

Vivienne Theobald  
Dr. med.

## **Assoziation zwischen *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2* (BMPR2) Mutationen und dem Eisenstoffwechsel bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie handelt es sich um eine Erkrankung, die zu spät erkannt oder unbehandelt in kürzester Zeit zum Tod des Patienten führen kann. Patienten, die eine Keimbahnmutation im *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2* Gen aufweisen, sind von einem früheren Krankheitsbeginn und einem schlechteren Verlauf betroffen. Weiterhin weisen viele Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie einen Eisenmangel auf, dessen Ursache bis heute nicht abschließend geklärt ist. Dieser Eisenmangel führt ebenfalls zu einer schlechteren hämodynamischen Situation und Verlauf. Die Patienten erhalten daher supportiv eine Eisensubstitution, die zumeist intravenös gegeben wird, da die Datenlage für eine schlechtere orale Aufnahme spricht. Für den Eisenmangel wurde bisher eine inadäquate Erhöhung des Eisen-regulierenden Hormons Heparin verantwortlich gemacht, welches durch verschiedenste Signalwege reguliert wird. Hierzu zählen auch der Bone Morphogenetic Protein Receptor II-Signalweg.

Ziel dieser multizentrischen Studie war es daher, bei den Patienten mit idiopathischer oder hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie, den Eisenstoffwechsel, insbesondere den Heparin-Stoffwechsel, näher zu untersuchen und eine Assoziation mit dem Vorhandensein einer *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2* Genmutation zu prüfen. Es wurden hierfür 72 Patienten aus dem Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg, 3 Patienten aus der Spezialambulanz Pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Dresden, 4 Patienten aus der Abteilung für Pneumologie des Universitätsklinikums Leipzig, sowie 30 gesunde Probanden aus der Thoraxklinik, Heidelberg in die Studie eingeschlossen. Weiterhin wurde das Lungengewebe von 10 Patienten und 10 Kontrollen aus dem pathologischen Institut des Universitätsklinikums Hannover nach Heidelberg gesendet und ausgewertet.

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Keimbahnmutation im *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2* Gen signifikant niedrigere Boten-Ribonukleinsäure Expressionswerte gemessen in peripherem Blut aufwiesen als Nicht-Mutationsträger und gesunde Probanden. Die Expression korrelierte mit der Krankheitsschwere der Patienten und könnte ein potentieller neuer Marker für Therapieansprechen und ggf. in der frühen Detektion der Erkrankung bei bis dato gesunden Mutationsträgern eingesetzt werden. Diese Expressionsrate korrelierte jedoch nicht mit den Serumspiegeln des Hormons Heparin, dessen Werte sich bei den drei Gruppen nicht unterschieden und unter den Patienten nicht, wie in einer Vorstudie beschrieben, erhöht waren. Die Patienten wiesen in ihrer Krankenvorgeschichte, sowie zum Studienzeitpunkt jedoch eine hohe Prävalenz an Eisenmangel auf, sodass eine unverhältnismäßige Erhöhung von Heparin als Pathomechanismus zwar unwahrscheinlich ist, die zu Grunde liegende Ursache jedoch unklar blieb und

weitere Forschung in diesem Bereich nötig ist. Die Patienten mit einem Eisenmangel zeigten eine physiologische Reaktion des Körpers auf diesen Umstand. Ihre Hepcidin-Serumspiegel waren deutlich erniedrigt und andere Signalwege zur Steigerung der Eisenaufnahme und der Erythropoese erhöht. Zum Studienzeitpunkt ergab sich kein Unterschied in der Prävalenz des Eisenmangels zwischen den Patienten und gesunden, zumeist weiblichen Probanden. Es ist möglich, dass die bei vorherigen Episoden von Eisenmangel gegebene intravenöse Eisensubstitution bei den Patienten einen protektiven Effekt hatte und somit häufigere Zustände oder Anämien verhindert wurde. Im Lungengewebe zwischen Patienten und Kontrollen zeigten sich in Färbungen zum Eisen- und Eisenspeicherhalt und in der Anzahl an Makrophagen keine Unterschiede in den ausgewählten Bereichen. Die Anzahl an Makrophagen korrelierte jedoch mit dem Eisenspeicherhalt. Dies sprach dafür, dass große Teile des gespeicherten Eisens sich in den Makrophagen befanden, bzw. diese am Mechanismus des Eisenspeichers beteiligt waren.

Insgesamt bleibt der Eisenmangel ein häufiges und klinisch relevantes Problem bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Dieser wird nicht durch eine Erhöhung des Eisen-regulierenden Hormons Hepcidin oder durch eine Mutation im *Bone Morphogenetic Protein Receptor 2* Gen verursacht. Weitere Studien sind erforderlich, um den Pathomechanismus weiter zu untersuchen und Hepcidin-unabhängige Signalwege, die zu einer verminderten Aufnahme beitragen können, zu überprüfen.