

# Ausgewählte Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems

## Schmerzsyndrome und periphere Neuropathien

Nicht nur im zentralen Nervensystem und im Muskel, sondern auch im peripheren Nervensystem (PNS) wird die Erregbarkeit durch Ionenkanäle generiert und modifiziert. Es ist somit nicht verwunderlich, dass Mutationen in Ionenkanalkodierenden Genen auch zu Erkrankungen mit überwiegender Beteiligung des PNS führen können.

Zu den Ionenkanalerkrankungen des PNS gehören insbesondere primäre Syndrome mit veränderter Schmerz Wahrnehmung, die durch Mutationen im Natriumkanalgen *SCN9A* („sodium channel, voltage-gated, type IX,  $\alpha$  subunit“) verursacht werden und die die zentrale Rolle des Natriumkanals  $Na_v1.7$  in der Schmerz Wahrnehmung verdeutlichen. Ferner sind hierzu die durch Mutationen in *TRPV4* („transient receptor potential channel 4“) verursachte Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT) 2C und skapuloperoneale spinale Muskelatrophie zu zählen. Die durch Mutationen im *GJB1*-Gen, das für den Gap junction-Kanal Connexin 32 kodiert, verursachte X-chromosomale Form der CMT wird hier nicht weiter besprochen, ist jedoch auch als Ionenkanalerkrankung zu bezeichnen. Eine Übersicht über die im Folgenden genannten Erkrankungen findet sich in **Tab. 1**.

### Syndrome mit spontanem oder leicht induzierbarem Schmerz

#### Erbliche Erythromelalgie

Die erbliche Erythromelalgie (EEM, „inherited erythromelalgia“, IEM, früher auch „primary erythromelalgia“ genannt) mit Online-mendelian-inheritance-in-man(OMIM)-Eintrag 133020 ist eine autosomal-dominant vererbte seltene Erkrankung, die durch extrem starke episodisch auftretende bilaterale und symmetrische Schmerzen der Füße und – seltener – der Hände charakterisiert ist [5, 7].

#### » Die Erythromelalgie ist durch extrem starke Schmerzen der Füße gekennzeichnet

Der Schmerz wird als sehr intensiv und brennend beschrieben und ist mit Erwärmung, Rötung und leichter Schwellung der betroffenen Region assoziiert (griechisch: erythro: rot, melos: Extremität, algos: Schmerz; **Abb. 1**). Häufige Triggerfaktoren für die Schmerzattacken sind lokale oder generalisierte Wärme, körperliche Aktivität und das Tragen von Socken und geschlossenen Schuhen. Als weitere Auslösefaktoren wurden von einigen Patienten Änderungen der Luftfeuchtigkeit, Stress, bestimmte Lebensmittel und Alkohol angegeben [5, 7]. Kühlung der betroffenen Extremität kann zu einer Vermeidung der Schmerzsymptomatik und

Besserung der Beschwerden führen, so dass Betroffene eine kühle (klimatisierte) Umgebung bevorzugen und ihre Füße während einer Attacke häufig in Eiswasser tauchen. Diese Behandlung ist zwar kurzfristig relativ effektiv, birgt aber bei wiederholter Anwendung die Gefahr der Gangränisierung und Superinfektion. Schmerzattacken können im Rahmen der EEM bis zu mehrmals täglich auftreten, mit einer Prädisposition für den Abend und die Nacht (mit daraus resultierendem Schlafmangel). In schwereren Fällen können sie auch durchgehend vorliegen. Patienten mit EEM versuchen, Triggerfaktoren zu vermeiden; so tragen sie häufig selbst bei kaltem Wetter offene Schuhe ohne Socken und vermeiden körperliche Aktivitäten. Die EEM kann somit zu einer schweren psychologischen Belastung und zum sozialen Rückzug des Patienten führen. Auf der anderen Seite kann die klinische Ausprägung selbst innerhalb einer Familie unterschiedlich stark ausfallen.

