

17. May 2023

Forschungsrundtisch Tag 2: STXBP1 in der Klinik

Sitzung III: Das klinische Spektrum und der Behandlungsstandard bei STXBP1-bezogenen Störungen

Cortical Visual Impairment in STXBP1-RD: Meghan Abbott - Children's Hospital Colorado

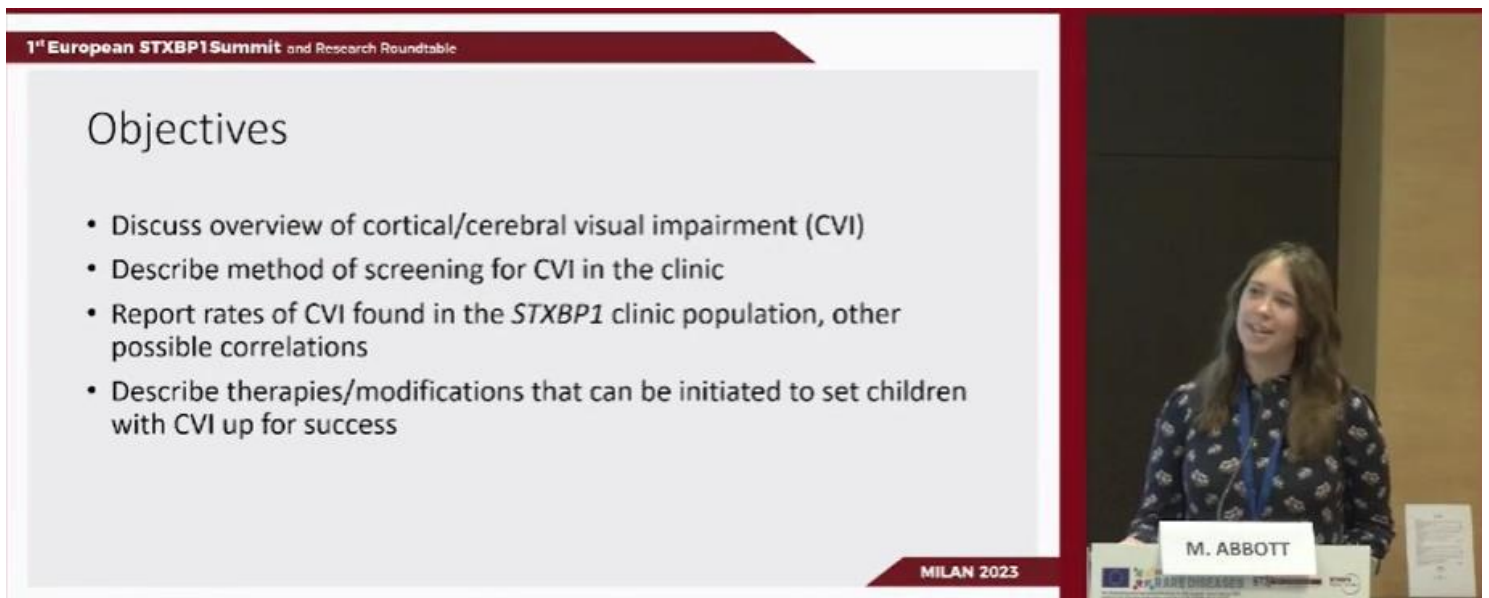
Deutscher Text des Videos: [Session III: Part 2](#)

Credit graphics (screenshots taken from: <https://vimeo.com/840650686>) and texts (47:36-1:04:53):

STXBP1 Foundation



Ich bin Megan Abbott. Ich bin eine der pädiatrischen Neurologie-Stipendiaten am Children's Colorado in meinem fünften Jahr und werde dort auch ein Epilepsie-Stipendium beginnen. Und ich bin so dankbar, dass ich hier bin und eingeladen wurde, zu sprechen. Und ich freue mich sehr darauf, Ihnen mitzuteilen, was wir über kortikale Sehstörungen bei STXBP1 wissen.



