

Schmerzassoziierte Erkrankungen (HEREDITÄRE SENSORISCH-AUTONOME NEUROPATHIEN UND NATRIUMKANALERKRANKUNGEN)

Ein Verlust von Sensibilität und Schmerzempfinden kann durch einen Entwicklungsdefekt, die Degeneration schmerzleitender Fasern oder eine veränderte neuronale Erregbarkeit verursacht werden. Eine sensorische Neurodegeneration findet sich insbesondere in der Gruppe der hereditären sensorisch-autonomen Neuropathien (HSAN). Wesentliches Merkmal der HSAN ist die Neigung der Patienten zu schweren Verletzungen aufgrund der fehlenden Schutzfunktion von Schmerz. Klinisch ähnlich äußert sich die angeborene Schmerzunempfindlichkeit. Sie wird primär durch eine veränderte Erregbarkeit schmerzleitender Fasern aufgrund von Mutationen in spannungsgesteuerten Natriumkanälen verursacht. Im Gegensatz zu HSAN besteht häufig keine Neurodegeneration. Mutationen der entsprechenden Natriumkanäle können jedoch auch zum gegenteiligen klinischen Bild mit starken, zum Teil episodischen Schmerzen führen. Kommt es zum Absterben kleiner sensibler Nervenfasern spricht man häufig von einer „Small-Fiber-Neuropathie“.

Die Funktion der ursächlichen Genprodukte ist teils sehr unterschiedlich, sie spielen u.a. eine Rolle bei der Strukturgebung intrazellulärer Organellen, dem Sphingolipidmetabolismus und der Neurotrophinsignaltransduktion. Auch epigenetische Regulationsmechanismen scheinen eine zentrale Rolle bei der HSAN einzunehmen. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle sind entscheidend für die elektrische Erregbarkeit von Schmerzfasern und drei von den neun in Säugern bekannten spannungsgesteuerten Natriumkanälen (Nav) spielen eine Rolle bei monogenetischen Schmerzsyndromen. Sie sind zudem vielversprechende Angriffspunkte für eine Schmerztherapie.

Wir konnten in unserer Arbeitsgruppe eine Reihe neuer Gene identifizieren, die zu den o.g. Erkrankungen führen. Hierbei kommen aktuell insbesondere die Techniken der Hochdurchsatzsequenzierung (Next-Generation-Sequencing) zum Einsatz. Mit Hilfe von Modellsystemen versuchen wir, die Funktion der entsprechenden Gene zu verstehen. Wir erhoffen uns hiervon Kenntnisse sowohl in Bezug auf das Langzeitüberleben von Nervenzellen und der Schmerzverarbeitung sowie auch Ideen für die Entwicklung von Therapieansätzen.

Die Projekte wurden zuletzt durch die Heisenberg-Proffessur „Molekulare Neurogenetik“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Einzelne Projekte erhalten aktuell eine Förderung im Einzelantragverfahren der DFG.

Klassifikation der Erkrankungen

Klassifikation der HSAN

Subtyp	Gen	Klassifikation	Erbgang	Krankheitssymptome	Klinische Merkmale / Besonderheiten	OMIM#
HSAN1	<i>SPTLC1</i>	Sphingolipid-Metabolismus	AD	Adoleszenz, Erwachsenenalter*	Schmerzverlust, initial oft mit lancierenden Schmerzen. Ulcerationen, Mutilationen. Motorische Beteiligung ist mild ausgeprägt, kann in einigen Fällen jedoch auch ausgeprägt sein.	162400
	<i>SPTLC2</i>	Sphingolipid-Metabolismus	AD	Erwachsenenalter*	Ähnlich der <i>SPTLC1</i> -assoziierte Erkrankung.	613640
	<i>ATL1</i>	Membrane-shaping Protein	AD	Erwachsenenalter	Schmerzlose Ulcerationen, Frakturen. Verläufe mit Beteiligung des oberen Motoneurons beschrieben. Allelisch zur Spastischen Paraplegie (SPG3A).	613708
	<i>ATL3</i>	Membrane-shaping Protein	AD	Erwachsenenalter	Schmerzlose Ulcerationen, Frakturen. Ein Verlauf mit zusätzlicher Spastik beschrieben. Sehr stark verzögerte Wundheilung. Starke Brüchigkeit der Knochen des Fußskeletts.	615632
	<i>RAB7A</i>	Axonaler Transport	AD	Erwachsenenalter	starke motorische Beteiligung	600882
	<i>DNMT1</i>	DNA-Methylierung	AD	Erwachsenenalter	Schmerzverlust, Ulcerationen. Sensorineuraler Hörverlust, fortschreitende Demenz, sensible Ataxie. Fälle mit Narkolepsie beschrieben.	614116
HSAN2	<i>WNK1 (HSN2)</i>	Kinase activity, Ion transport	AR	Kindheit	Starke Verstümmelungen der Akren. Amputationen sehr häufig notwendig.	201300
	<i>FAM134B</i>	Membrane-shaping Protein	AR	Kindheit	Progressiver Verlust von Schmerz-, Temperatur-, Berührungsempfinden. Mutilationen an Händen/Füßen, häufig Osteomyelitiden. Blaseninkontinenz kann auftreten. Fälle mit milder Spastik beschrieben.	613115
	<i>KIF1A</i>	Axonaler Transport	AR	Kindheit, Erwachsenenalter	Ulcerationen, Mutilationen, kaum autonome Beteiligung.	614213
	<i>SCN9A</i>	Na _v 1.7, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AR	Kindheit, Erwachsenenalter	Verlust von Temperatur-, Schmerzempfinden. Ulcerationen, Mutilationen. Hyposmia.	243000
HSAN3	<i>IKBKAP</i>	Transcription elongation factor complex	AR	Kongenital	Im Vordergrund stehende autonome Beteiligung. Alakrimie, gastrointestinale Funktionsstörungen, Erbrechen, kardiovaskuläre Instabilität, Blutdruckschwankungen, autonome Krisen. Skoliose.	223900
HSAN4	<i>NTRK1</i>	Neurotrophin-Signaltransduktion	AR	Kongenital	angeborene Schmerzunempfindlichkeit. Anhidrose, Selbstverstümmelungen (Zungenbiß, abbeißen von Fingerkuppen). Fieberepisoden (fehlende Schweißdrüseninnervation). Schmerzlose Frakturen. Teilweise Intelligenzminderung. Korneale Läsionen.	256800
HSAN5	<i>NGF</i>	Neurotrophin-Signaltransduktion	AR	Kongenital	ähnlich der HSAN4.	608654
HSAN6	<i>DST</i>	Zytoskelettorganisation	AR	Kongenital	Autonome Symptomatik. Alakrimie, Fütterungsschwierigkeiten, Kontrakturen, Hypomimie, schwere psychomotorische Retardierung.	614653