Die klinisch-neurologische Untersuchung ergibt bei Patienten mit EEM im symptomfreien Intervall i. d. R. keine Auffälligkeiten, und auch die Ergebnisse von laborchemischer und apparativer Diagnostik liefern keine wegweisenden Befunde. Somit wird die Diagnose einer EEM in erster Linie klinisch-anamnestisch gestellt. Die EEM muss von sekundären (nichtgenetisch bedingten) Formen der Erythromelalgie (EM) abgegrenzt werden, die u. a. im Rahmen von myeloproliferativen Syndromen (z. B. es-

**Tab. 1** Übersicht über die in diesem Artikel erwähnten Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems

Erkrankung	Erbgang	Klinisches Bild	Gen (Mutations-effekt)
Erbliche Erythromelalgie (EEM)	Autosomal-dominant	Extrem starke, episodisch auftretende, bilaterale symmetrische Schmerzen überwiegend der Füße	SCN9A („gain of function“)
Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen (EEPS)	Autosomal-dominant	Schmerzattacken der rektalen, okulären oder mandibulären Region; autonome Begleitsymptomatik	SCN9A („gain of function“)
Angeborene Schmerzinsensitivität	Autosomal-rezessiv	Komplettes Fehlen der Schmerzempfindung; An- oder Hyposmie	SCN9A („loss of function“)
Angeborene Schmerzinsensitivität	Autosomal-dominant	Komplettes Fehlen der Schmerzempfindung; muskuläre Schwäche; autonome Begleitsymptomatik	SCN11A („gain of function“)
Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie, Typ 2D (HSAN2D)	Autosomal-rezessiv	Verlust der Schmerz- und Temperaturempfindung; autonome Begleitsymptomatik; Hörstörung; Hyposmie	SCN9A („loss of function“)
Small fibre neuropathy	Autosomal-dominant	Neuropathische Schmerzen und autonome Dysfunktion	SCN9A („gain of function“)
Familiäres episodisches Schmerzsyndrom	Autosomal-dominant	Schmerzattacken der oberen Körperhälfte	TRPA1
Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, Typ 2C (CMT2C)	Autosomal-dominant	Schwäche der Extremitäten- und Kehlkopfmuskulatur sowie des Zwerchfells	TRPV4
Skapuloperoneale spinale Muskelatrophie (SPSMA)	Autosomal-dominant	Progrediente Schwäche der skapularen und peronealen Muskulatur; Lähmung der Kehlkopfmuskulatur	TRPV4
Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, X-chromosomal, Typ 1 (CMTX1)	X-chromosomal	Motorische und sensorische Neuropathie; Hörstörung	GJB1 (Cx32)

SCN „sodium channel“, TRP „transient receptor potential“, GJB1 „gap junction protein,  $\beta$  1“.

senzielle Thrombozythämie) sowie rheumatologischen Störungen und Autoimmunerkrankungen auftreten können. Ebenfalls kann eine sekundäre EM als unerwünschte Medikamentenwirkung (z. B. bei Einnahme von Kalziumantagonisten) oder als Vergiftungserscheinung (z. B. bei Quecksilbervergiftung) auftreten.

Differenzialdiagnostisch muss u. a. an genetisch bedingte und sekundäre Neuropathien, ein Raynaud-Syndrom und die Fabry-Erkrankung gedacht werden. Die kumulative Prävalenz der primären und sekundären Formen der EM wurde in einer norwegischen Studie mit etwa 1:100.000 angegeben. Obwohl es sich somit um eine sehr seltene genetische Erkrankung handelt, deutet Vieles darauf hin, dass die EEM unterdiagnostiziert ist:

Die vermehrt abends und nachts auftretenden Attacken werden selten ärztlich dokumentiert; zusätzlich ist die Erkrankung vielen Ärzten nicht bekannt.

Der Erkrankungsbeginn der EEM liegt oft im Kindes- oder Jugendalter; ein Beginn nach dem 20. Lebensjahr kommt sehr selten vor. Bei auffälliger Familienanamnese konnte die Erkrankung in Einzelfällen bereits im Kleinkindalter diagnostiziert werden. Der Verlauf ist oftmals progredient.

