

Familiäre pulmonal-arterielle Hypertonie

Torben C. Müller¹, Ekkehard Grünig², Moustafa Kebbewar¹, Christine Fischer¹, Bart Janssen¹

1) Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Heidelberg

2) Innere Medizin,
Abteilung Kardiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg

Zusammenfassung

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine genetische Disposition zum Lungenhochdruck und typische Lungengefäßveränderungen (plexiforme Läsionen der Pulmonalarteriolen) bestehen. Die idiopathische PAH (IPAH) kann sporadisch oder in Familien gehäuft auftreten. Die familiäre Form (FPAH) wird autosomal dominant vererbt. Heterozygote Mutationen im „Bone-Morphogenic-Protein-Type-2-Receptor-Gen“ (BMP2), das für einen Typ-II-Rezeptor der TGF- β -Superfamilie kodiert, wurden in 50–67% der familiären und in 12% der sporadischen Fälle nachgewiesen. Die PAH ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der weitere genetische und nicht-genetische Faktoren für die Manifestation der Krankheit erforderlich sind. Die genetische Beratung bei PAH-Patienten und deren Angehörigen ist daher von großer Bedeutung. In dieser Publikation werden die wichtigsten klinischen und genetischen Befunde der IPAH zusammengefasst und Risikoschätzungen für die genetische Beratung von Betroffenen und deren Angehörigen dargestellt.

Schlüsselwörter

pulmonal-arterielle Hypertonie, IPAH, FPAH, BMP2

Abstract

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) refers to a spectrum of diseases in which the pulmonary artery pressure is persistently elevated. PAH can occur sporadic (idiopathic PAH) or clustered in families (familial PAH). Familial PAH segregates as an autosomal dominant trait with reduced gender-dependent penetrance. Mutations in the Bone Morphogenic Protein Receptor II (BMP2) gene, coding for a receptor of the TGF- β cell signalling superfamily, cause PAH in 50-67% of familial cases and 12% of sporadic cases. Since PAH is a multifactorial disorder there are additional factors, either environmental or genetic, required for the pathogenesis of the disease. In this paper we review the role of BMP2 in familial PAH. As BMP2 has now been identified as the major trait-causing gene, there is an urgent need for guidelines and risk estimates to be used in genetic counselling. Here, we provide risk estimates for offspring of PAH patients related to their familial anamnesis and BMP2 mutation status.

Keywords

Pulmonary Arterial Hypertension, PAH, IPAH, FPAH, BMP2

Definition und Vorkommen

Eine pulmonale Hypertonie (PHT) kommt bei einer Vielzahl von Erkrankungen vor und besteht, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck in Ruhe mehr als 25 mmHg beträgt und unter Belastung auf über 30 mmHg ansteigt. Am häufigsten ist die PHT mit einer Linksherzinsuffizienz und der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) assoziiert. Demgegenüber sind andere Formen, wie die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), zu der auch die idiopathische Form (IPAH) gehört, weit weniger verbreitet. Um eine bessere, therapie-relevante Zuordnung der verschiedenen Lungenhochdruckformen zu ermöglichen, wurde in der PH-Weltkonferenz 2003 eine neue Einteilung der pulmonalen Hypertonie vereinbart (Simonneau et al., 2004). Die PAH umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine genetische Disposition zum Lungenhochdruck und typische Lungengefäßveränderungen bestehen. Eine der Erkrankungen ist die idiopathische PAH (früher primäre PH), die sehr selten ist. Die Inzidenz der IPAH beträgt ein bis zwei Betroffene auf eine Million Einwohner. Im amerikanischen Register für IPAH trat die Erkrankung in 6% der Fälle familiär gehäuft auf. Diese familiäre Form wird autosomal-dominant vererbt und unterscheidet sich in ihren klinischen oder histologischen Befunden nicht von der sporadischen Form.