Das sind nur einige meiner Ziele. Wir beginnen mit einem Überblick über kortikale oder zerebrale Sehbehinderungen, da wir uns in Mailand befinden und es sich um beides handelt. Ich werde nicht ins Detail gehen. Wahrscheinlich werde ich im Laufe des Vortrags von einer kortikalen Sehbehinderung sprechen, aber Sie sollten wissen, dass ich beide Begriffe verwende. Ich werde darüber sprechen, wie wir in unserer Klinik nach dieser Krankheit suchen, und dann darüber, was wir in unserer STXBP1-Population gesehen haben.

Cortical Visual Impairment (CVI)

Definition: visual dysfunction caused by damage to or impaired functioning of cortical structures despite intact ocular structure and function

Now the **leading** cause of pediatric visual impairment in the US

Affects 3% of children in the general population and 10% of children with developmental delay

MILAN 2023



Ich werde also mit einer Definition der kortikalen Sehbehinderung beginnen. Es gibt viele Definitionen, die man online für CVI finden kann, aber diese hat mir wirklich gut gefallen, weil sie zeigt, dass man eine Sehstörung aufgrund einer gestörten Funktion der kortikalen Strukturen haben kann, während die Augenstruktur und Funktion intakt sind, was meiner Meinung nach wirklich das Kennzeichen von CVI ist. CVI ist heute die Hauptursache für Sehbehinderungen bei Kindern in den USA, und wir wissen, dass unsere Kinder mit Entwicklungsverzögerungen und genetischen Störungen in höherem Maße davon betroffen sind.

Common Symptoms of CVI

- Increased attention to bright lights or certain colors (red)
- Delayed visual responses, reduced fixing/tracking
- Use of peripheral vision to look at objects
- Difficulty with change in walking surfaces, reach out with foot instead of looking at next step
- Difficulty with busy visual environments



MILAN 2023



Einige häufige Symptome von CVI sind, dass die Kinder dazu neigen, hellen Lichtern, bestimmten Farben und Rot mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Wir hören oft von unseren Familien, dass die Kinder gerne auf eine rote Wand oder eine helle Wand starren oder auf die Lichter oben an der Decke starren. Das sind alles Anzeichen, die uns zu denken geben, wenn wir uns fragen: Hat dieses Kind eine CVI? Sie haben verzögerte visuelle Reaktionen, eine verminderte Fixierung und Verfolgung. Und die Kinder neigen dazu, aus ihrem peripheren Blickfeld zu schauen. Anstatt also zentral zu sehen, schauen die Kinder eher seitlich auf einen selbst oder auf Objekte, die sie interessieren. Außerdem können sie Schwierigkeiten haben, die Oberfläche zu wechseln und zu gehen. Sie greifen also mit dem Fuß nach ihrem Sie greifen mit dem Fuß nach dem nächsten Schritt und haben Schwierigkeiten, zwischen Teppich und Hartholz zu wechseln. Das sind alles historische Elemente, die wir berücksichtigen. Und dann haben Kinder mit CVI oft Schwierigkeiten mit einer belebten visuellen Umgebung.

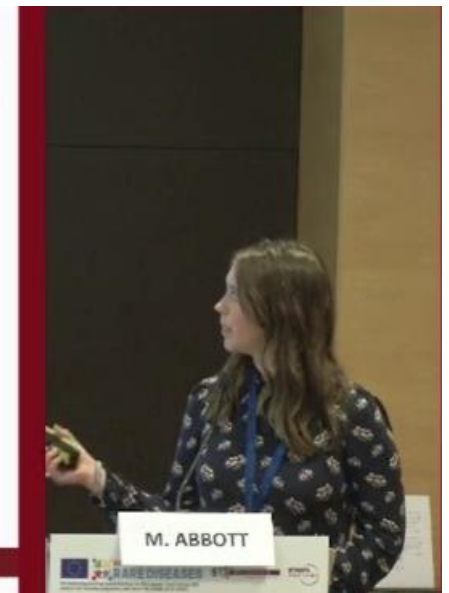
Why does CVI matter?