Die Schmerzen bei EEM sind häufig therapierefraktär oder werden in ihrer Intensität nur unzureichend durch die Einnahme von Analgetika beeinflusst [5, 7]. Es existieren keine größeren und randomisierten klinischen Therapiestudien, und die Behandlung erfolgt i. d. R. indi-

vidualisiert durch die behandelnden Ärzte der Dermatologie oder Neurologie sowie durch Anästhesisten und in Schmerzkliniken. Folgende Medikamente (nklasen) wurden bei Patienten mit EEM eingesetzt, ohne dass es einen international anerkannten Konsens über die Behandlungsstrategie gäbe: Azetylsalizylsäure, Gabapentin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Natriumkanalblocker, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva u. a. Ein Therapievorschlag mit Azetylsalizylsäure erscheint aufgrund der Tatsache gerechtfertigt, dass niedrig dosierte Azetylsalizylsäure einen oft dramatischen Effekt auf den EM-Schmerz bei essenzieller Thrombozythämie hat und die EM-Symptomatik der Diagnose einer essenziellen Thrombozythämie um Jahre vorausgehen kann.

### Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen

Eine weitere genetische Krankheit mit starken Schmerzattacken ist die Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen (EEPS, „paroxysmal extreme pain disorder“, PEPD, früher auch „familial rectal pain syndrome“ genannt; OMIM-Eintrag: 167400; [4, 5, 7]). Bei diesem autosomal-dominant vererbten Syndrom kommt es zu paroxysmalen Schmerzattacken der rektalen, okulären oder mandibulären Region, die mit autonomen Symptomen wie Rötung der angrenzenden Haut einhergehen können. Der Erkrankungsbeginn ist meist im Säuglings- oder Kleinkindalter, und der in seiner Intensität als extrem beschriebene Schmerz kann z. B. durch Darmbewegungen ausgelöst werden. Im Gegensatz zur EEM kann der Schmerz bei der EEPS durch Kälte getriggert werden. Einige Patienten mit EEPS wurden erfolgreich mit Carbamazepin behandelt.

### Gain-of-function-Mutationen in SCN9A

Sowohl die EEM als auch die EEPS können durch heterozygote SCN9A-Mutationen verursacht werden [4, 5, 7, 14]. Nachdem im Jahr 2001 der EEM-Lokus durch Kopplungsanalysen bei 5 Familien in die chromosomale Region 2q kartiert wur-

de, identifizierten Yang et al. [14] heterozygote *SCN9A*-Missense-Mutationen in einer chinesischen Familie mit EEM und bei einem Patienten mit sporadischer EM. Seitdem wurden gemäß Human Gene Mutation Database (HGMD „professional“), Stand August 2013, 22 weitere *SCN9A*-Mutationen bei Patienten mit EEM beschrieben; es handelt sich ganz überwiegend um über das gesamte Protein verteilte Missense-Mutationen sowie eine einzelne In-frame-Deletion. Die meisten Mutationen wurden von einem betroffenen Elternteil vererbt; De-novo-Mutationen wurden jedoch auch selten beschrieben.

### » Erbliche Erythromelalgie und die Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen werden durch *SCN9A*-Mutationen verursacht

