

## Phänotypisches Spektrum familiärer episodischer Schmerzsyndrome (FEPS) im Kindes- und Jugendalter

### Studienleitung

Prof. Dr. Knut Brockmann, Dr. Simone Schröder, cand. med. Charlotte Matthias  
Sozialpädiatrisches Zentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
Tel. 0551-39-10358, Fax 0551-39-13245 Email kbrock@med.uni-goettingen.de;  
simone.schroeder@med.uni-goettingen.de

### Ziel der Studie

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, in einer zu rekrutierenden Kohorte von Patienten mit episodischen Schmerzsyndromen die phänotypische Variabilität dieser Krankheitsbilder zu charakterisieren.

### Familiäres Episodisches Schmerzsyndrom

Die familiären episodischen Schmerzsyndrome (FEPS) bilden eine Gruppe von Erkrankungen mit rezidivierenden Schmerzattacken und Beginn meist im Kindes- und Jugendalter. Bei wenigen Patienten konnten heterozygote *gain-of-function* Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, nachgewiesen werden.

2010 wurde von Kremeyer et al. erstmals ein autosomal dominant vererbtes FEPS mit Mutationen im *TRPA1*-Gen charakterisiert. Bei diesem Krankheitsbild treten schwere, die obere Körperhälfte betreffende Schmerzepisoden, meist ausgelöst durch Fasten, Müdigkeit, Kälte, Infekte und/oder körperliche Erschöpfung auf. Begleitet werden die Schmerzen von Atemschwierigkeiten, Tachykardie, Schwitzen, Blässe und Anspannung der Bauchdecke. Die Schmerzepisoden halten ca. 1,5 Stunden an und werden gefolgt von Erschöpfung und tiefem Schlaf. Im Intervall sind die Schmerzempfindung und der neurologische Befund normal.

2013 wurde von Zhang et al. eine weitere Form der FEPS mit missense Mutationen im *SCN11A* Gen beschrieben. *SCN11A* kodiert für den spannungsaktivierten Natriumkanal  $Na_v1.9$ , der vor allem in sensiblen Hinterwurzelganglienzellen exprimiert ist. Diese Form beginnt im frühen Kindesalter mit rezidivierenden Episoden von heftigen Schmerzen in den Beinen und Füßen, meist beidseitig, gelegentlich seitenbetont. Die Episoden treten

typischerweise abends oder nachts auf und dauern etwa eine halbe bis zwei Stunden an. Die Frequenz variiert von alle paar Wochen bis zu täglich. Bei vielen Familien wurde eine im Laufe des Lebens abnehmende Frequenz beobachtet. Bei manchen dieser Patienten treten zusätzlich episodische Bauchschmerzen und eine chronische Obstipation auf, sowie vereinzelt auch eine Verzögerung der frühen statomotorischen Entwicklung und Verminderung der körperlichen Ausdauer. (Kabata et al., 2018; Huang et al., 2014; Huang et al., 2019)

### Ablauf der Studie

Wir möchten eine ausreichend große Kohorte von Patienten mit FEPS (mit oder ohne molekulargenetische Diagnose) rekrutieren, um das phänotypische Spektrum der Erkrankung zu erfassen. Sofern Sie Patienten betreuen, deren klinische Symptomatik gut mit einem FEPS vereinbar ist, bitten wir um Nachricht an uns – wie immer zunächst nur die Fallzahl, keine Patientendaten. Wir senden Ihnen dann eine kurze Informationsschrift und Einverständniserklärung für die Eltern zu, die Sie bitte an die Familien weitergeben. Ist das Einverständnis der Eltern bei uns eingegangen, nehmen wir Kontakt zu Ihnen und den Familien auf.

### Ethik-Votum

Dieses Forschungsprojekt wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Nr. 8/11/2019).

### Literatur

- Kremeyer B, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*. 2010;66:671-80.
- Zhang YX, et al. Gain-of-Function Mutations in SCN11A Cause Familial Episodic Pain. *The American Journal of Human Genetics* 93, 957–966, November 7, 2013.
- Kabata R, et al. Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations. *PLoS One*. 2018;13:e0208516.
- Huang J, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain*. 2014;137:1627-42.
- Huang J, et al. A Novel Gain-of-Function Nav1.9 Mutation in a Child With Episodic Pain. *Front Neurosci*. 2019;13:918.