

SCN2A im Detail

Was ist SCN2A?

SCN2A ist die Bezeichnung eines Gens, welches durch Mutationen (z.B. Auswechseln der DNA-Bausteine) eine seltene Erkrankung des Gehirns verursachen kann. Die Erkrankung kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten (vor oder nach der Geburt oder auch später im Kindesalter) auftreten und die unterschiedlichsten Ausprägungen aufweisen. Die genetische Veränderung/Mutation ist von Geburt an vorhanden und liegt ein Leben lang vor. Oft löst die Genmutation, die häufig neu entstanden ist (de novo), aber auch vererbt worden sein kann, schwer verlaufende und schwierig zu therapierende Krampfanfälle (Epilepsien) und/ oder Autismus aus. Auch sehr milde Epilepsien ohne Auswirkungen auf die geistige Entwicklung sowie andere neurologische Störungen wie Entwicklungsverzögerungen und Bewegungsstörungen gehören zum Krankheitsbild. Sehr häufig werden bei Kindern mit SCN2A-Mutationen auch Schlafstörungen, Muskelspannungsveränderungen (Hypotonie, Dystonie, Spastiken etc.) oder Magen-Darm Störungen diagnostiziert. All diese Symptome sind Ausdruck einer Fehlfunktion der betroffenen Gehirnzellen, die man bei entsprechender Ausprägung zusammenfassend als Enzephalopathie bezeichnet.

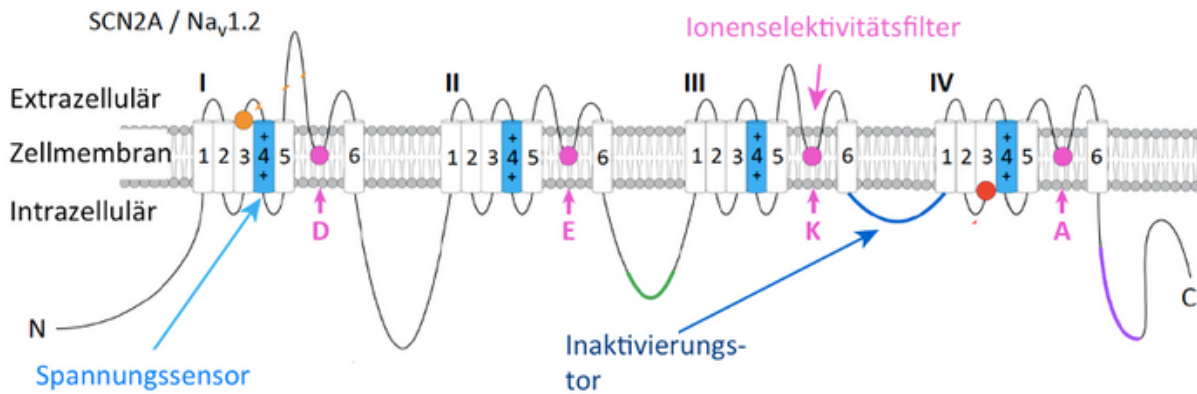
Und noch genauer?

Das Gen SCN2A befindet sich auf Chromosom 2 auf dem Abschnitt 24.3 des langen Arms (bezeichnet als q) dieses Chromosoms.

SCN2A steht für Sodium Channel 2A. Übersetzt bedeutet das Natriumkanal Typ 2 und hiervon die Alpha Untereinheit, denn der Kanal setzt sich aus einer Alpha- und einer oder mehreren Beta-Untereinheiten zusammen, wobei die Alpha-Untereinheit deutlich größer ist. Das Gen SCN2A liefert den Bauplan zur Herstellung des Natriumkanalproteins Nav1.2.

Diese Natriumkanäle sind vor allem in Nervenzellen im gesamten Gehirn zu finden. Nav1.2 trägt dazu bei, dass Natriumionen in die Nervenzelle fließen können. Dadurch können elektrische Signale (sogenannte Aktionspotenziale) entstehen und weitergeleitet werden. Diese elektrischen Signale ermöglichen es den Nervenzellen untereinander zu kommunizieren. Alltägliche, aber komplexe Funktionen wie z.B. die Fähigkeit sich zu bewegen oder zu denken, können so ausgeführt werden.