CVI is known to affect children's learning, especially reading abilities

There are modifications that can be made both at home and school to aid with visual processing

Knowledge of CVI can be incorporated into therapies to maximize their impact

MILAN 2023



Warum reden wir also darüber? Ich denke, es ist einfach ein sehr wichtiges Thema für unsere Kinder, und zwar aus mehreren Gründen. Wir wissen, dass sich CVI auf das Lernen und den Erwerb von Fähigkeiten auswirkt, insbesondere auf die Lese- und Kommunikationsfähigkeit. Es gibt Anpassungen, die wir sowohl zu Hause als auch in der Schule vornehmen können, um die visuelle Verarbeitung dieser Kinder zu verbessern oder zu maximieren. Und dann kann das Wissen über CVI sowohl in die Schulpläne als auch in die Therapiepläne einfließen, um die Auswirkungen auf die Kinder zu optimieren. Auswirkungen auf die Kinder.

Screening for CVI in the clinic:



Ask standard visual screening history questions:

- Does family have concerns about vision?
- How does the patient look at things? Out of the corner of their eye or with central vision?
- How does the patient go down stairs and cross thresholds or uneven surfaces?



CCSA/OKN

- Utilize screening tool in the MDC originally created for CDKL5 deficiency disorder: The CDKL5 Clinical Severity Assessment
- Visual components of the scale can be added together for a score 0-13 with score of 13 representing the most severe visual impairment

MILAN 2023



Das ist es, was wir in unserer Klinik tun. Wir haben eine formale Methode für das Screening auf CVI in der Klinik, die Scott vorhin sehr schön beschrieben hat. Wir stellen also Standardfragen zur Anamnese und führen dann unsere eigene klinische Beurteilung durch. Deshalb habe ich hier einige dieser Standardfragen zusammengestellt, und zwar fragen wir zunächst, ob die Familie Bedenken wegen des Sehens hat. Denn wir wissen, dass die Eltern ihre Kinder am besten kennen und an vorderster Front stehen, und sie wissen, ob es ein Problem gibt. Und wir fragen auch nach einigen dieser historischen Elemente. Schauen die Kinder aus den Augenwinkeln auf Gegenstände oder auf Menschen? Fällt es ihnen schwer, diese Flächen zu überqueren? Strecken sie ihren Fuß für den nächsten Schritt aus? All dies gibt uns Hinweise darauf, ob das Kind CVI hat. Bei unseren klinischen Bewertungen verwenden wir einen Teil der CDKL5-Bewertung des klinischen Schweregrads, nämlich die visuellen Aspekte, um CVI festzustellen. Wenn man die visuellen Komponenten der CSA zusammenzählt, erhält man eine Gesamtpunktzahl von möglicherweise 13, was die schwerste CVI wäre.

Visual Components of CCSA score

1) Fixing and Following - Follows in well-lit room, 10cm from examiner's face, without voice prompt.

- 0 - Fixes and follows examiner's face consistently
- 1 - Fixes, occasionally/inconsistently follows examiner face
- 2 - Fixes only, does not follow
- 3 - Blinks to bright light (otoscope on maximum power)
- 4 - Does not fix or follow

2) OKN - OptOK app on ipad (minimum 10 inch) at full intensity in darkened room held 5-10 cm from the child's eyes for 30 seconds. Both directions tested.

- 0 - Normal OKN
- 1 - Ignored OKN – notice then look away
- 2 - Inconsistent OKN, Reduced OKN (movements present but reduced in amplitude, or loss of one visual field.
- 3 - Very limited visual field. Absent OKN