Ätiologie und Histologie

Die IPAH gilt als Modell für das pulmonal-vaskuläre Remodellierung. Bei dieser Erkrankung ist es in den letz-

Tab 1 Erstbeschwerden bei PAH*

Symptom	Anamnestisch	Spezialambulanz
Dyspnoe bei Belastung	60%	98%
Müdigkeit	20%	73%
Thorakale Schmerzen	7%	47%
Schwächeanfälle	12%	41%
Beinödeme	3%	37%
Herzstolpern	5%	33%
Raynaud-Syndrom	10%	

*) nach Olschewski (2002)

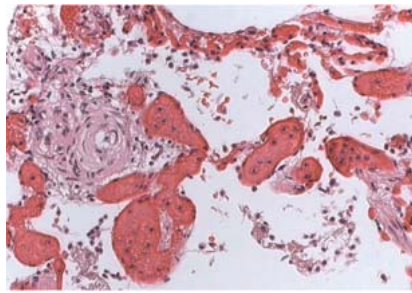


Abb 1 Gewebeschnitt durch kleine pulmonale Arterien bei Vorliegen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH)

Es zeigen sich kleine stark verengte oder tumorartig zu-gewachsene Pulmonalarterien: Plexiforme Läsionen

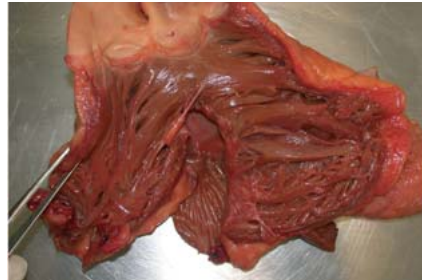


Abb 2 Massiv vergrößertes und hypertrophiertes rechtes Herz

ten Jahren gelungen, neue Signalwege für Gefäßveränderungen zu identifizieren. So wurde das bisherige Konzept, Lungenhochdruck entstehe durch eine Imbalanz vasokonstriktiver vs. vasodilatativer Faktoren (Wood, 1958) ergänzt und partiell ersetzt durch das Konzept der Imbalanz von Faktoren, die Gefäßwachstum fördern oder hemmen. Charakteristisch für die PAH ist das Remodellierung vor allem der kleinen pulmonalen Arterien, bei denen eine Vasokonstriktion, In-situ-Thrombosen sowie sogenannte „plexiforme Läsionen“ nachweisbar sind. Die plexiformen Läsionen sind durch ein tumorartiges Wachstum der pulmonalen Endothel- und glatten Muskelzellen charakterisiert, durch das die betroffenen Gefäße nahezu vollständig verschlossen werden (Abb. 1).

Heterozygote Mutationen im „**Bone-Morphogenic-Protein-Type-2-Receptor-Gen**“ (*BMPR2*), das für einen Typ-II-Rezeptor der TGF- β -Rezeptor-Superfamilie kodiert und auf dem Chromosom 2q33 lokalisiert ist, sind eindeutig mit dem Auftreten verschiedener Formen der PAH korreliert (Machado et al., 2006). Die BMP-Rezeptoren leiten Signale der „bone morphogenetic proteins“ (BMPs) weiter. BMPs spielen eine entscheidende Rolle für das embryonale Wachstum sowie bei der Gewebs- und Zelldifferenzierung. TGF- β und BMPs sind Zytokine, die bei der Regulation von Proliferation, Differenzierung, der Herstellung der extrazellulären Matrix sowie der Apoptose verschiedener Zelltypen beteiligt sind.

Trembath et al. konnten zudem einen Zusammenhang zwischen Mutationen in den für die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie verantwortlichen Genen *Endoglin* (*ENG*, *HHT1*) sowie *Aktivin-Like-Kinase 1* (*ALK1*, *HHT2*) und dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie nachweisen (Trembath et al., 2001). Wie *BMPR2* gehören auch *ENG* und *ALK1* zur Superfamilie der TGF- β -Rezeptoren. Da *BMPR2* für die klassische familiäre PAH das wichtigste Gen ist, werden wir in diesem Artikel vor allem das *BMPR2*-Gen sowie die damit assoziierten Phänotypen und Erkrankungsrisiken beschreiben.