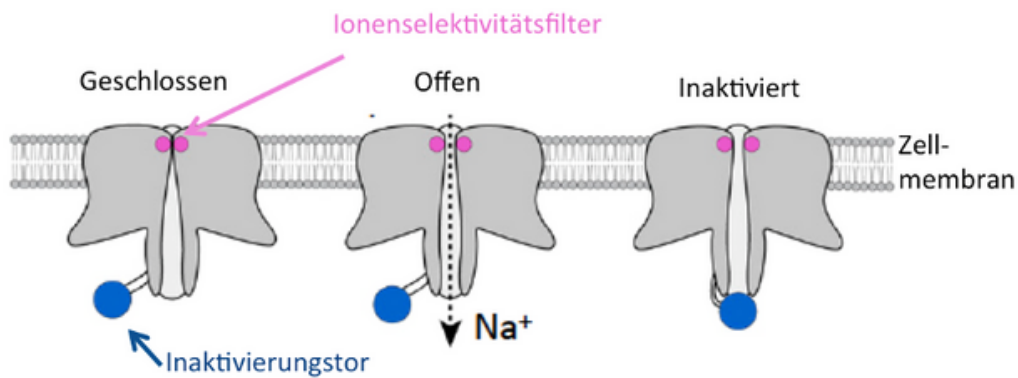
Das Na in Nav1.2 steht für Natrium, das V für „voltage-gated“. Dies bedeutet, dass es sich um einen spannungsgesteuerten Natriumkanal handelt. Er lässt also nicht ununterbrochen Natrium in die Zelle einströmen, sondern nur dann, wenn die Zelle ein Signal zur Reizentstehung und Weiterleitung erhalten hat. Im menschlichen Körper findet man 9 Natriumkanäle, die dementsprechend mit Nav1.1 bis Nav1.9 bezeichnet werden. Während Nav1.2 im Gehirn zu finden ist, kommen andere Natriumkanäle zum Beispiel im Herz oder den Muskeln vor.



Progress in Understanding and Treating SCN2A-Mediated Disorders. Sanders Stephan J et al.; Trends in Neurosciences, July 2018, Vol. 41, No. 7. Übersetzt und angepasst

Abbildung 1: Zweidimensionales Schema eines Nav1.2 Natriumkanals

Der Natriumkanal wird wie jedes Protein als eine Art Perlenkette aneinandergereihter Aminosäuren hergestellt, die sich wie ein Faden beim Nähen mehrmals von innen nach außen und wieder zurück durch die Zellmembran der Nervenzelle zieht. In römischen Zahlen sind die vier Hauptdomänen I-IV gekennzeichnet, die im realen dreidimensionalen Raum zu einer Röhre zusammengefaltet sind (einfach das Bild im Geiste aufrollen). Zudem sind die Bereiche markiert, die den Spannungssensor bilden (hellblau), die, die den Ionenselektivitätsfilter (lässt nur Natriumionen durch) bilden (rosa) und das Inaktivierungstor (dunkelblau). Das Inaktivierungstor schließt sich, wenn keine Natriumionen mehr durchgelassen werden sollen. Diese Darstellung des Kanals sieht man häufig, um die Position der Mutation eines Patienten darzustellen.



Progress in Understanding and Treating SCN2A-Mediated Disorders. Sanders Stephan J et al.; Trends in Neurosciences, July 2018, Vol. 41, No. 7. Übersetzt und angepasst

Abbildung 2: Dreidimensionales Schema eines Nav1.2 Natriumkanals

In dieser schematischen Abbildung kann man sehen, wie der Natriumkanal in der Zellmembran sitzt. Während sich die Nervenzelle in Ruhestellung befindet, ist der Kanal geschlossen. Sobald das Signal für einen Reiz an der Zelle ankommt, öffnet sich der Kanal und lässt mithilfe des Ionenselektivitätsfilters nur Natriumionen in die Zelle einströmen. Das Verhältnis der positiv geladenen Natriumionen zwischen dem Zellinneren und dem äußeren Bereich verändert sich. Dadurch kommt es zu Spannungsunterschieden - dem Prinzip der Reizweiterleitung. Zum Ende der Reiz- bzw. Informationsweiterleitung wird der Natriumioneneinstrom durch das Inaktivierungstor gestoppt.

