

## **Wie präsentiert KCNT1**

Kinder mit KCNT1-bedingter Epilepsie können zunächst mit geringfügigen Anfällen wie einem Zucken in einer Extremität, infantilen Krämpfen oder Anfällen während des Schlafes aufwachen und dann zu kontinuierlichen Anfällen fortschreiten, die sich von einer Körperseite zur anderen bewegen. KCNT1-bedingte Epilepsie ist häufig mit hartnäckigen Anfällen (40-100 pro Tag) und Entwicklungsverzögerung verbunden. Einige Patienten lernen nicht laufen und haben nur eine minimale Kommunikationsfähigkeit. Die Folgen der Varianten können kortikale Sehstörungen, gastroösophagealer Reflux, Verstopfung, neurogene Blase und Hypotonie und Dystonie sein. Einige Kinder entwickeln Lungenhilfsstoffe und Herzrhythmusstörungen, die das Mortalitätsrisiko erhöhen können. Kinder sind einem Risiko für einen plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) ausgesetzt. Es gibt 300 diagnostizierte Fälle, aber es wird geschätzt, dass es 3.000 Menschen auf der Welt mit KCNT1-bedingter Epilepsie gibt.

## **KCNT1-verwandte Epilepsie-Syndrome**

KCNT1 ist ein Kanal, der den Stromfluss im Gehirn und im Herzen beeinflusst. Mutationen in KCNT1 führen zu einem erhöhten elektrischen Fluss durch diese Kaliumkanäle. Dies führt in erster Linie zu Problemen bei der elektrischen Aktivität im Gehirn, die Anfälle verursachen können. KCNT1-bedingte Epilepsiesyndrome umfassen: 1) früh einsetzende Anfälle, entweder Epilepsie im Säuglingsalter mit wandernden fokalen Anfällen EIMFS, auch bekannt als wandernde partielle Anfälle von MPSI im Säuglingsalter, oder 2) es kann eine epileptische Enzephalopathie EE verursachen. Es gibt auch 3) eine später einsetzende Form der KCNT1-bedingten Epilepsie, die oft als autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie ADFLE bekannt ist, die kürzlich in autosomal-dominante schlafbezogene hypermotorische Epilepsie (SHE) umbenannt wurde. Berichte haben Kinder identifiziert, die Symptome von mehreren Phänotypen zeigen, während einige Menschen eine Genmutation tragen, aber keine Anfälle haben. Andere Syndrome, die mit KCNT1 assoziiert sind, können Ohtahara- und West-Syndrome sein.

KCNT1 wird im Herzen und in den Blutgefäßen, die aus dem Herzen kommen, exprimiert. Dies kann manchmal zu Herzrhythmusstörungen oder zur Bildung abnormaler Blutgefäße führen, die als große aortopulmonale Kollateralarterien (MAPCAs) bezeichnet werden und vom Herzen in die Lunge gehen. Es wird angenommen, dass sich diese Kollateralen bilden, um die schlechte Durchblutung der Lunge aufgrund unterentwickelter nativer Lungenarterien zu kompensieren. Es wird geschätzt, dass 10% der Patienten mit einer KCNT1-Mutation diese seltene Art von angeborenem Herzfehler haben, der lebensbedrohlich sein kann.

## **EIMFS oder MMPSI – Beginn vor 6 Monaten**

Anfälle beginnen oft vor dem 6. Monatsalter und nehmen an Häufigkeit und Schwere zu, was sich negativ auf die Neuroentwicklung auswirkt und oft zu Regression und schweren Entwicklungsstörungen führt. Andere Namen: Epilepsie im Säuglingsalter mit wandernden fokalen Anfällen (EIMFS), frühinfantile epileptische

Enzephalopathie, MMPSI oder wandernde partielle Epilepsie im Säuglingsalter. Anfälle können schwer zu erkennen sein, aber das Kind kann Schluckauf bekommen, aufhören zu atmen, blau werden oder mäßig schwitzen. Anfälle bei EIMFS sind resistent gegen Medikamente und können im Alter von sechs bis neun Monaten kontinuierlich werden. Dies kann zu längeren Anfällen oder Status epilepticus führen.

### **ADNFLE – Beginn nach 6 Monaten**

Die KCNT1-Mutation kann Cluster von nächtlichen Anfällen verursachen, die von einfachen Erregungen bis hin zu sehr körperlichen Schlagbewegungen reichen. Diese Anfälle passieren während des Schlafes und können als Nachtschrecken verwechselt werden. Dieser Phänotyp wird als autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) bezeichnet, die typischerweise später als EIMFS beginnt.