Klinik

Patienten mit Lungenhochdruck werden zumeist erst dann symptomatisch, wenn bereits ein großer Teil der Lungengefäße irreversibel verändert und der pulmonal-arterielle Druck deutlich angestiegen ist. Treten Symptome wie rasche Ermüdbarkeit, Leistungsabfall und Luftnot bei Belastung auf, vergehen in der Regel weitere 2-3 Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Initial sind die Symptome häufig unspezifisch (Tabelle 1) und werden z.B. als Zeichen eines mangelnden Trainingszustandes fehlinterpretiert. Kinder mit Lungenhochdruck haben häufig Attacken mit kurzzeitiger Bewusstlosigkeit, die manchmal zunächst als Epilepsie fehlgedeutet werden. Aufgrund der Rechtsherzinsuffizienz kommt es zur Ausbildung peripherer Ödeme. Die chronische PHT führt unbehandelt zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität und Lebenserwartung. Pro-

gnostisch bedeutsam ist dabei vor allem die Schwere der begleitenden Rechtsherzinsuffizienz. Die pulmonale Hypertonie belastet das rechte Herz, das gegen den erhöhten Lungengefäßwiderstand anpumpen muss. Es kommt zu einer Vergrößerung und Hypertrophie des rechten Herzens und schließlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz (Abb. 2). Die meisten Patienten sterben an einem akuten oder chronisch progredienten Rechtsherzversagen. Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebensrate bei PAH lediglich 2,8 Jahre.

Das *BMPR2*-Gen und -Protein

Mutationen im *BMPR2*-Gen wurden erstmals im Jahr 2000 als Ursache der PAH beschrieben. Zwei Forschergruppen haben Mutationen des Gens nahezu gleichzeitig und unabhängig voneinander mittels klassischem „Positional-Cloning-Verfahren“ als Krankheitsgen bei Familien mit PAH identifiziert (Deng et al., 2000; The International PPH Consortium, 2000).

BMPs und BMP-Rezeptoren sind Schlüsselproteine sowohl bei Smad-abhängigen als auch bei Smad-unabhängigen Signalwegen. Der Ligand (BMP2, BMP4 oder BMP7) bindet an ein Typ-I-Typ-II-Rezeptor-Hetero-Oligomer oder an ein Typ-I-Rezeptor-Homo-Oligomer (Abb. 3). Die Bindung am Rezeptor-Hetero-Oligomer aktiviert den Smad-abhängigen Signalweg, der als wichtigster angesehen wird. Wahrscheinlich liegt das Rezeptor-Hetero-Oligomer schon vor der Ligandenbindung als ‚preformed complex‘ in der Zellmembran vor