Folgen einer SCN2A-Mutation auf Zellebene

Im Jahr 2002 wurde das Gen SCN2A erstmalig mit Epilepsien, damals den sogenannten benignen/selbst-limitierenden Epilepsien, in Verbindung gebracht. Erst 2009 konnte SCN2A als Ursache für die ersten schwerer betroffenen Kinder mit infantilen epileptischen Enzephalopathien identifiziert werden. Inzwischen ist bekannt, dass SCN2A für Epilepsien, geistige Behinderungen, Bewegungsstörungen und/oder Autismus verantwortlich sein kann. Es konnte zum Teil aufgeklärt werden, wie verschiedene Mutationen im SCN2A-Gen zu unterschiedlichen Erkrankungen und Ausprägungsgraden führen können.

Je nachdem, wo sich die Mutation befindet und wie sie den Kanal verändert, kann es einen verstärkten (Gain-of-Function) oder abgeschwächten (Loss-of-Function) Einstrom von Natrium in die Nervenzelle geben. Es ist sehr wichtig ein Verständnis hierfür zu bekommen, da die korrekte Zuordnung bei therapeutischen Entscheidungen weiterhelfen kann.

Überfunktion / Gain-of-Function (GoF):

Wenn die Mutation den Natriumkanal so verändert, dass sie den Einstrom von Natriumionen in die Nervenzellen erhöht, resultiert das in einer abnormalen Zunahme der neuronalen Aktivität im Gehirn (oder Übererregbarkeit). Dies kann z.B. durch ein fehlerhaftes Schließen des Kanals zustande kommen. Eine Überfunktion verursachende SCN2A-Mutationen führen in der Regel zu Anfällen, die früh im Leben beginnen, typischerweise innerhalb der ersten drei Monate, sowie häufig zu erheblichen Verzögerungen in der Entwicklung. Antiepileptika, die hier helfen können, sind Natriumkanalblocker.

Unterfunktion / Loss-of-Function (LoF):

Hier führt die Mutation zu einem verminderten Einstrom von Natriumionen in die Nervenzellen und damit zu einer verringerten neuronalen Aktivität. Ein fehlerhaftes Öffnen des Kanals ist z.B. als Ursache in diesem Fall denkbar. SCN2A-Mutationen mit Funktionsverlust führen häufig zu Autismus, Entwicklungsverzögerungen und manchmal zu Krampfanfällen, die erst später im Leben auftreten. In seltenen Fällen führt eine LoF Mutation zu frühkindlichen Anfällen zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat (frühe infantile epileptische Enzephalopathie) und schweren Entwicklungsverzögerungen. Die Epilepsie bei LoF Kindern sollte in der Regel nicht mit Natriumkanalblockern behandelt werden, da diese die Anfälle verstärken würden.

Mischformen:

Zunehmend wird aber auch deutlich, dass Mischformen bestehen, bei denen die verschiedenen Parameter der Aktivität des Natriumkanals NaV1.2 in unterschiedlicher Weise durch eine Mutation verändert sein können. So können durch die gleiche Mutation manche Parameter im Sinne einer GoF, andere im Sinne einer LoF verändert werden. Zudem besteht eine sogenannte Pleiotropie: Das bedeutet, dass die exakt gleiche Mutation des Gens zu unterschiedlichen Erkrankungen und/oder Schweregraden der Erkrankung führen kann. Die Ursachen hierfür sind bisher nicht gut verstanden. Vermutlich spielen hier noch andere – über das Gen SCN2A hinausgehende – genetische Faktoren eine Rolle.

