

# Erkrankungen der Schmerzsystems Ionen-Kanäle und neuropathischer Schmerz

Claudia Sommer, Würzburg



Prof. Dr. Claudia Sommer

**Monogenetische Erkrankungen bedingt durch Mutationen in Ionenkanälen sind als Modellerkrankungen in der Neurologie gut bekannt, von bestimmten Formen der Epilepsie, Ataxien, Myotonien bis in zu familiärer Migräne. In den letzten Jahren ist auch die Rolle von Ionenkanälen bei neuropathischen Schmerzen vermehrt beachtet worden. Im humanen Genom sind zehn Gene bekannt, die für verschiedene spannungsabhängige Natriumkanäle kodieren (SCN1A-SCN11A). Die Proteine wurden in der vereinheitlichten Nomenklatur  $Na_v$  (= spannungsabhängiger Natriumkanal) 1.1 bis 1.9 genannt.**

Im Nervensystem unterscheidet man zwischen Natriumkanälen, die durch Tetrodotoxin (ein Gift des Pufferfisches) blockierbar sind (TTX-sensitive Kanäle) und solchen, die durch TTX nicht blockierbar sind (TTX-insensitive Kanäle). Verschiedene Schmerzkrankheiten mit Mutationen im TTX-sensitiven Natriumkanal  $Na_v$  1.7 wurden in den letzten Jahren beschrieben und galten bis vor kurzem als absolute Seltenheit (Tab. 1). Eine Mutation, die zu Funktionsverlust des Kanals führt, hat ein komplettes Fehlen der Schmerzempfindung zur Folge. Das führt zur kongenitalen Schmerzunempfindlichkeit (congenital insensitivity to pain, CIP; OMIM 243000, Cox et al. 2006), einer Erkrankung bei der es ohne spezielle und engmaschige Verhaltenstherapie zu schweren Mutilationen kommt. Das Gegenteil hierzu sind die Erkrankungen mit Mutationen, die zu einem Funktionsgewinn (gain-of-function) im Natriumkanal  $Na_v$  1.7 führen. Hierzu gehören die familiäre Erythromelalgie (OMIM 133020; Yang et al. 2004) und die paroxysmale extreme Schmerzkrankheit (paroxysmal extreme pain disease, PEPD, früher ‚familiärer rek-

taler Schmerz‘; OMIM 167400, Fertleman et al. 2006). Dies sind sehr seltene Erkrankungen. Die familiäre Erythromelalgie ist charakterisiert durch paroxysmale sehr starke Schmerzen der Akren mit Rotverfärbung, die durch Hitze und körperliche Aktivität provoziert werden können. Natriumkanalblocker helfen bei manchen Patienten, andere können sich nur durch Kühlung Linderung verschaffen. Bei PEPD erleiden die Patienten attackenartige Schmerzen im Rektum, im Augenbereich und in der oromandibulären Region. Die Schmerzen sind gefolgt von wandernden Hautrötungen. Während diese Schmerzkrankungen sehr selten sind, gibt es in dem für den Natriumkanal  $Na_v$  1.7 kodierenden Gen SCN9A auch Mutationen, die bei einem großen Teil der Bevölkerung vorkommen. So findet man die Mutation R1150W bei etwa 13 % der Normalbevölkerung (Estacion et al. 2009, Valdes et al. 2011). Die meisten der Betroffenen haben keine verstärkten Schmerzen. Allerdings erhöht die Mutation das Risiko, nach einer Bandscheibenoperation länger unter Schmerzen zu leiden. Einzelne von der Mutation betroffene Perso-

nen haben eine mildere Form der Erythromelalgie. So haben wir zwei Mitglieder einer Familie beobachtet, von denen mehrere an im mittleren Erwachsenenalter beginnenden belastungs- und temperaturabhängigen Brennschmerzen und Taubheitsgefühlen der Akren litten. Die neurologische Untersuchung war komplett unauffällig, auch spezielle Diagnostik mit der Suche nach einer Small Fiber Neuropathie (quantitativ sensorische Testung, QST, Zählung der intraepidermalen Nervenfaserdichte, IENFD) ergab Werte im unteren Normbereich. Aufgrund der typischen Anamnese mit belastungs- und hitzeabhängigen akralen Schmerzen wurde eine SCN9A-Diagnostik in die Wege geleitet und eine R1150W-Mutation entdeckt. Nach verschiedenen Therapieversuchen stellte sich das Natriumkanal-Antikonvulsivum als nebenwirkungsarme und bezüglich Schmerzreduktion zufriedenstellende Therapieoption dar.