*Fälle mit sehr frühem Krankheitsbeginn sind beschrieben

Ionenkanal-assoziierte Schmerzempfindlichkeit

Bezeichnung	Gen	Protein, Funktion	Erbgang	Klinische Merkmale	OMIM#
Congenital Insensitivity to Pain (CIP)	SCN9A	Na _v 1.7, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AR, Funktionsverlustmutation	angeborenes komplett fehlendes Schmerzempfinden mit Folgeerscheinungen: Verletzungen (Lippe, Zunge, Extremitäten), schmerzlose Frakturen bei normaler geistiger Entwicklung. Autonomes Nervensystem scheinbar intakt. Anosmie. Fehlende Neurodegeneration, jedoch auch Fälle mit Verlust sensibler Fasern beschrieben (s. Tab. 2, HSN2D).	243000
Congenital Insensitivity to Pain (CIP)	SCN11A	Na _v 1.9, spannungsgesteuerter Natriumkanal	<i>de novo</i> , (AD), Funktionsgewinnmutation	<i>De novo</i> mutation (p.L811P). Angeborenes fehlendes Schmerzempfinden. Hyperhidrose, muskulare Hypotonie, gastrointestinale Mobilitätsstörungen (Diarrhoe/Konstipation).	615548

Monogene Schmerzsyndrome

Bezeichnung	Gen	Protein, Funktion	Erbgang	Klinische Merkmale	OMIM#
Primäre Erythromelalgie (PE), auch Erythermalgie	SCN9A	Na _v 1.7, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	Schmerzattacken mit brennendem Schmerz, Rötung, insbesondere der distalen Extremitäten, Wärme und Belastung können Auslöser darstellen.	133020
Paroxysmal Extreme Pain Disorder (PEPD)	SCN9A	Na _v 1.7, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	Episodische, vernichtende Schmerzen, insbesondere des Unterkörpers, okulär, mandibulär, rektal. Häufig begleitet von Flush-Symptomatik und anderen autonomen Begleiterscheinungen. Beginn meist neonatal oder im Kindesalter. Carbamazepin ist in einigen Fällen wirksam.	167400
Small Fiber Neuropathy (SFN)	SCN9A	Na _v 1.7, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	Brennende Schmerzen, insbesondere der unteren Extremitäten, Nervenschädigung der kleinen unmyelinisierten peripheren Nervenfasern, Beginn in der Regel im Erwachsenenalter.	133020
Small Fiber Neuropathie, Familiäres Episodisches Schmerzsyndrom 2 (FEPS2)	SCN10A	Na _v 1.8, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	s. SCN9A-Small Fiber Neuropathie.	615551
Small Fiber Neuropathie, Familiäres Episodisches Schmerzsyndrom 3 (FEPS3)	SCN11A	Na _v 1.9, spannungsgesteuerter Natriumkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	A) s. SCN9A-Small Fiber Neuropathie. B) Episodische Schmerzen, bevorzugt der unteren Extremitäten mit Beginn im Kindesalter, ähnlich der Erythromelalgie, Besserung der Symptomatik mit zunehmendem Alter. Müdigkeit und Überlastung als Auslöser beschrieben. Schwitzen als Begleitsymptomatik. Kältegefühl in der schmerzhaften Region beschrieben.	615552
Familiäres Episodisches Schmerzsyndrom 1 (FEPS1)	TRPA1	TRP-Kanal, nicht-selektiver Kationenkanal	AD, Funktionsgewinnmutation	Episodischer intensiver Schmerz der oberen Körperregion. Auslöser: Körperliche Belastung, Kälte, Hunger.	615040

Themenbezogene Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe (Auswahl):

1. Leipold E, et al. 2015. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive Na_v1.9 channel mutant. **Nat Commun.** 2015; 6:10049.
2. Chen YC, et al. 2015. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. **Nat Genet**; 47(7):803-8.
3. Khaminets A, et al. 2015. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. **Nature**.;522(7556):354-8
4. Hübner CA & Kurth I. 2014. Membrane-shaping disorders: a common pathway in axon degeneration. **Brain**.;137(Pt 12):3109-21
5. Kornak U, et al. 2014. Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3. **Brain**; 137(Pt 3):683-92.
6. Leipold E, et al. 2013. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. **Nat Genet** 45: 1399-1404.
7. Koehler K et al. 2013 Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. **Am J Hum Genet**; 93(4):727-34
8. Kurth I, et al. 2009. Mutations in FAM134B, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. **Nat Genet**; 41(11):1179-81.

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Ingo Kurth (ikurth@ukaachen.de)