

KCNQ2 – Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie (KCNQ2-DEE)

1. Überblick

Veränderungen im KCNQ2-Gen können unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen. Es werden zwei Hauptformen unterschieden:

KCNQ2-selbstlimitierende neonatale Epilepsie (SeLNE):

Beginnt in den ersten Lebenstagen mit epileptischen Anfällen. Die Anfälle verschwinden meist nach einigen Wochen oder Monaten, die Kinder entwickeln sich in der Regel normal.

KCNQ2-Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie (DEE):

Schwerere Verlaufsform mit anhaltender Epilepsie und Entwicklungsstörung; beginnt ebenfalls in den ersten Lebenstagen.

Die Mutation des KCNQ2-Gens führt zu Veränderungen der Funktion des Kaliumkanals. Man unterscheidet: Loss-of-function (LoF) und Gain-of-function (GoF). LoF bedeutet, dass der Kaliumkanal vermindert oder gar nicht arbeitet. Dadurch sind die Nervenzellen leichter erregbar. GoF bedeutet, dass der Kaliumkanal überaktiv oder fehlerhaft geöffnet ist. LoF-Mutationen sind die deutlich häufigere Ursache für KCNQ2-assoziierte Erkrankungen; GoF-Mutationen sind deutlich seltener.

2. Inzidenz und Prävalenz

KCNQ2-DEE ist eine sehr seltene Erkrankung. Weltweit sind bislang über 700 Patient:innen beschrieben, die tatsächliche Zahl dürfte höher liegen. Pathogene Varianten im KCNQ2-Gen treten bei etwa 1 von 17.000 Lebendgeburten auf. Die Häufigkeit der schweren DEE-Form wird auf etwa 1,2 pro 100.000 Lebendgeburten geschätzt.

3. Diagnose einer KCNQ2-Erkrankung

Die Diagnose basiert auf dem elektro-klinischen Erscheinungsbild (EEG) und wird durch eine genetische Testung bestätigt. Empfehlenswert sind Gen-Panels, Exom- oder Genom-Sequenzierungen. Ein unauffälliges MRT schließt die Diagnose nicht aus. Auch ein zunächst unauffälliges EEG macht KCNQ2 nicht unwahrscheinlich; typische Auffälligkeiten entwickeln sich häufig erst im Verlauf.

4. Krankheitsbeginn und Symptome

LoF: Die Anfälle beginnen meist in den ersten Lebenstagen. Typisch sind tonische oder sequenzielle Anfälle. Oft treten dabei auch Trinkschwäche, schrilles Schreien, Apnoen sowie die sogenannte Fechterstellung (ein Arm gestreckt, der andere Arm gebeugt, der Kopf zur Seite gestreckt) und Hypotonie vor allem bei der DEE auf.

GoF: Kein typischer Anfallsbeginn im Neugeborenenalter. Auffälligkeiten treten meist im Säuglings- oder Kleinkindalter auf. Häufig stehen Entwicklungs-, Sprach- und Verhaltensstörungen im Vordergrund. Es können epileptische Syndrome wie Säuglingsspasmen oder nicht-epileptische Myoklonien auftreten.

5. Anfallsarten bei Krankheitsbeginn und Verlauf

LoF: Vor allem tonische und sequenzielle Anfälle, häufig in Clustern. Anfälle sind im frühen Lebensalter stark ausgeprägt und können später abnehmen oder sistieren. Die Entwicklungsstörung bleibt häufig bestehen.

GoF: Der Verlauf ist oft durch Entwicklungs- und Verhaltensstörungen geprägt; epileptische Anfälle

beginnen später und verlaufen milder als bei LoF. Spätere Epilepsien wie Säuglingsspasmen oder myoklonische Anfälle sind möglich, teilweise keine Epilepsie

6. EEG-Merkmale

SELFNE (LoF): Im Anfall diffuse Dämpfung mit schneller Aktivität und anschließender Unterdrückung, interiktale Normalisierung.

KCNQ2-DEE (LoF): Persistierend pathologisches EEG mit scharfen Wellen, diskontinuierlichem Hintergrund oder Burst-Suppression.

KCNQ2-DEE (GoF): Variable EEG-Befunde, z. B. Burst-Suppression, Hypsarrhythmie oder schlafpotenzierte Spikes.

7. Begleiterkrankungen

LoF: Globale Entwicklungsverzögerung, muskuläre Hypotonie, Koordinations- und orthopädische Probleme, kognitive und sprachliche Einschränkungen, autistische Merkmale, gastrointestinale Probleme (z.B. Verstopfung) sowie Sehstörungen

GoF: Häufig Sprach- und Entwicklungsstörungen sowie Verhaltensauffälligkeiten; Epilepsie kann fehlen oder später auftreten.

8. Behandlung

Derzeit existiert keine ursächliche Standardtherapie. Die Behandlung ist symptomatisch und richtet sich vor allem nach dem Anfallsverlauf, den individuellen Symptomen sowie der zugrundeliegenden Mutation.

LoF: Medikamente der ersten Wahl sind Natriumkanalblocker (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Lacosamid); der Einsatz von Gabapentin wird diskutiert.

GoF: Bisher gibt es keine klaren Behandlungsvorgaben. In Einzelfällen wurden Amitriptylin oder Donepezil eingesetzt.

Aktuelle Forschungsansätze: Neue Kaliumkanalöffner wie Azetukalner (XEN1101) oder Opakalim (BHV-7000), Antisense-Oligonukleotid-Therapien (ASO), Gentherapieansätze (CRISPR/Prime Editing)

9. Individuelle Notfallprotokolle

Jedes Kind sollte ein schriftliches Notfallprotokoll besitzen. Notfallmedikamente wie Midazolam oder Diazepam müssen jederzeit verfügbar sein. Betreuungspersonen sollten im Umgang mit Anfällen geschult werden.

10. Auswirkungen auf Familie und Alltag

Anfälle, Medikamente und Begleiterkrankungen beeinflussen Selbstständigkeit, Lebensqualität und soziale Teilhabe erheblich; sie stellen eine Belastung für Familien und Pflegepersonen dar.

11. Unterstützung für Familien

Neben medizinischer Betreuung sind wichtig:

- individuelles Notfallprotokoll und Aufklärung über SUDEP
- Genetische Beratung
- Reha- und Fördermaßnahmen sowie Unterstützung in Kindergarten und Schule
- Psychosoziale Begleitung

Patien:innenkontakte und Unterstützung

KCNQ2 e.V. • www.kcnq2.de • info@kcnq2.de