3) Eye alignment

- 0 - Normal
- 1 - Dysconjugate, intermittent
- 2 - Dysconjugate, constant

Abnormal eye movements

- 4) Roving:
- 0 - Not present
 - 1 - Intermittent
 - 2 - Persistent

5) Nystagmus

- 0 - Not present
- 1 - Intermittent
- 2 - Persistent

Score: 0-13

MILAN 2023

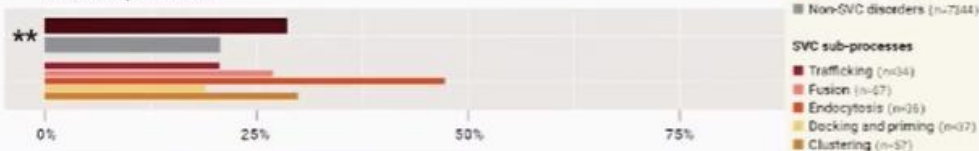


Dies ist also nur ein Beispiel für alle visuellen Komponenten im CCSA und alle Gesamtpunktzahlen. Sie sehen also, dass einige der Anomalien enthalten sind, die man erwarten würde, wenn ein Kind CVI hätte. Also Schwierigkeiten beim Fixieren und Folgen. Wir verwenden einen OKN oder optokinetischen Nystagmusreflex. Wir verwenden eine App auf einem iPad, die eine Art Rollstreifen hat, um dies zu testen, sowie Augenausrichtung und Nystagmus.

CVI in STXBP1-What is known:

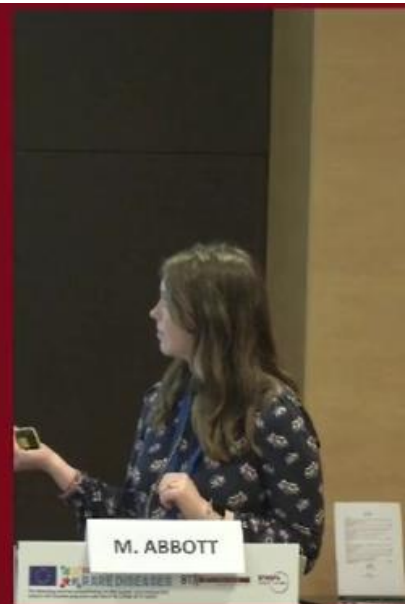
- CVI has been previously reported in STXBP1 as a "rare phenotype"
- While CVI has been noted in other types of synaptic vesicle disorders such as SNAP25, CVI was reported to be less common in disorders of vesicle docking/priming such as STXBP1

Visual impairments



John, Alimayeh et al. "The neurodevelopmental spectrum of synaptic vesicle cycling disorders." *Journal of neurochemistry* vol. 157,2 (2021): 208-226. doi:10.1111/jnc.15135

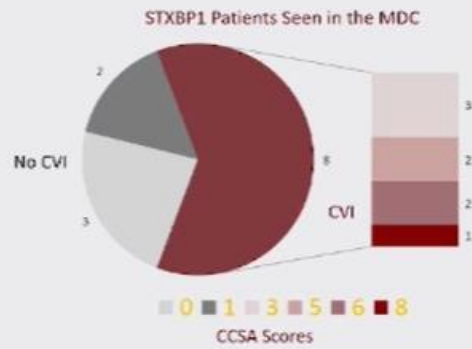
MILAN 2023



Ich wusste also vor diesem Vortrag, dass wir in unserer Klinik viel CVI und STXBP1 gesehen hatten, aber ich wollte wissen, was in der Literatur zu finden war, und die Antwort lautet: nicht viel. Es wurde zuvor als eine Art seltener Phänotyp bei STXBP1 berichtet. Wenn man sich den Überblick über die Symptome von STXBP1 anschaut, steht sie nicht einmal an der Spitze. Und CVI wurde auch bei anderen Arten von Störungen der synaptischen Vesikel festgestellt. Am häufigsten wird in der Literatur über CVI bei SNAP25 berichtet. Aber in dieser Arbeit ist das Diagramm ziemlich umfangreich. Am deutlichsten ist jedoch zu erkennen, dass die Sehbehinderungen bei etwa 25 % liegen, und das gilt für all diese verschiedenen Arten von Störungen des synaptischen Vesikelsystems. Ich denke also, dass dies viel häufiger vorkommt, als wir derzeit in dieser klinischen Population erkennen.

