

Behandlung der Erythromelalgie mit aktivem Weinkühler und Amitriptylin-Ketamin-Gel

Fallbericht mit aktueller Literaturübersicht

P. Klein-Weigel, K. Olges, S. Wolbergs, Ch. Köning, R. Brackertz, I. Flessenkaemper
Gefäßzentrum Berlin-Mitte, Zentralapotheke, DRK-Kliniken Berlin

Schlüsselwörter

Erythromelalgie, Erythrothermalgie, Mikrozirkulation, Neuropathie, Ionenkanalerkrankung, Amitriptylin, Ketamin

Zusammenfassung

Die Erythromelalgie ist ein seltenes klinisches Syndrom, das durch eine hyperämiebedingte akrale Rotverfärbung und stärkste brennende Schmerzen in den betroffenen Körperabschnitten charakterisiert ist.

Wir berichten über eine 57-jährige Patientin mit primärer Erythromelalgie der Füße, die nach multiplen frustranen Therapieversuchen eine Selbstbehandlung mit aktiven Weinkühlern entwickelte. Die quälenden nächtlichen Schmerzempfindungen konnten durch das Überstülpen der zuvor im Gefrierfach eingelagerten Weinkühler gelindert werden, ohne dass es zu Mazerationen oder Erfrierungen der Haut kam. Die zusätzliche Behandlung mit Amitriptylin-Ketamin-Gel führte schließlich zu einem für die Patientin befriedigenden Behandlungsergebnis.

Die primäre Erythromelalgie wurde bisher überwiegend für eine primäre Mikrozirkulationsstörung gehalten. Neue Forschungsergebnisse konnten aber sowohl bei den seltenen autosomal-dominanten familiären als auch bei sporadischen Erkrankungsfällen Mutationen vornehmlich in der SCN9A-Untereinheit des spannungsabhängigen Na⁺-Kanalkomplexes identifizieren, die zu Reizschwelenemiedrigungen und Hochfrequenzaktivierungsmustern in sensorischen und sympathischen Neuronen und Nozizeptoren führen. Die Erythromelalgie ist somit als hereditäres neurogenes Schmerzsyndrom zu klassifizieren. Eine Vielzahl zumeist empirischer Behandlungsansätze mit zweifelhaftem Erfolg fördert Selbstbehandlungsversuche. Das verwendete Amitriptylin-Ketamin-Gel besitzt vielfältige antiexzitatorische Effekte. Die Charakterisierung der Erythromelalgie als Ionenkanalerkrankung und das bessere Verständnis ihrer molekularen Basis lässt hoffen, dass künftig effektivere und selektivere Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden.

Keywords

Erythromelalgie, erythrothermalgia, microcirculation, neuropathy, channelopathy, amitriptyline, ketamine

Summary

Erythromelalgie is a rare clinical syndrome, characterized by erythrodermia and burning heat sensations in the affected extremities. We report about a fifty-seven year old woman with primary erythromelalgie of the feet, who treated herself with active wine-cooler. She soothed the devastating pain sensations by slipping the cold wine-coolers over her toes and feet. Additional treatment with amitriptyline-ketamine-gel led to a satisfactory treatment result.

Primary erythromelalgie was considered to be caused by a primary microcirculation dysfunction, yet recent work identified mutations in the SCN9A-subunit of the voltage gain sodium channels, lowering thresholds for single action potentials and high frequency firing in sensory and sympathetic neurons and nociceptors. Therefore, erythromelalgie is a hereditary neurogen pain syndrome. The multitude of doubtful empirically based therapies promotes self-treatment of the patients. The amitriptylin-ketamine-gel depicts antiexcitatory effects. The classification of erythromelalgie as a channelopathy and the better understanding of its molecular basis give hope that more effective and more selective treatment will become available in the future.

Mots clés

Érythromélalgie, érythrothermalgie, microcirculation, neuropathie, guillements nécessaires, amitriptyline, kétamine

Résumé

L'érythromélalgie est un syndrome clinique rare caractérisé par des rougeurs intenses des extrémités dues à une hyperémie ainsi que de très fortes sensations de brûlure dans les parties affectées du corps. Nous rapportons le cas d'une patiente de 57 ans atteinte d'érythromélalgie primaire des pieds, qui après de nombreux et vains essais thérapeutiques, a mis au point son propre traitement en utilisant des rafraîchisseurs à vin thermoactifs. Elle est parvenue à atténuer les insupportables douleurs nocturnes tout en évitant macérations et gelures en enfilant ces manchons placés au préalable au congélateur. Un traitement additionnel avec un gel à base de kétamine et d'amitriptyline a finalement donné des résultats satisfaisants pour la patiente.