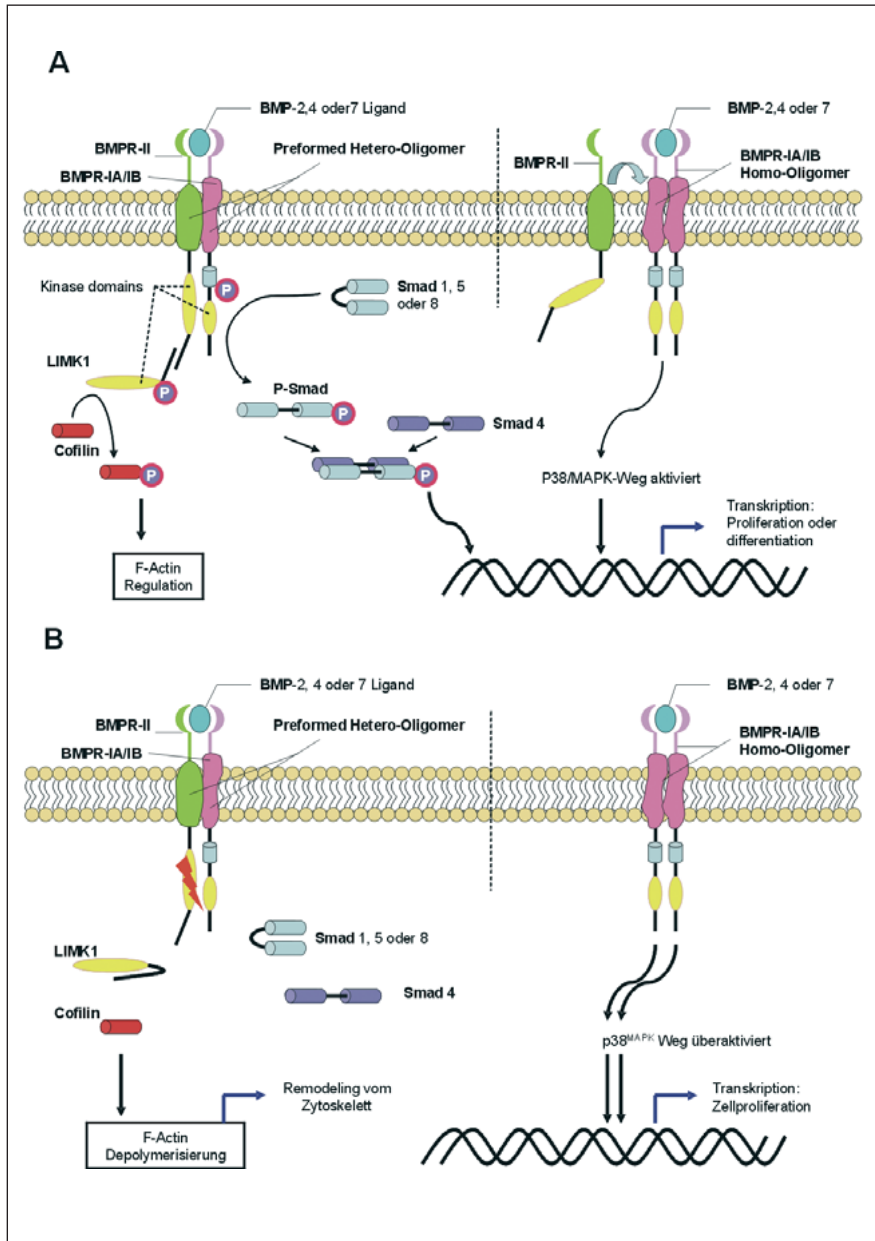


Abb 3 „Bone Morphogenetic Protein“- (BMP-)Rezeptor-Signalwege in normalen pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen (PSMCs) und in PSMCs von Patienten mit einer Mutation im *BMPRII*-Gen

A: Normale BMP-Funktion

B: Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

Es gibt sowohl Smad-abhängige (links) als auch Smad-unabhängige Signalwege. Jeweils ganz links dargestellt ist die Phosphorylierung von Cofilin, das die Depolymerisierung von F-Aktin hemmt.

Aktivierung des BMPRI1/BMPRI2-Hetero-Oligomers („preformed complex“) durch Bindung vom Liganden (BMP2, 4 oder 7) führt zur Aktivierung von Smad1, Smad5 oder Smad8. Aktivierung dieses kanonischen Signalweges hat in den PSMCs eine antiproliferative Wirkung.

Die Aktivierung des rechts dargestellten Smad-unabhängigen Weges führt zur Induktion von alkalischer Phosphatase (ALP) über die p38-Mitogen Activated Protein Kinase (p38-MAPK). Die Signaltransduktion erfolgt, indem ein Ligand an ein Typ-I-Rezeptordimer oder Oligomer bindet. Normalerweise erfolgt daraufhin die Rekrutierung des Typ-II-Rezeptors.

Eine Störung des Gleichgewichtes der Signalwege führt zu abnormer Proliferation der PSMCs. Eine Mutation im *BMPRII*-Gen ist die häufigste Ursache der Störung dieses Gleichgewichtes bei der familiären PAH.