CVI in STXBP1-What we have seen:

- In our clinic we have seen a total of 13 children with STXBP1
- 8/13 (61%) were diagnosed or already carried a diagnosis of CVI (6 new diagnoses made in clinic)
- CCSA scores for those diagnosed with CVI ranged from 3-8
- CCSA score for those not diagnosed with CVI ranged from 0-1



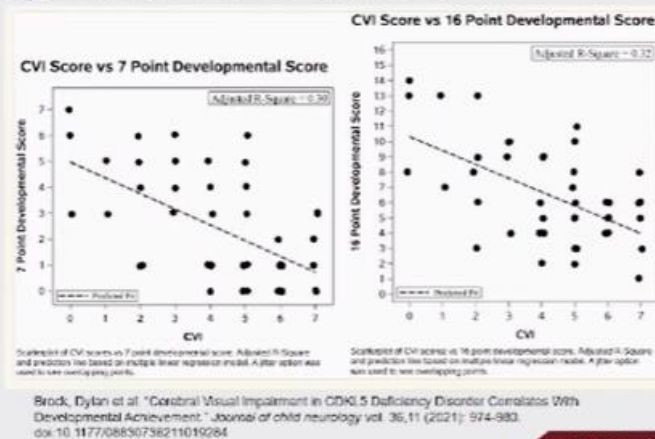
MILAN 2023



Und dann wollte ich herausfinden, was wir in unserer Klinik gesehen haben. Und wie vermutet, haben wir in unserer Klinik einen wirklich hohen Anteil an Patienten, bei denen wir CVI diagnostiziert haben. Wir wissen also, dass es sich um eine sehr kleine Zahl handelt, da wir bisher nur 13 Kinder mit STXBP1 gesehen haben, aber es kommen noch mehr Kinder hinzu. Wir haben festgestellt, dass acht dieser 13 Kinder eine CVI-Diagnose hatten. Und in unserer Klinik haben wir sechs neue Diagnosen gestellt, sechs der acht Kinder waren also neu. Wir haben ihre CCSA-Werte verwendet, und ich habe eine Art Stratifizierung für diejenigen vorgenommen, die CVI hatten, und diejenigen, die keine CVI hatten. Also für die Kinder, die CVI hatten, also für die 8 der 13. Und ich werde versuchen, den Laser zum Laufen zu bringen. Ich bin mir nicht sicher, ob ich erfolgreich sein werde. Okay. 8 von unseren 13 hatten also CVI. Und dann habe ich ihre CCSA-Werte ausgewertet. Sie sehen also, dass die CCSA-Werte für die Kinder mit CVI zwischen drei und acht lagen, wobei drei Kinder einen Wert von drei hatten, bis hin zu einem Kind mit einem CCSA-Wert von acht, also der schwersten CVI. Bei den Kindern, bei denen wir keine CVI 2 diagnostiziert haben, reichten die CCSA-Werte von null bis eins.

CVI and Developmental Achievement

- This relationship has previously been explored in CDKL5
- Using a CVI severity score similar to the CCSA and a basic developmental score, CVI was found to be inversely correlated with developmental score



MILAN 2023



Ich werde also ein wenig den Gang wechseln und über CVI im Zusammenhang mit Entwicklungsergebnissen und neuropsychologischen Tests sprechen. Und wir hatten einen Präzedenzfall, um dies zu untersuchen. Zuvor waren wir mit CDKL5 untersucht worden. Unter Verwendung breiterer Skalen für den CVI-Schweregrad und die Entwicklungsergebnisse wurde eine schwache Korrelation zwischen CVI und Entwicklungsergebnissen sowie eine umgekehrte Beziehung festgestellt. Das heißt, je schlechter die CVI, desto schlechter der Entwicklungswert. Für den Rest dieses Teils des Vortrags gilt, dass es sich um Korrelation, nicht Kausalität. Und ich denke, das ist eine wirklich interessante Frage. Ist CVI ein Kennzeichen für eine schwere Erkrankung, und ist das der Grund für diese Beobachtung? Oder hat CVI wirklich Auswirkungen auf das Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen und -ergebnissen? Und ich denke, das lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt wahrscheinlich nur schwer herausfinden oder sagen.