L'érythromélalgie primaire était jusqu'à présent principalement considérée comme un dysfonctionnement primaire de la microcirculation. De récentes recherches ont cependant permis d'identifier, tant pour les pathologies rares familiales autosomiques dominantes que pour les affections sporadiques, des mutations se situant principalement dans la sous-unité SCN9A attachée au complexe du canal sodique voltage-dépendant. Ces mutations engendrent des diminutions du seuil d'excitabilité et des modèles d'activation haute-fréquence dans les neurones et les nocicepteurs sensoriels et sympathiques. Il convient donc de classer l'érythromélalgie comme un syndrome de douleur neurogène héréditaire. Il existe une multitude de thérapies, le plus souvent empiriques, dont les résultats peu probants conduisent les patients à élaborer eux mêmes leur propre traitement. Le gel à base de kétamine et d'amitriptyline possède de nombreux effets anti-excitatoires. La caractérisation de l'érythromélalgie en tant que guillements nécessaires, ainsi que la meilleure compréhension de sa base moléculaire permettent d'espérer la mise au point, dans l'avenir, de traitements plus efficaces et plus sélectifs.

Treatment of erythromelalgie with active wine-cooler and amitriptyline-ketamine-gel

A case report and literature review

Traitement de l'érythromélalgie par rafraîchisseur à vin thermoactif et gel d'amitriptyline et kétamine

Étude de cas avec bibliographie actualisée

Phlebologie 2007; 36: 151–155

Die Erythromelalgie ist eine seltene Erkrankung, die durch Rötung und brennende, manchmal bis ins Un-erträgliche gehende Schmerzen in den Extremitäten charakterisiert ist (8, 28, 35). Die ebenfalls gebräuchliche Bezeichnung Erythromelalgie stellt die Überwärmung der betroffenen Extremitätenabschnitte mit in den Vordergrund (35), wird jedoch zuweilen auch exklusiv zur Bezeichnung der thrombozythämisch bedingten, sekundären Form benutzt (14, 27).

Die Erstbeschreibung der Erythromelalgie erfolgte 1878 durch den Neurologen Mitchell, der zudem bereits assoziierte Erkrankungen erkannte und benannte (28). Von diesen sekundären Formen, vornehmlich myeloproliferative Erkrankungen und Kollagenosen (14, 35), wird die sporadisch oder familiär mit autosomal-dominantem Erbgang in Erscheinung tretende primäre Erythromelalgie unterschieden (Online Mendelian Inheritance in Man 603415). Die Erkrankung führt nicht nur zu erheblichen Einschränkungen der Le-

bensqualität und sekundärer Morbidität, verglichen mit einer alters- und geschlechts-gleichen Population wurde bei ihr auch eine Exzessmortalität, u. a. auch durch eine hohe Selbstmordrate, festgestellt (8).

Wir berichten über eine 57-jährige Patientin mit schwerer primärer Erythromelalgie der Füße, die nach multiplen frustranen Therapieversuchen eine Selbstbehandlung mit aktiven Weinkühlern entwickelte und deren Beschwerden durch die zusätzliche Anwendung von Amitriptylin-Ketamin-Gel auf ein erträgliches Maß reduziert werden konnten. Wir fassen darüber hinaus die aktuelle Literatur zusammen und fokussieren dabei speziell auf neue Erkenntnisse zur Krankheitsursache.

Fallbericht

Die 57-jährige, stark adipöse und hypertone Frau (185 cm, 230 kg, RR unter Behandlung

mit AT-Blocker 135/80 mmHg) stellte sich erstmals 2004 in unserem Gefäßzentrum mit paroxysmal auftretenden brennenden Schmerzempfindungen verbunden mit einer Überwärmung und Rötung der Zehen und Füße vor. Die Symptomatik bestand seit Jahren und wies zu diesem Zeitpunkt eine zirkadiane Rhythmik mit Maximum in den Abend- und Nachtstunden und einem Minimum in den Morgenstunden auf, die zu einer Fragmentation der Nachtruhe mit entsprechenden Sekundäreffekten führte. Eine definitive Diagnosestellung war bisher nicht erfolgt. Nachdem die Patientin die Erfahrung gemacht hatte, dass ihr Kühlung Linderung verschaffte, verbrachte sie die Nächte überwiegend im Sessel sitzend und badete dabei ihre Füße in Eiswasser. Als Folge dieser Selbstbehandlung traten neben Fuß- und Unterschenkelödemen wiederholt Blasenbildungen, Mazerationen und Ulzerationen auf.