Gelb: Kinasedomäne;
 P: Phosphatgruppen

(Hassel et al., 2003). Der Typ-I-Rezeptor (BMPRI1 oder BMPRI2) im Hetero-Oligomer wird vom Liganden aktiviert, vom BMPRI2 phosphoryliert, bindet an ein Genregulatorprotein der Smad-Familie und phosphoryliert dieses. Aktivierte BMPRI1-Rezeptoren phosphorylieren Smad1, Smad5 oder Smad8. Wenn eines dieser Smads phosphoryliert wurde, löst es sich vom Rezeptor und bindet an Smad4. Dieses ist in der Lage, mit allen rezeptoraktiven Smads einen Komplex zu bilden, der dann in den Zellkern wandert, wo er mit anderen Genregulatorproteinen assoziiert. Der Komplex wird an spezifischen Stellen der DNA gebunden und aktiviert spezifische Ziel-Gene, die das Zellwachstum regulieren bzw. die Differenzierung oder Apoptose in Gang setzen.

Im Smad-unabhängigen p38-MAPK-Signalweg wird das Typ-I-Rezeptor-Homo-Oligomer durch die Ligandenbindung aktiviert und dieses rekrutiert mehrere Typ-II-Rezeptorproteine, wobei schlussendlich ein aktiver, oligomerer Rezeptorkomplex entsteht, der den p38-MAPK-Weg aktiviert.

Am carboxyterminalen Ende des BMPRI2-Rezeptors bindet das LIMK1, das von Cdc42 und Smad7 phosphoryliert und aktiviert wird. Die Bindung vom BMP4 am Rezeptorkomplex führt zur Phosphorylierung vom Cofilin durch LIMK1. Cofilin hat die Funktion, F-Aktin zu depolymerisieren und wird durch Phosphorylierung inaktiviert, somit hat die Aktivierung des Rezeptors einen direkten Einfluss auf das Remodeling des Zytoskeletts (Foletta et al., 2003; Lee-Hoeflich et al., 2004).

Bei der familiären PAH sind diese Signalwege aufgrund eines *BMPRI2*-Gendefekts und der daraus resultierenden Haploinsuffizienz gestört (siehe Abb. 3). In den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien ist der antiproliferative Smadweg aufgrund des Defekts gestört. Es erfolgt lediglich eine Signalweitergabe über den proliferativen p38-MAPK-Weg (Yang et al., 2005). Da sich die PAH auch innerhalb einer Familie mit einer unterschiedlichen Penetranz manifestiert, kann man davon ausgehen, dass auch weitere bislang nur unzureichend bekannte Faktoren und Gene an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind.

Die genomische Struktur des BMPRI2-Rezeptors umfasst 190 kb; darin sind 13 Exons enthalten, die für ein 4kb-Transkript kodieren, das ein Polypeptid von 1038 Aminosäuren im Men-

Tab 2 Beispielrechnung: Die Genotypwahrscheinlichkeit für einen PAH-Fall mit unbekannter Familienanamnese

PAH-Patient	Mutation in <i>BMPP2</i>	Mutation in anderem Gen	Keine Mutation
a-priori-Wahrscheinlichkeit	0,12	0,06	0,82
bedingt <i>BMPP2</i> negativ	0	1	1
Verbundene Wahrscheinlichkeit	$0 \times 0,12 = 0$	$1 \times 0,06 = 0,06$	$0 \times 0,82 = 0,82$
a-posteriori-Wahrscheinlichkeit	0	$\frac{0,06}{(0,06+0,82)} = 0,068^*$	$\frac{0,82}{(0,06+0,82)} = 0,932$

*) Das Erkrankungsrisiko für ein Kind dieses Patienten ist $0,068 \times 0,5 \times$ Penetranz

schen hervorbringt. Das Protein beinhaltet vier eigenständige funktionelle Domänen:

- Exon 2 und 3 kodieren für die extrazelluläre Bindungsstelle.
- Exon 4 kodiert für die Transmembran-Region.
- Exon 5 bis 11 kodieren für eine Serin/Threonin-Kinase.
- Exon 12 und 13 kodieren für einen großen C-terminalen zytoplasmatischen Schwanz, der für die LIMK1-Bindung benötigt wird.

