich auf eine bestimmte Art und Weise dar?

Ingo Helbig:

Ja, und ich glaube, ich habe eigentlich die Fragen beobachtet, während Sarah geredet hat, und ich habe die Frage gesehen. Der Nystagmus, den wir bei der Ataxie sehen, ist also ein typischer horizontaler Nystagmus, wenn die Augen so sind [Hand, die horizontal winkt]. Wenn wir über den Pendelnystagmus nachdenken, sind das eher Kinder, bei denen ich befürchten würde, dass sie eine kortikale Sehbehinderung haben, dass sie die Sehprobleme haben und dass der Nystagmus sekundär sein könnte. Das ist ein seltenes Merkmal. Es handelt sich also um etwas, das wir bei den meisten Patienten, die wir sehen, nicht sehen. Und ich glaube, wir haben nur sehr wenige Patienten gesehen, die wirklich eine Ataxie hatten, die sehr ausgeprägt war.

Charlene:

Großartig. Nächste Frage. **Wie viele Ihrer STX-Patienten haben Vagusnerv-Stimulatoren**, und wie wirksam sind sie Ihrer Meinung nach?

Ingo Helbig:

Ein paar, ich müsste die wirkliche Zahl finden, die genaue Zahl. Ich denke, das ist nur eine kleine Zahl von Patienten mit anhaltenden Epilepsien, die wir nicht medikamentös oder mit Antiepileptika behandeln können. Vagusnerven-Stimulatoren sind nicht irgendwie davon abhängig, ob eine Person eine STX-Diagnose hat oder nicht, sondern es hängt eher von der Intensität der Epilepsie ab. Und das ist eine Frage, die uns oft gestellt wird: Gibt es Medikamente, die bei STX besser wirken? Gibt es irgendeine Art von Medikamenten, die wir zurückhalten sollten? Und die Antwort lautet im Allgemeinen nein, denn die Anfälle bei unseren STX-Patienten können ganz unterschiedlich sein, und es gibt eigentlich ziemlich viel Wissen darüber, welche Medikamente bei bestimmten Anfallstypen gut wirken würden. Es gibt also bestimmte Medikamente, die wir bei infantilen Spasmen einsetzen. Dies ist nun unabhängig davon, ob dies auf STX oder auf andere Erkrankungen zurückzuführen ist.

Charlene:

Großartig. Wir beginnen, die Zeit zu überziehen, aber es sind ein paar Fragen zu den Deletions reingekommen. Hoffentlich können wir also vielleicht noch ein oder zwei Fragen beantworten. **Entweder bei einer ganzen Gendeletion oder bei einer großen Deletion, wie wirkt sich diese Art von Mutation typischerweise gegenüber einer anderen Art von Mutation aus.**

Ingo Helbig:

Und noch einmal, ich verstehe, woher diese Frage kommt, denn ich denke, der Gedanke an eine ganze Gendeletion klingt irgendwie beängstigend und klingt, dass sie schwerer sein muss, aber das ist sie eigentlich nicht. Bei all den Veränderungen, die wir bei unseren STX-ern gesehen haben, ist es also eigentlich egal, ob man eine Stopp-Mutation hat, ob das Protein sozusagen gestoppt hat, ob man eine Missense Mutation hat oder ob das ganze Gen fehlt, also hat das alles die gleiche Wirkung. Und der Effekt am Ende ist, dass es nur eine Kopie von STX gibt, die voll funktionsfähig ist. Es spielt also keine Rolle, ob Sie eine ganze Gendeletion, eine partielle Gendeletion oder eine Mutation haben, die zu einem Stopp führt.

Charlene:

Nur um dem nachzugehen, ich sehe eine Frage im Chat, die in diese Richtung geht. Jemand sagte, dass seine Tochter eine ganze Gen-Deletion hat, und wie funktioniert ihr Gehirn, wenn sie kein STXBP1 hat?