Die Penetranz beträgt nahezu 100%. Vermutlich ist die EEM eine genetisch heterogene Erkrankung, da nicht bei allen Patienten *SCN9A*-Mutationen nachgewiesen werden können und Familien ohne Kopplung zum *SCN9A*-Lokus beschrieben worden sind; kausale Mutationen in weiteren Genen sind bislang jedoch nicht bekannt. Das *SCN9A*-Gen enthält 26 kodierende Exons und kodiert für die  $\alpha$ -Untereinheit des tetrodotoxinsensitiven  $\text{Na}_v1.7$ -Natriumkanals, ein Protein von 1977 Aminosäuren [2].  $\text{Na}_v1.7$  ist ein spannungsabhängiger Natriumkanal und gehört zur Gruppe von 9 homologen Natriumkanälen,  $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$ , die von *SCN1A-5A* und *SCN8A-11A* kodiert werden. Die  $\alpha$ -Untereinheit eines jeden Natriumkanals bildet die funktionelle Kanalpore und kann mit  $\beta$ -Untereinheiten interagieren, die die biophysikalischen Kanaleigenschaften modulieren und die Lokalisierung des Kanals an der Zellmembran modifizieren. Beim Ruhemembranpotenzial sind Natriumkanäle geschlossen; ihre Aktivierung führt zum Einstrom von Natriumionen und zur Ausbildung eines Aktionspotenzials in erregbaren Zellen, z. B. in Neuronen, gefolgt von einer schnellen Inaktivierungsphase. Natriumkanäle bestehen aus den 4 Domänen

medgen 2013 · 25:448–453 DOI 10.1007/s11825-013-0418-4  
© Springer-Verlag 2013

G. Borck · C. Kubisch

## Ausgewählte Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems. Schmerzsyndrome und periphere Neuropathien

### Zusammenfassung

Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems können sich primär als Syndrome mit veränderter Schmerzwahrnehmung oder als periphere Neuropathien manifestieren. Von besonderem Interesse sind die Erkrankungen, die durch Mutationen im *SCN9A*-Gen verursacht werden, das für den spannungsabhängigen Natriumkanal  $\text{Na}_v1.7$  kodiert. Während Gain-of-function-Mutationen in *SCN9A* die erbliche Erythromelalgie und andere seltene Erkrankungen verursachen, die mit starken Schmerzattacken einhergehen, wurden *SCN9A*-Funktionsverlustmutationen bei Patienten mit kompletter angeborener Schmerzinsensitivität identifiziert.

ziert. Diese Erkrankungen und die durch Mutationen in *TRPV4* („transient receptor potential channel 4“) bedingten Neuropathien, wie skapuloperoneale spinale Muskelatrophie und Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung 2C, verdeutlichen die klinische Relevanz der Fehlfunktion von Ionenkanälen nicht nur im zentralen, sondern auch im peripheren Nervensystem.

### Schlüsselwörter

Erythromelalgie · Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen · *SCN9A* · *TRPV4* · Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

## Selected ion channelopathies of the peripheral nervous system. Pain syndromes and peripheral neuropathies

### Abstract

Ion channel disorders affecting the peripheral nervous system can manifest as altered pain perception or neuropathy. Several of these diseases are caused by mutations of the *SCN9A* gene, which encodes the voltage-gated sodium channel  $\text{Na}_v1.7$ . Whereas *SCN9A* gain of function mutations cause inherited erythromelalgia and other syndromes that are characterized by paroxysmal episodes of severe pain, loss of *SCN9A* function underlies congenital inability to experience pain. Together with the discovery

of *TRPV4* (“transient receptor potential channel 4“) mutations in scapuloperoneal spinal muscular atrophy and Charcot-Marie-Tooth disease type 2C, these data illustrate the central function of ion channels in diseases affecting not only the central but also the peripheral nervous system.

### Keywords

Erythromelalgia · Paroxysmal extreme pain disorder · *SCN9A* · *TRPV4* · Charcot-Marie-Tooth disease