Mutationen und Vererbung

Heterozygote Mutationen im *BMPP2*-Gen werden bei etwa 50-67% der familiären Fälle gefunden. Bei der sporadisch auftretenden idiopathischen Form kann nur bei 11-12% eine *BMPP2*-Mutation nachgewiesen werden (Köhler et al., 2004). Dabei handelt es sich wahrscheinlich um Neumutationen und um familiäre Fälle, die wegen der eingeschränkten Penetranz als sporadisch erscheinen: Mutationen im *BMPP2*-Gen konnten nicht nur bei Patienten mit einer familiären PAH, sondern auch bei betroffenen Verwandten und bei gesunden Familienmitgliedern nachgewiesen werden. Die Penetranz der PAH liegt bei Frauen bei etwa 60-70% und bei Männern bei nur etwa 30% (Loyd et al., 1995).

In einer aktuellen Zusammenstellung der bislang identifizierten *BMPP2*-Mutationen (Machado et al., 2006) wurden 142 Mutationen aufgeführt, die die kodierende Sequenz des *BMPP2*-Gens eindeutig verändern.

Die Mehrheit der Mutationen in FPAH und IPAH verursacht eine vorzeitige Beendigung der Transkription, und zwar entweder durch eine Nonsense-Mutation (33%), eine Splicesite-Mutation (6%), eine kleine Insertion bzw. Deletion (25%) oder durch eine Deletion bzw. Duplikation eines oder mehrerer Exons (11,5%). Es wird postuliert, dass eine Haploinsuffizienz entstehe, wenn die mutierten Transkripte mittels „*nonsense-mediated decay*“ abgebaut werden. Missense-Mutationen treten in nur etwa 30% der Fälle auf.

Obwohl es keine ‚*hot spots*‘ gibt, sind die Mutationen nicht gleichmäßig verteilt. So wurden nur 17 der Mutationen in dem größten Exon 12 identifiziert. Es wurden bislang keine Mutationen im Exon 13 beschrieben. Die Missense-Mutationen sind beschränkt auf die extrazelluläre Bindungsstelle und die Kinasedomäne.

BMPP2-Mutationen sind meistens relativ jung, d.h. die Mutationen sind erst vor wenigen Generationen entstanden. Wenn in zwei Familien die gleiche Mutation auftritt, so liegt diese in der Regel auf unterschiedlichen Haplotypen. Somit kann angenommen werden, dass für diese Mutationen unabhängige Mutationsereignisse zugrunde liegen. Ein ‚*Foundereffekt*‘ liegt, auch in Isolatpopulationen, nicht vor (Sankelo et al., 2005).

Ein Zusammenhang zwischen Mutation und Schweregrad der Erkrankung und Erkrankungsalter wurde nicht gefunden. Innerhalb einer Familie kann

sich die Erkrankung bei mehreren Betroffenen in ganz unterschiedlichen Lebensaltern manifestieren. Die Unterschiede sind so groß, dass vor zehn Jahren sogar eine ‚*Antizipation*‘ mit dynamischer Mutation, wie z.B. ein instabiler Trinukleotid-Repeat, angenommen wurde (Loyd et al., 1995). Solche Mutationen liegen jedoch im *BMPP2*-Gen nicht vor.

Trotz der Variabilität des Erkrankungsalters werden *BMPP2*-Mutationen vor allem bei erwachsenen PAH-Patienten gefunden. Tritt die PAH schon im Kindesalter auf, so ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass man eine *BMPP2*-Mutation findet. Bei betroffenen Kindern gibt es neben den seltenen *BMPP2*-Mutationen auch Mutationen im *ALK1*-Gen. Auch wird bei Kindern eine rezessive PAH-Form mit einer Mutation in einem noch unbekanntem Gen postuliert (Grünig et al., 2004). Da bei einem Teil (ca. 33-50%) der erwachsenen Patienten mit familiärer PAH keine Mutation im *BMPP2* nachgewiesen werden konnte, nehmen wir an, dass es noch weitere krankheitsauslösende Gene gibt, die bislang unbekannt sind.