The relationship between CVI and neuropsychological testing in STXBP1-RD

- Most children seen in the clinic with STXBP1 also had neuropsychological testing (10 children)
- On the Vineland Behavioral Scales differences were seen in the performance of children with CVI compared to those without

MILAN 2023



Und so versuchen wir, auch das zu untersuchen, und wir werden gleich von Dr. Miele viel über neuropsychologische Tests hören. Aber die meisten Kinder in unserer Klinik wurden gleichzeitig mit ihrer Beurteilung bei uns auch neuropsychologisch getestet. Wir haben also versucht, die Vineland Behavioral Scales zu untersuchen und zu sehen, ob es Unterschiede zwischen der Population mit CVI und der Population ohne CVI gibt.

Differences in mean raw scores on Vineland Behavioral Scales for those patients with CVI compared to those without:

Fine motor: 12 points lower in the group with CVI (p=0.06)

Receptive language: 14 points lower in the group with CVI (p=0.16)

Adaptive Behavioral Composite: 13 points lower in the group with CVI (p=0.34)

Personal daily living skills: 26 points lower in the group with CVI (p=0.11)

MILAN 2023

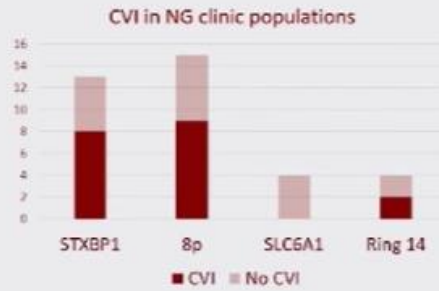


Ich glaube, wir haben in diesem Teil der Konferenz schon oft darüber gesprochen, dass Normwerte nicht funktionieren, dass skalierte Werte nicht funktionieren, dass Altersäquivalente nicht funktionieren, all diese Dinge. Wir haben also versucht, die Rohwerte zu betrachten, wobei wir wissen, dass wir nur 13 Patienten haben. Dies sind sehr vorläufige Daten. Und wie Sie an den P-Werten sehen können, erreicht noch nichts statistische Signifikanz. Aber wir hoffen, dass die Tendenz in diese Richtung geht. Ich fand es interessant, dass die Feinmotorik am nächsten an statistische Signifikanz herankommt, und ich denke, wir können uns alle vorstellen, wie die Feinmotorik bei dieser Patientengruppe durch CVI beeinträchtigt wird. Ihr Rohwert für die Feinmotorik im Vineland-Test war 12 Punkte niedriger, und die Gruppe war CVI. Bei der rezeptiven Sprache war der Wert um 14 Punkte niedriger. Beim adaptiven Verhaltenskompositum, das ist sozusagen der Gesamtwert des Vineland-Tests, lag er um 13 Punkte niedriger. Und bei den persönlichen Fertigkeiten des täglichen Lebens lag der Wert in der Gruppe mit CVI um 26 Punkte niedriger. Das ist zwar der größte Unterschied, erreicht aber immer noch nicht die volle statistische Signifikanz.

CVI rates range across the different neurogenetic groups seen in our MDC, with STXBP1 being one of the most impacted groups:

CVI percentages:

- STXBP1: 8/13 patients, 61%
- 8p: 9/15 patients, 60%
- Ring 14: 2/4 patients, 50%
- SLC6A1: 0/3 patients, 0%