### **Diagnose**

Die Diagnose wird bei einem Patienten mit hartnäckiger Epilepsie und mit der Identifizierung einer heterozygoten pathogenen Variante in KCNT1 durch genetische Tests aus einem zertifizierten Labor gestellt. Die Patienten mit MMPSI-Syndrom sind am häufigsten de novo KCNT1-Mutationen, und die meisten mit ADNFLE werden von einem Elternteil vererbt. Mehrere Gentestunternehmen nehmen das KCNT1-Gen in ihre Epilepsie-Panels auf. Es wird bevorzugt, dass Gentests vom American Board of Medical Genetics and Genomics zertifiziert werden.

### **Behandlung**

Die Behandlung von KCNT1-bedingter Epilepsie konzentriert sich zunächst auf die Verringerung oder Beendigung der Anzahl der Anfälle. Leider wirken viele traditionelle krampflösende Medikamente nicht sehr gut, so dass Sie mit Ihrem Arzt zusammenarbeiten müssen, um verschiedene Optionen auszuprobieren. Die Arten von Anfällen, die diese Kinder erfahren, sind so variabel, dass ein chirurgischer Eingriff keine Option ist, obwohl einige Patienten ein Vagusnervstimulationsgerät (VNS) mit begrenztem Erfolg chirurgisch implantiert haben. Viele Eltern berichten, dass eine ketogene Diät eine der effektivsten Möglichkeiten ist, Anfälle zu reduzieren, gefolgt von Phenobarbital, Topamax Tegretol. Chinidin wurde bei einigen Patienten erfolgreich als Off-Label-Antikonvulsivum eingesetzt, aber aufgrund möglicher negativer Auswirkungen auf das Herz ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Einige Eltern berichten von einer Gewissensverbesserung mit Cannabidiol, aber es gibt keine ausreichende Forschung in diesem Bereich.

Neben der Verringerung von Anfällen konzentrieren sich die Behandlungen auf die Behandlung von Symptomen, die oft mit einem niedrigen Muskeltonus und einer Sedierung durch die Medikamente verbunden sind. Diese können Probleme mit dem Füttern und Schlucken, Magen-Darm-Schwierigkeiten, Verstopfung, Harnwegsprobleme verursachen. Oft stehen Eltern vor der Entscheidung, ob sie die Nährstoffe ihres Kindes durch die Platzierung einer temporären Ernährungssonde oder einer dauerhafteren G-Sonde ergänzen möchten. Einige Kinder haben Probleme mit Herz und Lunge, insbesondere die Entwicklung potenziell gefährlicher Blutgefäße, die als wichtige Aorten- und Lungenlateralen bezeichnet werden und sorgfältig überwacht werden müssen, um sicherzustellen, dass sie nicht reißen. In einigen Fällen von Lungenlateralen wird eine Embolisation empfohlen. Atemprobleme und die Verwaltung von Mundsekreten können ebenfalls ein Problem sein. Schlafapnoe und Anfälle während des Schlafes erfordern eine Überwachung mit verschiedenen Geräten und Alarmen. Eltern müssen auch spezielle Betten, Stützstühle und Stehgehilfen in Betracht ziehen, um die Entwicklung von Knochen und Muskeln zu unterstützen. Kreative Eltern und Therapeuten haben Spielzeug, Tische und Geräte angepasst, um Wege zu finden, ihren Kindern Unterhaltung zu bieten und die kognitive und visuelle Entwicklung zu stimulieren. Die Pflege der besonderen Bedürfnisse Ihres Kindes erfordert viel Aufwand, aber ein

koordiniertes medizinisches Team und eine unterstützende Gemeinschaft können Eltern helfen, die Betreuung ihres Kindes affektiv zu verwalten. Weitere Informationen zur Behandlung finden Sie auf der [kcnt1epilepsy.org](http://kcnt1epilepsy.org)

## **Neue Behandlungen in der Entwicklung**

Mehrere Pharmaunternehmen testen potenzielle Behandlungen für KCNT1-bedingte Epilepsie. Eines ist ein traditionelles niedermolekulares Medikament und das andere ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die Expression des erkrankten Teils des KCNT1-Gens blockieren würde. Es wird mehrere Jahre dauern, bis diese verfügbar sein werden, aber die Gemeinschaft hilft bei der Vorbereitung auf klinische Studien, indem sie Daten beisteuert, um das Fortschreiten der Symptome dieser seltenen Krankheit zu dokumentieren.