Genetische Beratung bei PAH-Patienten

Die genetische Beratung von Patienten und Familien mit PAH ist in der Regel anspruchsvoll. Die Erkrankung soll wegen der geringen Penetranz, des familiären und sporadischen Auftretens und der Heterogenie als komplexe Erkrankung eingestuft werden. Es ist anzunehmen, dass es mehrere genetische und nicht-genetische Fak-

toren gibt, die bestimmen, ob ein Träger einer *BMPP2*-Mutation erkranken wird. Der wichtigste Faktor dafür ist das Geschlecht. Die Tatsache, dass mehr weibliche als männliche Patienten bekannt sind, impliziert, dass eine hormonale Komponente oder ein X-gebundenes Gen bei der Penetranz der Erkrankung eine Rolle spielen. Eine alternative Erklärung wäre, dass *BMPP2*-Mutationen für männliche Föten embryonal letal sein könnten. Loyd hat gezeigt, dass obligate PAH-Überträger mehr weibliche als männliche Kinder haben (Loyd et al., 1995).

Die Penetranz wird möglicherweise auch von anderen genetischen Faktoren wie z.B. „Modifizier-Genen“ beeinflusst. Auch Umgebungsfaktoren wie Medikamente und virale Infektionen spielen eine Rolle. Ausführlich erforscht ist die Wirkung von Fenfluramin-Derivaten, die zusammen mit *BMPP2*-Mutationen zu einer schweren PAH führen.

Die Berechnung des Erkrankungsrisikos für Kinder von PAH-Patienten mit einer *BMPP2*-Mutation ist anhand der oben genannten (geschätzten) Penetranz möglich: Etwa 30-35% der Töchter und ca. 15% der Söhne werden erkranken. Diese Risiken gelten auch für sporadische Fälle mit nachgewiesener *BMPP2*-Mutation, da davon ausgegangen wird, dass es sich hier entweder um eine Neumutation handelt oder dass bei den anderen Mutationsträgern in der Familie die PAH nicht ausgebrochen ist. In Fällen, bei denen keine *BMPP2*-Mutation vorliegt, aber die Familienanamnese positiv ist, sind keine Risiken bekannt. Wenn das verantwortliche Gen dieselben Eigenschaften hat wie *BMPP2*, dann gelten die oben genannten Krankheitswahrscheinlichkeiten. Wenn ein anderes autosomal-dominantes Gen mit 100-prozentiger Penetranz verantwortlich ist, ergibt sich als Krankheitswahrscheinlichkeit für ein Kind beiderlei Geschlechts 50%. Allerdings ist wahrscheinlich, dass eine erniedrigte Penetranz auch bei anderen Genen vorliegen wird.

Wenn die Familienanamnese unklar oder negativ ist, könnte der Indexpatient sowohl ein sporadischer als

auch ein familiärer Fall sein. Wir wissen nur, dass in etwa 11-12% der Fälle mit unklarer oder negativer Familienanamnese eine *BMPP2*-Mutation gefunden wird. Die der familiären PAH zugrunde liegende genetische Ursache ist bei 50-67% der Fälle eine *BMPP2*-Mutation, folglich sind für 33-50% andere unbekannte Gene verantwortlich. Unter der Annahme, dass es keine Penetranzunterschiede zwischen *BMPP2*-Mutationen und Mutationen in den unbekanntem PAH-Genen gibt, können wir nun bei den sporadischen Fällen mit etwa 12% *BMPP2*-Mutationen, 6-12% Mutationen in anderen Genen und 76-82% nicht-genetischen Fällen rechnen.

Die Tabelle 2 zeigt eine Beispielrechnung im Bayes'schen Rechentableau (ausgehend von 6% Mutationen in anderen Genen). Wird eine *BMPP2*-Mutation ausgeschlossen, bleibt eine Heterozygotenwahrscheinlichkeit für ein anderes Gen von 6:88 und somit kann auch bei unbekannter Familienanamnese das A-Posteriori-Erkrankungsrisiko für die nächste Generation nach der Bayes'schen Formel berechnet werden: Ein Kind trägt eine Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,4%, 2,2% der Töchter sowie 1% der Söhne bekommen PAH, wenn keine *BMPP2*-Mutation vorliegt. Nimmt man an, dass bei 12% der sporadischen Fälle eine Mutation in einem anderen Gen vorhanden ist, dann erkranken 4,4% der Töchter und 2% der Söhne, wenn keine *BMPP2*-Mutation vorliegt. Haben Mutationen in den unbekanntem Genen im Vergleich zu *BMPP2* eine niedrigere Penetranz, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine vererbte Form handelt. Gleichzeitig sinkt jedoch das Erkrankungsrisiko für Kinder mit einer Mutation. Die Schätzungen sind somit nicht stark von der Penetranz abhängig.