Eine Freundin gab ihr schließlich den Tipp, statt Eiswasser aktive Weinkühler aus Plastikmaterial (erhältlich in Jacques Weindepot) über die Füße zu stülpen und diese zuvor auf Kühlschranktemperatur abzukühlen (Abb. 1). Durch diese „trockene“ Kälteanwendungen konnten in der Folgezeit weitere Hautläsionen verhindert werden.

Die Untersuchungen bei uns ergaben keine Hinweise für das Vorliegen einer hämatologischen, immunologischen oder neoplastischen Erkrankung. Ein Behandlungsversuch mit Propranolol und Gabapentin blieb wirkungslos. Prostanoidinfusionen lehnte die Patientin ab.

Von hausärztlicher Seite wurde schließlich eine Opioidtherapie verordnet. Dennoch wurden von der Patientin auf der visuellen Analogskala mit der Graduierung 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal denkbare Beschwerden) im Tagesverlauf Werte zwischen 7 und 10 angegeben.

Neuer Behandlungsversuch

Nach eingehender Aufklärung erklärte die Patientin schriftlich ihr Einverständnis mit einem erneuten Behandlungsversuch mit einem neuartigen Wirkprinzip, der aus Sicherheitsgründen stationär eingeleitet wurde.



Abb. 1
Selbstbehandlung der Erythromelalgie mit dem aktiven Weinkühler: Typisch ist die hyperämiebedingte Rötung der Zehen des rechten Fußes bei Erythromelalgie.

Die Patientin erhielt unter Beibehaltung ihrer bisherigen Medikation dreimal täglich Einreibungen der Füße und distalen Unterschenkel mit einem in unserer Apotheke speziell für sie hergestellten Gel (1% Amitriptylin und 0,5% Ketamin). Weil das pluronische Lecithin-Organogel in der Bundesrepublik Deutschland nicht erhältlich war, wurde in Abwandlung der Originalrezeptur als Trägersubstanz ein hydrophobes Basis-Gel nach DAC (Polyethylen 5,0 g, dickflüssiges Paraffin ad 100,0 g) verwendet (33).

Bereits am zweiten Behandlungstag berichtete die Patientin über eine Abnahme der Beschwerden auf VAS-Werte zwischen 3 und 5. Diese Besserung ist auch unter den häuslichen Bedingungen bei fortgesetzter Anwendung des Amitriptylin-Ketamin-Gel stabil. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Behandlung traten bisher nicht auf.

Diskussion

Die Ursache der Erythromelalgie blieb lange Zeit unklar. Der Erstbeschreiber Mitchell sah in der Erkrankung, dem damaligen Zeitgeist verhaftet, die Folge einer vasomotorischen Neurose (28).

Obwohl bereits in den 1980er Jahren Hypothesen zu einer primär neuropathischen Genese der Erkrankung formuliert worden waren (36, 37, 39), wurde aber bis vor kurzem überwiegend die Annahme einer primären mikrovaskulären Störung favorisiert.

Gestützt auf die Arbeiten von Kvernebo et al. und Mørk et al. ging man davon aus, dass in den betroffenen Hautarealen eine Maldistribution von Blut in nutritiven Kapillaren bei gleichzeitig erhöhtem thermoregulativem Blutfluss durch AV-Shunts auftritt und zu einer Gewebhypoxie mit sekundärem Ischämieschmerz führt (21, 29). Davis et al. ergänzten diese Hypothese durch das Postulat eines zusätzlichen gesteigerten dermalen Zellmetabolismus, der die Auswirkungen der mikrovaskulären Maldistribution negativ verstärkt (7).

Als Ursache dieses Circulus vitiosus wurden endotheliale und rheologische Funktionsstörungen und Prostaglandinstoffwechseldefekte aufgeführt (7, 13, 17, 24, 25, 31, 40). Gestützt wurde die vaskulä-

re Hypothese durch positive Therapiestudien. So wurden in den einzigen doppelt verblindeten randomisierten Studien zur Behandlung der Erythromelalgie signifikant positive Effekte durch die Gabe von Prostanoiden (Iloprost und Misoprostol, einem oral einnehmbaren PGE1-Analogen) erzielt. Dies wurde mit der Fähigkeit der eingesetzten Substanzen erklärt, die Hautperfusion wieder in Richtung der nutritiven Kapillaren umzuverteilen (18, 30).