In einer gut untersuchten niederländischen Gruppe von Patienten mit Small fiber Neuropathie konnte bei letztlich 28 % derer, die sowohl in der QST wie auch in der Hautbiopsie die Kriterien einer ‚idiopathischen‘ Small fiber Neuropathie erfüllten, eine SCN9A-Mutation gefunden werden (Faber et al. 2011). Das lässt darauf schließen, dass bei einem großen Teil der Patienten mit solchen Brenn-

schmerzen der Füße unklarer Genese solche Mutationen zugrunde liegen können. Die spannende Frage ist, warum Polymorphismen wie R1150W nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen zu einer Schmerzkrankheit führen. Die modifizierenden Faktoren aufzudecken, die hierfür verantwortlich sind, wird wertvolle Informationen zur Pathogenese von neuropathischen Schmerzen im Allgemeinen erbringen. Schon jetzt ist bekannt, dass die Aktivität von spannungsabhängigen Natriumkanälen durch eine Vielzahl von Faktoren moduliert werden kann wie den Nervenwachstumsfaktor NGF, Prostaglandin E2 und verschiedene proinflammatorische Zytokine (Qi et al. 2011).

## Verändertes Verständnis der Pharmakotherapie

Die Erkenntnisse der letzten Jahre zu den  $Na_v$ -1.7-Mutationen waren auch für das Verständnis der Pharmakotherapie von neuropathischen Schmerzen sehr wertvoll. Spezifische  $Na_v$ -1.7-Blocker sind entwickelt worden und werden als Medikamente gegen neuropathische Schmerzen getestet, z. B. in einer Phase-II-Studie bei Trigeminalneuralgie. Darüber hinaus hat die biophysikalische Charakterisierung der Gain-of-function-Mutationen Einsichten darüber ermöglicht, wie die verschiedenen Natriumkanalblocker die unterschiedlichen Zustandsformen der Kanäle (offen, geschlossen, inaktiviert) und die Übergänge dazwischen beeinflussen (Abb. 1). So bewegt z. B. Carbamazepin die Spannungsabhängigkeit der schnellen Inaktivierung der Natriumkanäle zu mehr hyperpolarisierten Potenzialen, blockiert persistierende Ströme und lässt physiologische Ströme weitgehend unbeeinflusst. Bei den meisten Patienten mit Erythromelalgie bestehen negative Verschiebungen der Spannungsabhängigkeit der Aktivierung, was durch Carbamazepin nicht beeinflusst wird. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit PEPD eine

schnellere Erholung von der Inaktivierung und die Aktivität ihrer mutierten Kanäle wird nicht korrekt abgeschaltet; dies führt zu persistierenden Strömen. Diese werden durch Carbamazepin blockiert, und das Medikament ist bei diesen Patienten auch klinisch wirksam (Eijkelkamp et al. 2012).

## LITERATUR

- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894-8
- Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, Minett MS, Clegg R, Werdehausen R, Rugiero F, Wood JN. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012; 135: 2585-612
- Estacion M, Harty TP, Choi JS, Tyrrell L, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Ann Neurol* 2009; 66: 862-6
- Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamson B, Ostman J, Klugbauer N, Wood JN, Gardiner RM, Rees M. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006; 52: 767-74
- Qi FH, Zhou YL, Xu GY. Targeting voltage-gated sodium channels for treatment for chronic visceral pain. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2357-64
- Valdes AM, Arden NK, Vaughn FL, Doherty SA, Leaverton PE, Zhang W, Muir KR, Rampersaud E, Dennison EM, Edwards MH, Jameson KA, Javaid MK, Spector TD, Cooper C, Maciewicz RA, Doherty M. Role of the Nav1.7 R1150W amino acid change in susceptibility to symptomatic knee osteoarthritis and multiple regional pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 440-4
- Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, Fan J, Bu D, Liu B, Fan Z, Wu G, Jin J, Ding B, Zhu X, Shen Y. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelgia. *J Med Genet* 2004; 41: 171-4