Sarah:

Wir wissen also, dass jedes Kind mit STXBP1 eine funktionierende Kopie des Gens hat, aber die andere Kopie hat irgendeinen Fehler, entweder eine Deletion oder eine andere krankheitsauslösende Variation, die das Gen wegnimmt. Aber jedes einzelne Kind mit STXBP1 hat immer noch diese eine funktionierende Kopie. Und das ist es, was die Funktion ihres Gehirns ermöglicht. Aber der Unterschied in dem anderen STXBP1-Gen bewirkt, dass es anders funktioniert.

Ingo Helbig:

Ja. Sarah, danke für die Klarstellung. Eine vollständige Gendeletion bedeutet also nicht, dass nicht beide Kopien des Gens vorhanden sind. Es bedeutet nur, dass eine Kopie des Gens gelöscht ist. Es gibt nicht einen einzigen Patienten, der Veränderungen auf beiden Kopien hat.

Charlene:

Das ist großartig. Es gibt noch eine Menge Fragen, auf die wir heute nicht eingegangen sind. Hoffentlich können wir sie während der Webinar-Reihe beantworten. Und hier ist die letzte Frage. Gibt es bestimmte Behandlungsmethoden, die sich als vorteilhafter erwiesen haben? Und ich denke, das heißt, im Fortschritt eines Kindes oder Patienten. **Zum Beispiel die Keto-Diät, intensive PT oder OT oder Medikamente.**

Ingo Helbig:

Wenn wir also an die Therapie für unsere STX-Kinder denken, dann zielen all diese Therapien irgendwie auf bestimmte Ziele ab. Und ich glaube, darauf zielt diese Frage ein bisschen ab. Medikamente sind also krampflösende Medikamente, die auf die Behandlung von Anfällen abzielen. Und sie sind hauptsächlich gegen die Symptome von Anfällen. Und welche Art von Medikamenten wir verwenden würden, hängt von der Art der Anfälle ab. Es hängt davon ab, welche Medikamente ein Kind früher genommen hat. Es hängt auch von Bedingungen wie Nebenwirkungen ab. Wir haben also STX-Patienten gesehen, die wir mit einer ketogenen Diät begonnen haben, und das war eigentlich sehr nützlich, denn die ketogene Diät

hat bestimmte Wirkungen und bestimmte Nebenwirkungen, aber manchmal sind die Wirkungen viel wichtiger als die Nebenwirkungen. Und das gilt auch für alle anderen Medikamente. Es gibt also nichts Spezifisches über die ketogene Diät für STX, aber sie kann manchmal eine sehr gute Therapie sein, weil sie eigentlich nicht zur Sedierung oder Müdigkeit führt. Und ich denke, dass viele der Familien von Kindern, die viele Medikamente genommen haben, dies immer eine Möglichkeit ist, die Ihr Arzt mit Ihnen bespricht.

Nebenwirkungen gibt es, wenn wir mit einer neuen Medikation beginnen, manchmal mit einer hohen Dosis. Wenn es um Therapien geht, hängt es davon ab, wo sich ein Kind befindet. Und dann komme ich vielleicht auf die Idee zurück, dass wir diese verschiedenen Arten von Verläufen haben. Für Kinder mit Hypotonie geht es vor allem darum, Kräfte zu entwickeln, einen Tonus zu bekommen. Und dann unterscheiden sich die Therapien ein wenig, ob Ihr Kind noch jung ist oder ob das Kind nur mit einer Art Tonus kämpft und bereits läuft oder dort Probleme hat. Bei Kindern, die an Spastizität arbeiten, erhalten sie häufig Physiotherapie, um zu verhindern, dass sich die Muskeln zusammenziehen. Dasselbe gilt auch für Kinder mit Ataxie. Dies unterscheidet sich nun von Alter zu Alter. Und was die Therapeuten normalerweise tun, sie denken irgendwie über Ziele nach. Was ist also unser nächster Schritt? Was ist unser nächstes Ziel, das wir erreichen möchten?

Charlene:

Großartig. Nun, vielen Dank, Sarah und Ingo. Wir wissen Ihre Zeit und Ihre Erkenntnisse heute wirklich zu schätzen. Und danke an alle, die an der heutigen Präsentation teilgenommen haben.