Genetik

Erst die Möglichkeit genetischer und molekulargenetischer Untersuchungen betroffener Familien und einzelner sporadischer Fälle offenbarte, dass die primäre Erythromelalgie auf molekularen neuronalen Veränderungen beruht und in die Gruppe der hereditären spannungsabhängigen Ionenkanalerkrankungen einzuordnen ist. Dazu zählen auch Herzrhythmusstörungen, Epilepsien und muskuläre Erkrankungen (2, 15, 20, 22, 23, 41).

Mit Linkage-Analysen wurde zunächst 2001 ein möglicher Genloкус für die Erythromelalgie auf dem Chromosomenabschnitt 2q31–32 eingegrenzt (12). Die genaue Betrachtung dieser Chromosomenregion ergab, dass hier die Kodierung von fünf Natriumkanälen (SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN7A und SCN9A) lokalisiert ist (42). Diese spannungsabhängigen Natriumkanäle sind wesentlich an der Auslösung rascher Membrandepolarisationen in der steilen Anstiegsphase des Aktionspotenzials aller Erregungszellen beteiligt und wurden phylogenetisch hoch konserviert (34, 38). Jeder spannungsabhängige Natriumkanalkomplex besteht aus einer α -Untereinheit, die die spannungssensitive und ionenselektive Kanalpore bildet, und einer wesentlich kleineren β -Untereinheit, die die Spannungsabhängigkeit und die Kinetik der α -Untereinheit moduliert. Im Gegensatz zu anderen Vertretern dieser Ionenkanalfamilie wird SCN9A, das die α -Untereinheit des humanen Nav1.7-Natriumkanals kodiert, vornehmlich in Hinterstrangganglien und sympathischen Ganglien exprimiert, die wesentlich an der Nozizeption beteiligt sind (9, 19, 38).

Yang et al. identifizierten als erste in einer chinesischen Familie und einem sporadischen Erkrankungsfall mit primärer Erythromelalgie zwei differente Punktmutationen im SCN9A-Gen, das für den humanen Nav1.7-Kanal kodiert. Sie schlossen aus der Art und der kritischen Lokalisation der Mutationen im Nav1.7-Polypeptid auf abnorme Erregungsmuster der betroffenen Neurone (42). Mehrere Arbeitsgruppen konnten inzwischen bestätigen, dass vornehmlich Mutationen im SCN9A-Gen für die familiär und sporadisch auftretende primäre Erythromelalgie verantwortlich sind (11, 16, 26). Allerdings wurden analog zu anderen Ionenkanalerkrankungen auch Hinweise für eine genetische Heterogenität gefunden (1, 11, 16).

Die funktionellen Auswirkungen einiger SCN9A-Mutationen, die bei familiären und sporadischen Fällen mit Erythrodermie identifiziert wurden, wurden zwischenzeitlich in aufwändigen Voltage-clamp-Analysen nach entsprechender Zelltransfektion im Vergleich zum Nav1.7-Wildtyp untersucht (3, 9, 16). Die mutanten humanen Nav1.7-Kanäle führten hierbei entweder zu Erniedrigungen der Auslöseschwellen für Einzelpotenziale oder zu Hochfrequenzantworten auf überschwellige Reize. Die funktionell zu Hyperexzitationen führenden elektrophysiologischen Veränderungen in den mutierten humanen Nav1.7-Kanälen bei primärer Erythromelalgie stellen dabei den ersten Nachweis einer veränderten Natriumionenkanalfunktion bei einem hereditären Schmerzsyndrom dar und besitzen daher große Bedeutung für die Erforschung anderer Erkrankungen dieser Gruppe (3, 41).

Experimente mit Nav1.7-Knockout-Mäusen, bei denen erhöhte mechanische und thermische Schmerzschwellen und verminderte inflammatorische Schmerzantworten beschrieben wurden, unterstreichen eindrucksvoll die kritische Rolle des Nav1.7-Kanals bei der Schmerzübertragung (32). Histopathologische Studien beschrieben eine unspezifische verminderte Dichte kleiner Nervenfasern (4).