## **Kontaktieren Sie die KCNT1 Epilepsie Foundation**

Die in den USA ansässige gemeinnützige Organisation KCNT1 Epilepsy Foundation, die von Eltern von Kindern gegründet wurde, bei denen eine KCNT1-Genmutation diagnostiziert wurde. Unsere Vision ist es, eine Gemeinschaft von Eltern, Forschern und Unterstützern von Betroffenen von KCNT1-bedingten Epilepsien zu schaffen und die Forschung für klinische Behandlungen zu unterstützen. Wir haben ein KCNT1-Patientenregister und möchten Menschen finden, die weltweit von KCNT1 betroffen sind. Wir können mit Forschern zusammenarbeiten, um diese Informationen zu nutzen, um Behandlungen und eine Heilung zu finden. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Website: <https://kcnt1epilepsy.org> oder kontaktieren Sie [info@kcnt1epilepsy.org](mailto:info@kcnt1epilepsy.org)

## **In das Patientenregister einschreiben**

Die KCNT1 Epilepsy Foundation sponsert ein Patientenregister für Personen mit "wahrscheinlich-pathogenen" oder "pathogenen Mutationen" im KCNT1-Gen. Wenn Sie sich anmelden, werden Sie sehen, dass alle Daten privat und sicher sind. Wir hoffen, dass die Community genügend Daten sammeln kann, um von der FDA bei der Zulassung mehrerer Medikamente, die derzeit speziell für KCNT1 entwickelt werden, nützlich zu sein. Wir sind uns bewusst, dass die Teilnahme Zeit und Engagement erfordert, aber Ihre Informationen werden dazu beitragen, die Forschung voranzubringen! Bitte gehen Sie zu [www.kcnt1epilepsy.org](http://www.kcnt1epilepsy.org) Registrierungs Menü. Dadurch gelangen Sie zur LunaDNA-Website, auf der Sie ein Minderjährigen- oder Gemeindegkonto für Ihr Kind erstellen. Erwachsene können auch ein Konto erstellen.

## **Assoziierte Erkrankungen**

Geistige Behinderung • Autismus-Spektrum-Störung • Zerebralparese (Spastizität, Hypotonie) • Bewegungsstörungen (Dystonie, Ataxie) • Kortikale Sehbehinderung • Gastroösophageale Dysfunktion und Dysbiose • Neuropathische Schmerzen • Schlafstörungen • Sprach- und Sprachdefizite • Verhaltens- und emotionale Probleme • Urologieprobleme (Retention, Infektionen) • Atemwegsprobleme

## **Spezialisten häufig benötigt**

• Komplexe Versorgung • Entwicklungskinderarzt • Endokrinologe • Epileptologe • Gastroenterologe • Genetiker • Neurologe • Neuropsychologe • Ergotherapeut • Augenarzt • Orthopäde • Palliativmedizin • Psychologe • Physiotherapeut, Physiotherapeut •

Pneumologe• Logopathologe• Urologe• Sehtherapeut Patienten mit KCNT1 profitieren von einem multidisziplinären Teamansatz mit zahlreichen beteiligten Spezialisten, um eine umfassende Versorgung zu bieten.

### **Was Sie mit Ihrem Arzt besprechen sollten**

1. Fragen Sie nach einer Kopie der genetischen Berichte und besprechen Sie, ob Eltern oder Geschwister getestet werden sollten.
2. Besprechen Sie die Arten von Anfällen, die Ihr Kind hat und wie viele zu erwarten sind und was während und nach einem Anfall zu tun ist. Führen Sie ein Anfalls- / Medikationstagebuch.
3. Erstellen Sie einen Notfallplan für zu Hause, wenn das Kind zahlreiche oder außergewöhnlich starke Anfälle hat.
4. Fordern Sie eine Herzuntersuchung mit EKG an.
5. Bitten Sie um einen Brief, um das Krankenhauspersonal zu präsentieren, falls Sie in die Notaufnahme gehen müssen.
6. Besprechen Sie, wie Sie sich auf Probleme mit Fütterung, Atmung, niedrigem Muskeltonus, Kommunikation, Schlaf oder sozialverhalten vorbereiten können.
7. Erkundigen Sie sich nach der ketogenen oder verwandten Diät.
8. Besprechen Sie das Risiko von SUDEP (plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie) und wie zu überwachen.
9. Fordern Sie Rezepte für Sprach-, Ergo-, Physio- und Sehtherapie an.
10. Fragen Sie, ob es in der Region Selbsthilfegruppen gibt.
11. Registrieren Sie Ihr Kind in der KCNT1 Registry.

Weitere Vorschläge und Ressourcen finden Sie unter: <https://kcnt1epilepsy.org/parents-caregivers>

KCNT1 ist ein Kaliumionenkanal-Gen auf Chromosom 2. Es kodiert eine Untereinheit des spannungsgesteuerten Kaliumkanals, der sich im Gehirn befindet, aber auch in der glatten Muskulatur und an anderen Stellen im Körper exprimiert wird. Diese Kanäle helfen, die Fähigkeit einer Zelle zu steuern, Signale zu erzeugen und zu übertragen. Eine Veränderung des Gens kann die Funktion des Kanals verändern und die Art und Weise beeinflussen, wie die neuronalen Impulse geleitet werden. Gain-of-Function-Mutationen im KCNT1-Gen können die Gehirnentwicklung beeinflussen und hartnäckige Epilepsie verursachen.