Bei durch sekundäre Ursachen hervorgerufener PAH ist das Erkrankungsrisiko für Kinder zwar gering, jedoch aufgrund der multifaktoriellen Pathomechanismen größer 0%.

Die Zahlen zeigen, dass es im Rahmen der humangenetischen Familienberatung vor allem bei sporadischen

Fällen sinnvoll ist, auf das Vorliegen von *BMPP2*-Mutationen zu testen. Im Rahmen der kardiologischen Betreuung ist die *BMPP2*-Mutationsanalyse sowohl für familiäre als auch für sporadische Fälle relevant. Träger von *BMPP2*-Mutationen aus beiden Kategorien sollten engmaschig kardiologisch überwacht und – sofern möglich – in ein Vorsorgeprogramm aufgenommen werden.

Danksagung

Wir möchten Rolf Köhler und Justyna Szamalek-Högel für deren Hilfe bei der Verfassung dieses Manuskriptes danken. Die PAH-Studie in Heidelberg wird von der Europäischen Gemeinschaft gefördert (Proposal 018725).

Literatur

Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 67:737-744.

Hassel S, Schmitt S, Hartung A, Roth M, Nohe A, Petersen N, Ehrlich M, Henis YI, Sebald W, Knaus P (2003) Initiation of Smad-dependent and Smad-independent signaling via distinct BMP-receptor complexes. *J Bone Joint Surg Am.* 85A Suppl. 3: 44-51. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 3:44-51.

Foletta VC, Lim MA, Soosairajah J, Kelly AP, Stanley EG, Shannon M, He W, Das S, Massague J, Bernard O (2003) Direct signaling by the BMP type II receptor via the cytoskeletal regulator LIMK1. *J Cell Biol.* 162:1089-1098.

Grunig E, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, Zimmermann R, Gorenflo M, Mereles D, Arnold K, Naust B, Wilkens H, Benz A, von Hippel A, Ulmer HE, Kubler W, Katus HA, Bartram CR, Schranz D, Janssen B (2004) Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res.* 56:571-578.

Koehler R, Grunig E, Pauculo MW, Hoepfer MM, Olschewski H, Wilkens H, Halank M, Winkler J, Ewert R, Bremer H, Kreuzer S, Janssen B, Nichols WC (2004) Low frequency of *BMPP2* mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* 41:e127

Lee-Hoeflich ST, Causing CG, Podkova M, Zhao X, Wrana JL, Attisano L (2004) Activation of LIMK1 by binding to the BMP receptor, BMPRII, regulates BMP-dependent dendritogenesis. *EMBO J.* 23: 4792-4801

Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA 3rd, Newman JH (1995). Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 152:93-97

Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski

H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC (2006) Mutations of the TGF- β type II receptor *BMPR2* in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 27:121-132.

Sankelo M, Flanagan JA, Machado R, Harrison R, Rudarakanchana N, Morrell N, Dixon M, Halme M, Puolijoki H, Kere J, Elomaa O, Kupari M, Raisanen-Sokolowski A, Trembath RC, Laitinen T (2005) *BMPR2* mutations have short lifetime expectancy in primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat.* 26:119-124

Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 16:43:5S-12S

The International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC (2000) Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 26:81-84.

Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughran J, Pauculo M, Wheeler L (2001) Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 345:325-334.

Yang X, Long L, Southwood M, Rudarakanchana N, Upton PD, Jeffery TK, Atkinson C, Chen H, Trembath RC, Morrell NW (2005) Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 96: 1053-1063

Wood P (1958) Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 20: 557-570.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Bart Janssen
 Institut für Humangenetik Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 366
 69120 Heidelberg
 Tel +49-6221-5639568
 Fax +49-6221-565332
 bart.janssen@med.uni-heidelberg.de