Auch die neurogene Hypothese der Erythromelalgie erfährt Unterstützung aus Therapieberichten. Empirisch wurden in der Vergangenheit positive Wirkungen des Ein-

satzes von Na⁺-Kanalblockern wie Lidocain oder Mexilitin und von Substanzen mit zusätzlichem natriumkanalblockierendem Effekt wie Amitriptylin berichtet (6). Die Identifikation von Nav1.7 als wesentlichem krankheitsassoziiertem spannungsabhängigem Natriumionenkanal und seine molekulare Sequenzierung eröffnet neue, spezifische Therapieoptionen (41).

Vaskulopathie, Neuropathie oder beides?

Diese Frage bleibt so lange aktuell, bis ein schlüssiger pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der genetisch bedingten neurogenen Primärläsion, den vaskulären Symptomen und der inter- und intraindividuellen Variabilität der klinischen Erscheinungen identifiziert ist (7). In diesem Sinne besitzt die weitere Erforschung der Erythromelalgie vielleicht sogar die Fähigkeit, unser Verständnis der neurogenen Kontrolle und Regulation des Gefäßtonus und der Mikrozirkulation entscheidend zu erweitern.

Das von uns verwendete Gel mit 1% Amitriptylin und 0,5% Ketamin ist kommerziell nicht erhältlich und wurde erstmals von Sandroni und Davis in einer kleinen Fallserie zur Behandlung der Erythromelalgie beschrieben (33).

Amitriptylin besitzt neben der bekannten Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin natriumkanalinhibitorische Wirkungen, während Ketamin einen N-Methyl-D-Aspartase-Rezeptorantagonisten darstellt, der das so genannte Wind-up-Phänomen der chronischen Schmerzkaskade inhibieren soll (33).

Bereits nach dem ersten Anwendungstag nahmen die krankheitsimmanenten Schmerzen und Dysästhesien in der VAS von Werten zwischen 7 und 10 auf VAS-Werte von 3 bis 5 ab. Bis heute blieben sie auf diesem Niveau bei fortgesetzter regelmäßiger Anwendung des Amitriptylin-Ketamin-Gels stabil.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Behandlung mit dem Amitriptylin-Ketamin-Gel wurden bisher nicht beobachtet. Sandroni und Davis fanden bei den von ihnen untersuchten Fällen keine relevanten Wirkstoffkonzentrationen im Blut und

schlossen hieraus auf ein sicheres Behandlungsprinzip, das zudem leicht mit anderen Behandlungsansätzen kombinierbar ist (33).

Schlussfolgerung

Die beschriebenen kurzzeitigen Behandlungsergebnisse bei Verwendung von Amitriptylin-Ketamin-Gel sind ermutigend. Zur wissenschaftlichen Beurteilung des Stellenwertes dieser Behandlung sind jedoch placebokontrollierte Therapiestudien mit längerer Beobachtungsphase erforderlich.

Danksagung

Wir danken der Firma Bayer HealthCare AG, Leverkusen, für die kostenlose Belieferung mit Amitriptylin-HCL zur Herstellung des Amitriptylin-Ketamin-Gels. Herrn Hamouz danken wir für sein herausragendes Engagement.