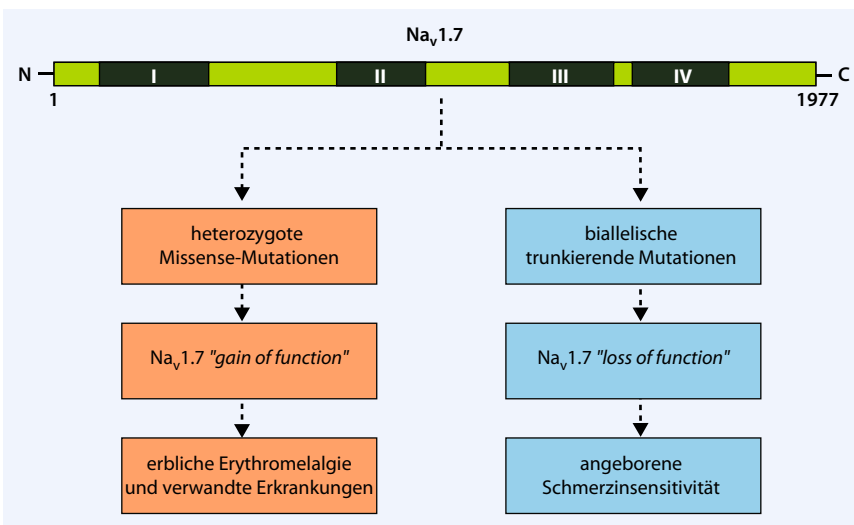
DI-DIV, die jeweils 6 Transmembrandomänen enthalten. Die Transmembrandomänen S1-S4 tragen zur Spannungsmessung, S5 und S6 zur Porenbildung bei [2]. *SCN9A* wird stark in nozizeptiven Neuronen des Spinal- („dorsal root ganglia“) und Trigeminalganglions exprimiert.

EEM-verursachende *SCN9A*-Mutationen führen zu einer hyperpolarisierenden Verschiebung der Spannungsabhängigkeit der Aktivierung. Sie stellen somit Gain-of-function-Mutationen dar, die eine neuronale Hyperexzitabilität zur Folge haben und somit den leicht induzierbaren Schmerz der EEM erklären [5, 7]. Bei Patienten mit EEM wurden 10 unterschiedliche Missense-Mutationen in *SCN9A*, die den C-Terminus des Proteins betreffen, identifiziert. Der biophysikalische Effekt

von EEM-assozierten *SCN9A*-Mutationen mit „gain of function“ unterscheidet sich etwas von dem Effekt der EEM-assozierten Mutationen, da erstere überwiegend zu einem Defekt der schnellen Inaktivierung und zu einem verstärkten persistierenden Natriumstrom führen [5, 7]. Obwohl somit verschiedene Mutationen zu unterschiedlichen Pathomechanismen führen, wurde auch eine *SCN9A*-Mutation beschrieben (p.Ala1632Glu), die einen intermediären molekularen Effekt aufweist und klinisch zu einem Syndrom mit sowohl EEM- als auch EEM-typischen Symptomen führt [5].



**Abb. 1** ◀ Geräteüberwärmte und schmerzhaft überhitzte Füße eines Patienten mit erblicher Erythromelalgie. ([15], mit freundl. Genehmigung des Elsevier-Verlags)



**Abb. 2** ▲ Konsequenzen von Mutationen im  $Na_v1.7$  Kanal (kodiert vom *SCN9A*-Gen), dessen Protein schematisch dargestellt ist. *N* N-Terminus, *C* C-Terminus, *I–IV* Domänen des  $Na_v1.7$ -Proteins

## Kongenitale mit *SCN9A* assoziierte Schmerzinsensitivität

Das angeborene Fehlen jedweder Schmerzempfindung ist eine extrem seltene Erkrankung des Menschen. Sie wird als angeborene Schmerzinsensitivität bezeichnet, wobei die Bezeichnung der Erkrankung in verschiedenen Studien nicht einheitlich ist („congenital indifference to pain“, „channelopathy-associated insensitivity to pain“, früher auch „congenital analgesia“ genannt; OMIM-Eintrag: 243000).