MILAN 2023



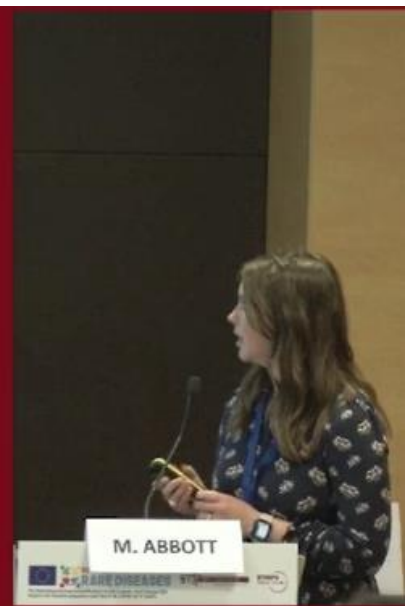
Und wie wir schon sagten, ist unsere Klinik für mehrere Bevölkerungsgruppen zuständig. Deshalb wollte ich einfach sehen, wo CVI in der Klinik insgesamt liegt. Und ich denke, wir können hier sehen, dass STXBP1 eine der am stärksten betroffenen Gruppen ist, wobei wir wieder einmal wissen, dass wir ziemlich kleine Stichprobengrößen haben. Bei STXBP1 und 8p lagen die Raten bei etwa 60 %. Bei SLC6A1 haben wir drei Patienten gesehen, aber bei keinem von ihnen wurde CVI diagnostiziert. Und bei Ring14 wurde bei etwa der Hälfte der Patienten CVI diagnostiziert.

Treatment/Modifications in CVI

- Keep environment simple
- High contrast!
- Augmentative Communication Device set up with CVI in mind
- CVI diagnosis incorporated into all therapies



MILAN 2023



Ich denke also, dass dies eine Art Klarstellung ist, wo CVI in der Population liegt, die wir mit STXBP1 in der Klinik gesehen haben. Aber eines der wichtigsten Dinge ist, dass, wenn man eine CVI-Diagnose stellt, die nächste Frage der Eltern lautet: Okay, was nun? Was sollen wir tun? Und ich denke, es ist wirklich wichtig zu betonen, dass CVI, die kortikale Sehbehinderung, keine Blindheit ist, sondern nur eine Schwierigkeit bei der visuellen Verarbeitung. Die auditive Verarbeitung wurde erst in den letzten 10 Jahren entdeckt, und die Menschen haben sich damit auseinandergesetzt. Und ich denke, das ist dasselbe, oder? Es geht um visuelle Verarbeitung. Es handelt sich um ein Problem mit der Kommunikation des Gehirns mit den Augen. Es gibt also verschiedene Möglichkeiten, Kindern zu helfen, ihr Bestes zu geben, damit sie erfolgreich sein können. Und einige dieser Möglichkeiten habe ich hier aufgeführt. Sie bestehen darin, die Umgebung einfach zu halten. Für diese Kinder ist es am einfachsten, einen weniger ablenkenden Hintergrund zu haben, einen hohen Kontrast. Und dann sollte für diese Kinder das Gerät für die erweiterte Kommunikation mit Blick auf CVI eingerichtet werden. Wir haben das Glück, dass wir in der Klinik eine wunderbare Sprachtherapeutin haben, die sehr eng mit uns zusammenarbeitet, die eng mit den Kindern zusammenarbeitet, um die Geräte für die erweiterte Kommunikation so einzurichten, dass sie für sie am besten funktionieren. Dabei wird auch CVI berücksichtigt, d. h. es werden weniger Bilder auf dem Bildschirm angezeigt, der Kontrast ist sehr hoch, und es wird sichergestellt, dass die Kinder gut darauf ansprechen. Und dann muss CVI auch in alle Therapien für diese Kinder einbezogen werden. Wenn also das gesamte Therapeutenteam, das gesamte Ärzteteam und das gesamte

Bildungsteam über CVI Bescheid wissen, kann das diesen Kindern nur helfen, immer besser zu werden. Und damit möchte ich mich bei all den wunderbaren Patienten und Familien bedanken, die wir in unserer Klinik betreuen dürfen, bei allen, die die an unserer Klinik teilnehmen. Und das war's.

(Publikum applaudiert)

- Ich danke Ihnen vielmals. Ich gratuliere Ihnen zu dieser Arbeit.

Gibt es noch Fragen? Ja, drei Fragen.

- Ich danke Ihnen. Haben Sie die EEG-Aufzeichnungen überprüft, um zu sehen, ob es eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der CVI und den abnormen EEG-Mustern gibt?

- Wir haben das nicht speziell untersucht, aber ich denke, das wäre eine wirklich gute Idee, und ich hoffe, dass wir die EEG-Muster bei Anfällen auch in unserer Klinikpopulation insgesamt klären können.