Auswirkungen einer SCN2A Mutation - SCN2A bedingte Krankheitsbilder

Es gibt unterschiedliche Arten von Mutationen. So zum Beispiel Punktmutationen, die die Form des Natriumkanals und damit seine Funktionsweise verändern. Auch Deletionen (der Verlust eines Genteils) können vorkommen. Häufig führt das zum Abbau des gesamten Kanals.

Jede Mutation kann die Arbeit des Gehirns in unterschiedlich ausgeprägter Form beeinträchtigen und zu frühkindlichen epileptischen Anfällen, Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung und anderen neurologischen Problemen wie Dystonie und Dysautonomie führen.

Bei schwer beeinträchtigten Kindern, die nicht selbstständig sitzen, stehen oder gehen können und viele Medikamente einnehmen, müssen der gesamte Körper und Stoffwechsel gefördert und beobachtet werden.

Folgen einer Mutation in SCN2A können sein:

- Autismus-Spektrum-Störungen
- Epilepsie
- Geistige Behinderung
- Autonome Dysfunktion
- Bewegungsstörungen (Athetose, Chorea, Ataxie, Dystonie)
- Zerebralparese (Spastik, Hypotonie)
- Zerebrale Sehbehinderung
- Schlafstörungen
- Sprach- und Sprechdefizite

Weitere Krankheitsbilder, die nicht SCN2A-spezifisch sind:

- Gastrointestinale Dysfunktionen (Reflux & Verstopfung)
- Urologische Komplikationen (Infektionen & Harnverhalt)
- Orthopädische Probleme (Hüft-Luxation/Dysplasie, Skoliose)
- Neuropathischer Schmerz
- In seltenen Fällen Organleiden (aufgrund der Nebenwirkungen mancher Medikamente)

Im Bereich der Epilepsie sind folgende Varianten möglich:

- Benigne Familiäre Infantile Epilepsie (BFNIS)
- Epileptische Enzephalopathie im frühen Kindesalter (z.B. Ohtahara-und West-Syndrom)
- Lennox-Gastaut Syndrom
- Migrierende Partielle Epilepsie des Kindesalters (MPEI)

Ausprägungen von Epilepsie und Autismus bei SCN2A Kindern

Die Bandbreite der Ausprägungen bei SCN2A Patienten ist sehr groß.

Kinder haben:

- mit epileptischen Anfällen beginnend in den ersten Lebenswochen und -monaten, jedoch enden diese innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. In aller Regel wird die kognitive und motorische Entwicklung der Kinder nicht negativ beeinflusst (benigne infantile familiäre Epilepsie, nach neueren Klassifikationen statt benigne = selbst-limitierend bzw. pharmakoresponsiv).
- mit teilweise stark ausgeprägter Entwicklungsverzögerung und epileptischen Anfällen, die vor einem Alter von 3 Monaten beginnen (Infantile epileptische Enzephalopathie mit vermutlich einer Überfunktion des Natriumkanals im Sinne einer GoF).
- mit teilweise stark ausgeprägter Entwicklungsverzögerung und epileptischen Anfällen, die nach einem Alter von 3 Monaten beginnen (Infantile epileptische Enzephalopathie mit vermutlich einer Unterfunktion des Natriumkanals als Ursache im Sinne einer LoF).
- mit Autismus, einer unterschiedlich stark ausgeprägten Entwicklungsverzögerung und ggf. epileptischen Anfällen, die erst in einem Alter von mehreren Monaten bis Jahren auftreten (Autismus-Spektrum-Störung/ geistige Behinderung, in der Regel eine Unterfunktion (LoF) als Ursache).