Im Jahr 2006 beschrieben Cox und Kollegen eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der betroffene Kinder im Alter von 6–14 Jahren in ihrem Leben bisher nie Schmerz verspürt hatten [1]. Auffälligkeiten anderer Sinne lagen bis auf

eine An- oder Hyposmie nicht vor. So konnten die Kinder Berührung, warme und kalte Temperatur und Druck empfinden, und die Propriozeption war ebenfalls intakt. Hören, Sehen und die Intelligenz wurden als normal beschrieben. In Abgrenzung zur hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie vom Typ V (HSAN5) bestand bei den Betroffenen keine generelle Neuropathie. Bei Betroffenen aus anderen Familien wurde anekdotisch über die völlige Schmerzfähigkeit im Rahmen von Operationen oder der Geburt berichtet. Aufgrund der fehlenden Schmerzwahrnehmung erleiden betroffene Personen allerdings schwere Komplikationen, wie z. B. selbst zugefügte Verstümmelungen der Zunge, Lippen und Finger sowie nichtbemerkte Knochenbrüche, Osteomyelitiden und Ver-

brennungen [1, 6]. Die mit *SCN9A* assoziierte angeborene Schmerzinsensitivität muss ebenfalls von der autosomal-rezessiven HSAN vom Typ IV („congenital insensitivity to pain with anhidrosis“; OMIM-Eintrag: 256800) abgegrenzt werden, die zusätzlich durch eine Anhidrose gekennzeichnet ist und durch Mutationen in *NTRK1* („neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1“) verursacht wird [8].

## *SCN9A*-Funktionsverlustmutationen

Die Autoren lokalisierten die Krankheit mittels Homozygotiekartierung in die chromosomale Region 2q24 und identifizierten in 3 konsanguinen pakistanischen Familien je eine unterschiedliche homozygote Nonsense-Mutation in *SCN9A* [1]. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass diese Mutationen zu einem kompletten Funktionsverlust des  $Na_v1.7$ -Kanals führen („loss of function“). In der Folge wurden 20 weitere biallelische *SCN9A*-Mutationen bei Patienten mit autosomal-rezessiv vererbter Schmerzinsensitivität gefunden. Diese Nonsense-, Frameshift- und Splicesite-Mutationen führen wahrscheinlich zum mRNA-Abbau („nonsense-mediated mRNA decay“) und/oder zur Synthese eines funktionslosen Proteins. Somit wird die kongenitale Schmerzinsensitivität durch einen weitgehend kompletten *SCN9A*-Funktionsverlust verursacht.

Interessanterweise wurden kürzlich eine De-novo-Mutation mit „gain of function“ des *SCN11A*-Gens, das für den Natriumkanal  $Na_v1.9$  kodiert, als weitere Ursache der angeborenen Schmerzinsensitivität beschrieben [10].

## *SCN9A*-Mutationen als Ursache anderer Erkrankungen

Die Identifizierung von weiteren seltenen primären Schmerzsyndromen, die durch *SCN9A*-Mutationen bedingt sind, bestätigte die zentrale Stellung, die der  $Na_v1.7$ -Kanal in der Generierung bzw. Wahrnehmung von Schmerz einnimmt. So wurde eine homozygote c.3993delGinsTT-Mutation bei 2 japanischen Familien mit hereditärer sensorischer und autonomer Neuropathie vom Typ 2D beschrieben. Weiterhin wurden heterozygote *SCN9A*-

Missense-Mutationen mit Gain-of-function-Effekt als Ursache der „small fibre neuropathy“ gefunden, einer seltenen Neuropathie der nichtmyelinisierten C-Fasern, die mit neuropathischen Schmerzen und autonomer Dysfunktion einhergeht [7]. Schließlich wurde eine Anhäufung von seltenen *SCN9A*-Varianten bei Patienten mit Fieberkrämpfen und Dravet-Syndrom beschrieben, deren Bedeutung in der Krankheitsverursachung bislang nicht abschließend geklärt ist [2].

Die zentrale Stellung von *SCN9A* in der Nozizeption wird durch Mausstudien weiter verdeutlicht. Während die konstitutive Inaktivierung von *Scn9a* zum Versterben der Mäuse kurz nach der Geburt führt, zeigt die konditionelle Inaktivierung in Nozizeptoren, dass *Scn9a* insbesondere bei der Entstehung von akutem und entzündlichem Schmerz eine wichtige Rolle spielt [12].