- Okay, danke.

- Hallo Hannah Stamberger aus Belgien. Ich frage mich gerade, wie alt die Kinder waren bei denen Sie selbst eine kortikale Sehbehinderung diagnostiziert haben? Ab welchem Alter kann man diese Diagnose zuverlässig stellen? Und die andere Frage, die ich hatte: Gibt es irgendeinen Einfluss auf Verhaltensprobleme bei diesen Kindern und könnte das auch beeinflussen, wie Sie die kortikale Sehbehinderung beurteilen? Ich meine, insbesondere autistische Züge und so, ja, oder meine Fragen.

- Ja, genau. Nein, das ist eine gute Frage. In dieser Population war das jüngste Kind mit einer CVI-Diagnose vielleicht zwei Jahre alt, denn ich glaube nicht, dass bei dem Einjährigen eine CVI-Diagnose gestellt wurde. Aber wir haben CVI-Diagnosen bei Säuglingen nach dem sechsten Alter von sechs Monaten, glaube ich. Bei Säuglingen in diesem Alter kann man noch eine OKN durchführen, und man kann zu diesem Zeitpunkt immer noch eine Sehstörung feststellen. Ich denke also, ich würde eine CVI-Diagnose bei einem etwas später geborenen Baby stellen. Aber ich denke, in dieser Population war das Kleinkind das jüngste.

- Ja. Frage hier. (undeutlich sprechend)

- Ja, ich bin bereit.

- Ist schon okay.

- Hey, Megan, herzlichen Glückwunsch. Ich fange bald mit FLC an. Also noch mal von BCM. Okay, kurze Frage. Ich denke, diese Antwort wurde bereits von deinem EEG beantwortet, aber ich wollte es nur bestätigen. Haben Sie Daten zum visuellen Evokationspotenzial erhoben oder planen Sie, solche Daten zu erheben? So könnten wir einen tatsächlichen quantitativen Biomarker für die Schaltkreise und die Bahnen. Und der zweite Punkt ist, dass zusätzlich zu den diagnostischen Kriterien, die Sie hier aufgestellt haben, alle diese Kinder eine optimale, z. B. augenärztliche Untersuchung erhalten haben, um sicherzustellen, dass alles in Ordnung ist? Denn nur weil sie STXBP1 haben, schließt das nicht aus, dass sie auch andere Krankheiten haben könnten.

- Ja, nein, das ist ein ausgezeichnetes Argument. Um eine CVI-Diagnose stellen zu können, muss man meiner Meinung nach eine eindeutige augenärztliche Untersuchung durchführen lassen, die zeigt, dass die Augen intakt sind, was auf unsere Definition zurückgeht. Alle diese Kinder hatten also eine. Wenn wir eine CVI-Diagnose gestellt haben, wurden ihre Augen untersucht, und die Augen waren in Ordnung. Die andere Frage waren die visuell evozierten Potenziale. Das ist ein interessanter Gedanke, da wir in dieser Bevölkerungsgruppe nach Biomarkern suchen. Das sollten wir also auf jeden Fall im Auge behalten.

- Ich glaube, es gibt einige Berichte über Fälle, in denen es Anomalien auf dem VE-Fall.

- Ja, für sie.

- Oh, danke.

- Ich danke Ihnen.

- Sehr interessanter Vortrag. Meine Frage bezieht sich auf die genetische Varianz. Haben Sie die genetische Varianz der Kinder überprüft? aber vielleicht gibt es irgendeine Korrelation für die zukünftige Koordination, die man herstellen kann, wenn man die Anzahl der der Patienten zu überprüfen.

- Nein, ich denke, wir würden gerne einige Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen durchführen. Das haben wir aber noch nicht. Ich glaube, wir haben noch nicht die Anzahl der Patienten erreicht, die wir dafür benötigen, aber das ist auf jeden Fall etwas, das wir uns in Zukunft ansehen wollen.

- Okay, ich danke Ihnen nochmals vielmals.