

SCN2A-bedingte Erkrankungen

> Definition und Ursache

Die Ursache der Krankheitsbilder ist eine Mutation (sehr oft *de novo*, also neu entstanden, aber durch Vererbung möglich) im Natriumkanal-Gen SCN2A (2q24.3). Derzeit sind neun verschiedene Subtypen spannungsaktivierter Natriumkanäle bekannt. Der gebräuchlichen Nomenklatur entsprechend werden sie als Nav1.1 bis Nav1.9 bezeichnet. Der Index v steht für *voltage-activated* (dt. ‚spannungsaktiviert‘), die erste Ziffer kennzeichnet die Genfamilie (bisher nur eine bekannt), die zweite Ziffer steht für ein bekanntes Gen (zurzeit 1 bis 9, angeordnet in der Reihenfolge ihrer Entdeckung). Bei SCN2A handelt es sich um den Natriumkanal Nav1.2.

Besonders dicht sind spannungsaktivierte Natriumkanäle in Nervenzellen im Gehirn (und auch in Muskelzellen) konzentriert. Der Subtyp Nav1.2 kommt ausschliesslich im Gehirn vor.

> Krankheitsbild und Krankheitssymptome

Mutationen in diesem Natriumkanal Nav1.2 können dazu führen, dass er nicht richtig funktioniert, wodurch folgende Erkrankungen ausgelöst werden können:

- > kindliche Epilepsien und andere neurologische Erkrankungen
- > Entwicklungsstörungen
- > Weitere, z.B. motorische Einschränkungen.

Weitere sekundäre Symptome einer SCN2A bedingten Erkrankung können sein:

- > Fütterungs- und Magen-Darm-Probleme
- > vegetative Störungen, für u.a. Entwicklungsverzögerungen verantwortlich
- > Bewegungsstörungen und/oder
- > Störungen des Muskeltonus (Hypo- oder Hypertonie).

Je nach Art und Position der Mutation im SCN2A-Gen werden unterschiedlich schwer verlaufende Epilepsien, wie z.B. selbstlimitierende neonatal-infantile Anfälle (BFNIS) oder epileptische Enzephalopathien (EE), sowie neuropsychiatrische Erkrankungen wie frühkindlicher Autismus ausgelöst. Die jeweiligen Ausprägungen können eher leicht oder (sehr) schwer sein.

> Wie kann man SCN2A bedingte Erkrankungen erkennen?

Die Auswirkungen der Mutationen führen entweder zu einer Über- oder einer Unterfunktion des Natriumkanals. SCN2A Mutationen mit Überfunktion des Natriumkanals werden aufgrund der epileptischen Anfälle kurz nach der Geburt oft früh durch Gentests diagnostiziert. Bei Unterfunktion, häufig, aber nicht immer mit frühkindlichem Autismus und leichterem, bis auch schwerer Epilepsie,

bleibt die Mutation teils noch unentdeckt. Aber auch hier würde ein Gentest SCN2A als Ursache der Erkrankung aufdecken.

Unterfunktion (Loss-of-function)

Unterfunktionen, die mit einem späten Krankheitsbeginn einhergehen, verursachen vorwiegend geistige Entwicklungsstörungen und ggf. eine Autismus-Spektrum-Störung, insbesondere bzgl. sozialer und sprachlicher Kompetenz. In diesen Fällen treten (oft milde) epileptische Anfälle oft erst nach dem 2. Lebensjahr auf. Einige Betroffene haben nie Anfälle. Epilepsien können aber auch bei Unterfunktion bereits im mittleren Säuglingsalter auftreten. In diesem Fall kann es zu tiefgreifenderen Entwicklungsverzögerungen im motorischen und kognitiven Bereich kommen.

Überfunktion (Gain-of-function)

Überfunktionen verursachen eine sehr früh – oft neonatal – beginnende Epilepsie, häufig, aber nicht immer, mit zusätzlicher motorischer und kognitiver Entwicklungsverzögerung.

Es gibt aber auch Fälle, bei denen keine dieser Symptome trotz der Mutation auftreten.

> **Behandlung / Förderung**

Im Fokus steht die möglichst optimale Behandlung der Epilepsie. Dabei hängt es von der Art der SCN2A Mutation ab, wie eine Therapie der Epilepsie des betroffenen Patienten aussehen muss. Überfunktionen werden durch Natriumkanal-Blocker (z.B. Oxcarbazepin, Lamotrigin) deutlich abgemildert. Unterfunktionen dürfen dagegen in der Regel nicht mit Natriumkanal-Blockern behandelt werden, sondern mit z.B. Levetiracetam, Perampanel. Die Therapiestrategie bei einer SCN2A-Mutation muss also je nach Krankheitsbeginn und je nach Art der Epilepsie abgestimmt werden.

Frühkindlicher Autismus, Entwicklungsverzögerungen sowie motorische Einschränkungen können durch entsprechende spezifische Förderungsmassnahmen in Form von Logopädie, Ergotherapie und Physiotherapie günstig beeinflusst werden. Hier sollte die Förderung frühzeitig ansetzen, sofern sich das betroffene Kind in einem stabilen gesundheitlichen Zustand befindet.

> **Beratung der Familien**

Für den deutschsprachigen Raum gibt es eine Selbsthilfevereinigung, die durch Familiengruppen, Informationen und einer deutschsprachigen Konferenz betroffenen Familien Unterstützung bietet:

SCN2A Germany e.V. – www.scn2a.de – Kontakt: info@scn2a.de

Zu den Experten in Deutschland/Schweiz zählen insbesondere:

> Dr. med. Markus Wolff, Leitender Arzt, Klinik für Kinder und Jugendliche, Schweizerische Epilepsie-Klinik Lengg, Kontakt: Sekretariat.Poliklinik@kliniklengg.ch

> Dr. med. Walid Fazeli, Komm. Leiter der Abteilung Neuropädiatrie und SPZ, Universitätsklinikum Bonn – Kontakt: direktion-kinderneurologie@ukbonn.de

Für Fragen zu Mechanismen von Ionenkanal-Erkrankungen:

> Prof. Holger Lerche, ärztlicher Direktor der Tübinger Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Weitere Infos zu den SCN2A bedingten Erkrankungen sind zu finden unter:

> SCN2A Europe (www.scn2a.eu) – Kontaktperson: Nicolas Lorente, scn2a@web.de

> FamilieSCN2A Foundation in den Vereinigten Staaten – Kontakt: www.scn2a.org

Text gemeinsam erstellt von SCN2A Germany e.V. und dem knw.