Hauptformen	Sehr früher Anfallsbeginn			Etwas späterer Anfallsbeginn		keine Anfälle
Einteilung	Benigne Form	Mittelschwer betroffen	Schwer betroffen	Anfallsbeginn im Säuglingsalter	Anfallsbeginn Kindesalter	G.B./Autismus ohne Epilepsie
Alter bei Anfallsbeginn	0-3 (bis 23) M	0-6 Monate	0-3 Monate	≥ 3 Monate	1-17 Jahre	Nicht zutreffend
Anfallstypen	Fokal		Fokal +/- generalisiert	Infantile Spasmen u./od. tonisch, +/- andere	variabel	
Besserung der Epilepsie durch Natriumkanalblocker?	Ja			Meist nicht, kann sich auch verschlechtern		
Verlauf der Anfälle	Remission mit 2 Jahren	Remission oder selten auftretend > 2 Jahre	Meist fortbestehend	meist fortbestehend	variabel	
Psychomotorische Entwicklung vor Anfallsbeginn	(nicht zutreffend, wenn neonataler Anfallsbeginn), sonst normal			verzögert		
Entwicklung im weiteren Verlauf	normal	normal – leichte G.B.	hochgradige G.B.	hochgradige G.B.	leichte bis hochgradige G.B.	
Bewegungsstörung	keine	keine / Stereotypien / Episodische Ataxie	Dystonie / Chorea / keine	Choreoathetose / keine	in der Regel keine	
Störungen des Muskeltonus	keine	keine / Hypotonie	Hypo- oder Hypertonie	Hypo- oder Hypertonie	in der Regel Hypotonie	
Weitere, fakultative Symptome	keine	Autismus-Spektrum-Störung, Schlafstörung, GI Symptome	GI Symptome, Mikrozephalie, Schlafstörung, Autonome Dysfunktion	GI Symptome, Mikrozephalie, Schlafstörung, Autonome Dysfunktion	Autismus-Spektrum-Störung, Schlafstörung, GI Symptome	
Genetische Veränderung	Punktmutationen (Basen-Austausch)				Punktmutationen / Stopp-(Abbruch) Varianten	
Biophysikalische Auswirkung auf die Kanäle	Überfunktion (Gain-of-Function)			Unterfunktion (Loss-of-Function)		

Fußnoten: G.B.: Geistige Behinderung, GI: Gastrointestinal (Magen-Darm-betreffend)

Abbildung 3: Tabellarische Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse der SCN2A-Verlaufsstudie (aus dem Englischen übersetzt)

aus: Natural History Studies and Clinical Trial Readiness for Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. Palmer Elizabeth E et al.; Neurotherapeutics, Oct. 2021, 18, 1432-1444. Figure 1.

Je nach Auswirkung der Mutation werden im Verlauf verschiedene Fachrichtungen zur Unterstützung des SCN2A-Kindes benötigt.

Besonders zu beachten ist, dass aufgrund der Muskelhypo-/ oder hypertonie das Knochenwachstum beeinträchtigt werden kann und Fehlhaltungen auftreten können. Skoliose und Hüftprobleme könnten als Folge entstehen und sollten frühestmöglich erkannt und therapiert werden.

Fachleute, die eventuell aufgesucht werden müssen:

- Augenärzte
- Endokrinologen
- Frühförderung / Sehfrühförderung
- Gastroenterologen
- Genetiker
- Neurologen
- Neuropsychologen
- Orthopäden
- Orthopädietechniker
- Palliativmediziner
- Pneumologen
- Therapeuten für Ergo, Physio, Logopädie
- Urologen

Quellen:

Progress in Understanding and Treating SCN2A-Mediated Disorders. Sanders, Stephan J et al.; Trends in Neurosciences, July 2018, Vol. 41, No. 7

Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. Catterall William A; J Physiol. 2012 Jun 1; 590(Pt 11): 2577–2589.

Natural History Studies and Clinical Trial Readiness for Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. Palmer Elizabeth E et al.; Neurotherapeutics, Oct. 2021, 18, 1432-1444

Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. Wolff, Markus et al.; Brain, Volume 140, Issue 5, May 2017, Pages 1316–1336

E-Mail
info@scn2a.de



Adresse
Hochdahler Str. 100 , 40724 Hilden
www.scn2a.de