Literatur

- Burns TM, Te Morsche RH, Jansen JB et al. Genetic heterogeneity and exclusion of a modifying locus at 2q in a family with autosomal dominant primary erythromelalgia. *Br J Dermatol* 2005; 153: 174–177.
- Cannon SC. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 533–543.
- Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav 1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci* 2004; 24: 8232–8236.
- Davis MD, Weenig RH, Genebriera J et al. Histopathologic findings in primary erythromelalgia are nonspecific: special studies show a decrease in small nerve fiber density. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 519–522.
- Davis MD, Wilkins F, Rooke TW. Between episodes of erythromelalgia: a spectrum of colors. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1085–1086.
- Davis MD, Rooke T. Erythromelalgia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 153–165.
- Davis MD, Sandroni P, Rooke TW et al. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1337–1343.
- Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3rd et al. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 330–336.
- Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR. Gain-of-function mutation in Nav 1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 2005; 128: 1847–1854.
- Djouhri L, Newton R, Levinson SR et al. Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav 1.7 (PN1) Na⁺ channel alpha subunit protein. *J Physiol* 2003; 546: 565–576.
- Drenth JP, te Morsche RH, Guillet G et al. SCN9A mutations define primary erythromelalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1333–1338.
- Drenth JP, Finley WH, Breedveld GJ et al. The primary erythromelalgia-susceptibility gene is located on chromosome 2q31–32. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1277–1282.
- Drenth JP, Vuzevski V, van Joost T et al. Cutaneous pathology in primary erythromelalgia. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 30–34.
- Drenth JP, Michiels JJ. Erythromelalgia and erythromelalgia: diagnostic differentiation. *Int J Dermatol* 1994; 33: 393–397.
- Felix R. Channelopathies: Ion channel defects linked to heritable clinical disorders. *J Med Genet* 2000; 37: 729–740.
- Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD et al. Sporadic onset of erythromelalgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. *Ann Neurol* 2006; 59: 553–558.
- Jørgensen HP, Sondergaard J. Pathogenesis of erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1978; 114: 112–114.
- Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K. Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 442–444.
- Klugbauer N, Lacinova L, Flockerzi V et al. Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* 1995; 14: 1084–1090.
- Kullmann DM, Hanna MG. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. *Lancet Neurol* 2002; 1: 157–166.
- Kvernebo K, Seem E. Erythromelalgia – pathophysiological and therapeutic aspects. A preliminary report. *J Oslo City Hosp* 1987; 37: 9–12.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999; 79: 1317–1372.
- Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K et al. Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2737–2752.
- Littleford RC, Khan F, Belch JJ. Impaired skin vasomotor reflexes in patients with erythromelalgia. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 507–512.
- Littleford RC, Khan F, Belch JJ. Skin perfusion in patients with erythromelalgia. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 588–593.
- Michiels JJ, te Morsche RH, Jansen JB et al. Autosomal dominant erythromelalgia associated with a novel mutation in the voltage-gated sodium channel alpha subunit Nav1.7. *Arch Neurol* 2005; 62: 1587–1590.
- Michiels JJ, Drenth JP. Erythromelalgia and erythromelalgia: lumpers and splitters. *Int J Dermatol* 1994; 33: 412–413.

28. Mitchell SW. On a rare vaso-motor neurosis of the extremities, and on the maladies with which it may be confounded. *Am J Med Sci* 1878; 76.
29. Mørk C, Asker CL, Salerud EG et al. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 643–646.
30. Mørk C, Salerud EG, Asker CL et al. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelalgia—a double-blind, crossover, placebo-compared study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 587–593.
31. Mørk C, Kvernebo K, Asker CL, Salerud EG. Reduced skin capillary density during attacks of erythromelalgia implies arteriovenous shunting as pathogenetic mechanism. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 949–953.
32. Nassar MA, Stirling LC, Forlani G et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 12706–12711.
33. Sandroni P, Davis MD. Combination gel of 1% amitriptyline and 0.5% ketamine to treat refractory erythromelalgia pain: a new treatment option? *Arch Dermatol* 2006; 142: 283–286.
34. Sangameswaran L, Fish LM, Koch BD et al. A novel tetrodotoxin-sensitive, voltage-gated sodium channel expressed in rat and human dorsal root ganglia. *J Biol Chem* 1997; 272: 14805–14809.
35. Smith LA, Allen EV. Erythromelalgia (erythromelalgia) of the extremities: a syndrome characterized by redness, heat, and pain. *Am Heart J* 1938; 16: 175–188.
36. Staub DB, Munger BL, Uno H et al. Erythromelalgia as a form of neuropathy. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1654–1655.
37. Sugiyama Y, Hokusui S, Takahashi A et al. Primary erythromelalgia: the role of skin sympathetic nerve activity. *Jpn J Med* 1991; 30: 564–567.
38. Toledo-Aral JJ, Moss BL, He ZJ et al. Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1527–1532.
39. Uno H, Parker F. Autonomic innervation of the skin in primary erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1983; 119: 65–71.
40. Van Genderen PJ, Lucas IS, van Strik R et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemost* 1996; 76: 333–338.
41. Waxman SG, Dib-Hajj SD. Erythromelalgia: a hereditary pain syndrome enters the molecular era. *Ann Neurol* 2005; 57: 785–788.
42. Yang Y, Wang Y, Li S et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J Med Genet* 2004; 41: 171–174.

Korrespondenzadresse:

Dr.med. Peter Klein-Weigel
 Gefäßzentrum Berlin-Mitte
 Klinik für Angiologie, DRK-Kliniken Berlin
 Drontheimer Str. 38–40, 13359 Berlin
 E-Mail: p.klein-weigel@drk-kliniken-berlin.de