Ein weiteres seltenes Syndrom mit Schmerzattacken ist das durch eine Gain-of-function-Mutation des TRPA1-Ionenkanals bedingte familiäre episodische Schmerzsyndrom, das durch sehr starke Schmerzen der oberen Körperhälfte charakterisiert ist, die durch Fasten und körperliche Anstrengung bzw. Ermüdung ausgelöst werden können [9].

### Genetische Variation des *SCN9A*-Gens und Schmerzwahrnehmung

Während hochpenetrante *SCN9A*-Mutationen monogenen Schmerzsyndromen zugrunde liegen (■ **Abb. 2**), legen neuere Untersuchungen nahe, dass auch in der Bevölkerung häufiger vorkommende *SCN9A*-Varianten die Schmerzwahrnehmung beeinflussen können. So zeigten Reimann und Kollegen [13], dass der Genotyp am *SCN9A*-Polymorphismus rs6746030 bei Patienten mit diversen Erkrankungen (z. B. Schmerzen bei Osteoarthritis und Phantomschmerz nach Amputation) eine Auswirkung auf das Schmerzempfinden hat. Träger des selteneren A-Allels – etwa 25% der europäischstämmigen Amerikaner sind heterozygot oder homozygot für das A-Allel – verspüren signifikant mehr Schmerz als Träger des G-Allels. Diese Korrelation ist möglicherweise auch für gesunde schmerzfreie

Personen der Normalbevölkerung zutreffend [13]. Interessanterweise ist rs6746030 ein kodierender Einzelnukleotidpolymorphismus (p.R1150 W), und  $\text{Na}_v1.7$ -Kanäle mit einem Arginin oder Tryptophan an Position 1150 verhalten sich biophysikalisch unterschiedlich [3, 13]. Diese vorläufigen Ergebnisse unterstreichen die herausragende Rolle des  $\text{Na}_v1.7$ -Kanals im nozizeptiven System des Menschen.

### Ionenkanäle und periphere Neuropathien

Neben primären Schmerzsyndromen können Störungen von Ionenkanälen auch periphere Neuropathien verursachen. Der TRPV4-Kanal ist ein Mitglied der „transient receptor potential“ (TRP)-Familie von Ionenkanälen. TRPV4 ist ein kaliumpermeabler nichtselektiver Kationenkanal, der durch Hitze, mechanischen Stress und ein hypotones extrazelluläres Milieu aktiviert wird. Ein prototypisches Mitglied der TRP-Familie ist TRPV1, ein Rezeptor, der u. a. den mit Capsaicin assoziierten Schmerz der Chilischote vermittelt. Vor dem Jahr 2010 waren *TRPV4*-Mutationen bei verschiedenen Skelettdysplasien identifiziert worden, die im Artikel „Monogene Ionenkanalerkrankungen des Knochens“ in diesem Heft behandelt werden. Es war daher etwas überraschend, dass *TRPV4*-Mutationen auch bei Erkrankungen des PNS gefunden wurden: bei der skapuloperonealen spinalen Muskelatrophie (SPSMA; OMIM-Eintrag: 181405) und der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung vom Typ 2C (hereditäre motorische und sensorische Neuropathie IIC; OMIM-Eintrag: 606071; [11]). Patienten mit SPSMA haben eine Atrophie und progrediente Schwäche der skularen und peronealen Muskulatur sowie eine Lähmung der Kehlkopfmuskulatur mit Stimmbandparese. Es besteht eine klinische Überlappung mit der CMT2C, die ebenfalls durch eine progrediente Muskelschwäche (hier der distalen Extremitätenmuskulatur) und eine Stimmbandparese sowie zusätzlich durch eine Parese des Zwerchfells und der Interkostalmuskeln, eine Seh- und Hörstörung, Urininkontinenz und Skelettauffälligkeiten (wie z. B. Skoliose) gekennzeichnet ist. Da es sich um eine axonale Neuropa-