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Claudia Sommer  
Universitätsklinikum Würzburg  
Neurologische Klinik  
Josef-Schneider-Straße 11  
97080 Würzburg  
sommer@uni-wuerzburg.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 18. 10. 2012  
08.30–10.00 Uhr  
Mozartsaal

**NEUROPATHISCHER SCHMERZ**  
**Neues aus dem Deutschen**  
**Forschungsverbund Neuro-**  
**pathischer Schmerz (DFNS)**

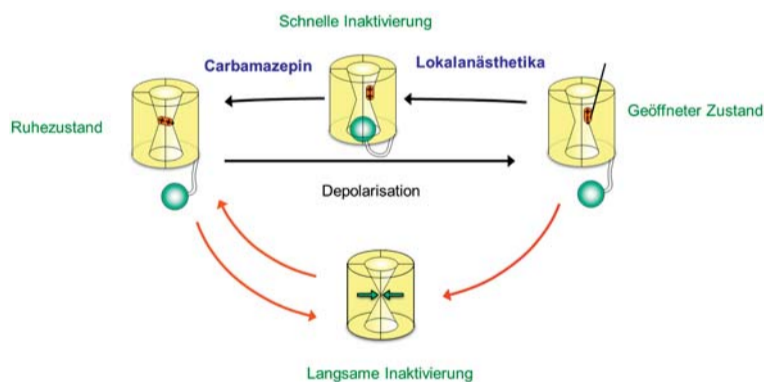


Abb. 1: Schematische Darstellung der verschiedenen Aktivierungsformen von spannungsabhängigen Natriumkanälen.

Tab. 1: Erkrankungen der Schmerzsystems mit  $Na_v$ -1.7-Mutationen.

Erkrankung	Erythromelalgie	PEPD	CIP
Kanalfunktion	verstärkt	verstärkt	fehlend
Vererbung	AD	AD	AR
Symptome	Schmerzhafte Hände und Füße	Rektale, okuläre und oromandibuläre Schmerzen	Keine Schmerzempfindung, Mutilationen

## CHRONISCHE RÜCKEN-BEINSCHMERZEN

Die Prozedur-bezogenen Risiken und Komplikationen sind in den zertifi-

zierten Behandlungszentren gering. Im Rahmen der Schmerztherapie sollten invasive Verfahren ein integrierter Baustein in der klinisch-praktischen Therapie und dem multimodalen Behandlungsalgorithmus von Patienten mit chronischen Rücken- und Beinschmerzen sein.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Dirk Rasche  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Neurochirurgie  
Ratzeburger Allee 160, Haus 1  
23538 Lübeck  
Dirk.Rasche@uksh.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 19.10.2012  
15.00–16.30 Uhr  
Franz-Xaver Richter

**INVASIVE VERFAHREN**  
**Stellenwert der invasiven**  
**Verfahren bei chronischen**  
**Rücken-Beinschmerzen –**  
**Update 2012!**

## MEDNEWS

## Mehrfache Verbindungen stärken Synapsenbildung

Mehrere synaptische Kontakte zwischen Nervenzellen begünstigen, dass ein zusätzlicher Kontakt gebildet wird. Das berichten Neurowissenschaftler vom Bernstein Center Freiburg und vom Forschungszentrum Jülich in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift PLoS Computational Biology. Wie die Wissenschaftler aus Freiburg und Jülich berichten, lassen sich durch dieses mathematische Modell die Häufigkeiten von synap-

tischen Kontakten erklären, die in Experimenten beobachtet wurden. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass sie einen lange gesuchten Mechanismus der Synapsenbildung entdeckt haben.

Originalveröffentlichung: Deger M, Helias M, Rotter S, Diesmann M (2012) Spike-Timing Dependence of Structural Plasticity Explains Cooperative Synapse Formation in the Neocortex. *PLoS Comput Biol* 8:e1002689. doi:10.1371/journal.pcbi.1002689

Quelle: idw 2012