thie mit nicht stark veränderter Nervenleitgeschwindigkeit handelt, wird diese Erkrankung als Typ-2-CMT klassifiziert. SPSMA und CMT2C werden autosomal-dominant übertragen und sind allelische Erkrankungen am *TRPV4*-Lokus [11]. Sie werden typischerweise durch heterozygote Missense-Mutationen von hochkonservierten Aminosäuren (Argininen) im zentralen Anteil des Proteins verursacht, der 6 Ankyrinrepeats enthält. Die Funktion der Ankyrinrepeats ist nicht geklärt, jedoch sind sie möglicherweise an Interaktionen mit regulatorischen Proteinen und an der Homotetramerisierung von TRPV4 beteiligt. Die gefundenen Mutationen üben einen Gain-of-function-Effekt auf die Kanalfunktion aus. Die mit TRPV4 assoziierten Erkrankungen des PNS sind dabei durch variable klinische Expressivität und unvollständige Penetranz gekennzeichnet. Zusammengenommen belegen diese Ergebnisse eine wichtige Rolle des TRPV4-Kanals nicht nur im Knochenmetabolismus, sondern auch im peripheren Nervensystem.

### Fazit für die Praxis

- Hochpenetrante heterozygote Missense-Mutationen in *SCN9A* mit „gain of function“ verursachen 2 seltene monogene Erkrankungen mit starken attackenartig auftretenden Schmerzen: die erbliche Erythromelalgie und die Erkrankung mit extremen paroxysmalen Schmerzen.
- Biallelische *SCN9A*-Funktionsverlustmutationen liegen der extrem seltenen autosomal-rezessiv vererbten Schmerzensensitivität zugrunde.
- Zusammen mit der möglichen schmerzmodulierenden Rolle eines häufigeren *SCN9A*-Polymorphismus unterstreichen diese Daten die zentrale Rolle des spannungsabhängigen Natriumkanals  $\text{Na}_v1.7$  im nozizeptiven System des Menschen.
- Die Tatsache, dass Menschen mit komplettem  $\text{Na}_v1.7$ -Funktionsverlust außer der Schmerzensensitivität und einer Anosmie keine weiteren Symptome und Beschwerden haben, machen  $\text{Na}_v1.7$  zu einem attraktiven Ziel für zukünftige Analgetika.

— **Weitere Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems sind die skapuloperoneale spinale Muskelatrophie und die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, Typ 2C. Beide autosomal-dominant vererbten Erkrankungen werden durch Mutationen des TRPV4-Gens verursacht, das für einen kalziumpermeablen nichtselektiven Kationenkanal kodiert.**

12. Nassar MA, Stirling LC, Forlani G et al (2004) Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:12706–12711
13. Reimann F, Cox JJ, Belfer I et al (2010) Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:5148–5153
14. Yang Y, Wang Y, Li S et al (2004) Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet* 41:171–174
15. Cook-Norris RH, Tollefson MM, Cruz-Inigo AE et al (2012) Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period. *J Am Acad Dermatol* 66:416–423

---

## Korrespondenzadresse

---

### Prof. Dr. C. Kubisch

Institut für Humangenetik, Universität Ulm  
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm  
christian.kubisch@uni-ulm.de

---

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. Borck und C. Kubisch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al (2006) An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894–898
2. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG (2013) The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 14:49–62
3. Estacion M, Harty TP, Choi JS et al (2009) A sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Ann Neurol* 66:862–866
4. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA et al (2006) SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 52:767–774
5. Fischer TZ, Waxman SG (2010) Familial pain syndromes from mutations of the NaV1.7 sodium channel. *Ann N Y Acad Sci* 1184:196–207
6. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML et al (2007) Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71:311–319
7. Goldberg YP, Pimstone SN, Namdari R et al (2012) Human Mendelian pain disorders: a key to discovery and validation of novel analgesics. *Clin Genet* 82:367–373
8. Indo Y (2012) Nerve growth factor and the physiology of pain: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Genet* 82:341–350
9. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ et al (2010) A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 66:671–680
10. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC et al (2013) A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet* 45:1399–1404
11. McEntagart M (2012) TRPV4 axonal neuropathy spectrum disorder. *J Clin Neurosci* 19:927–933