

H. Sallmon<sup>1</sup>, G. Hansmann<sup>2</sup>

# Neue Konzepte zur Behandlung der Pulmonalarteriellen Hypertonie im Kindes- und Erwachsenenalter

*New therapeutic concepts for children  
and adults with pulmonary arterial hypertension*



Hannes Sallmon (cand. med.) Medizinstudent im Praktischen Jahr, Universität Rostock. Forschungsaufenthalte (Charité Berlin), Visiting Research Fellow (Children's Hospital Boston) Foto: privat



Priv.-Doz. Dr. med. Georg Hansmann  
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (D, USA), Kinderkardiologe (D, USA), Neonatologe (D) und Neugeborenen-Notarzt (D)

Foto: privat

**Hintergrund:** Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, „Lungenhochdruck“) ist eine seltene Erkrankung mit einer immer noch sehr schlechten Prognose. In den letzten Jahren hat sich das pathophysiologische Verständnis für diese Erkrankung entscheidend verbessert. Viele dieser Erkenntnisse haben Eingang in die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze gefunden, die in der vorliegenden Arbeit übersichtlich dargestellt werden.

**Methodik:** Es wurde eine Literaturrecherche mittels MEDLINE und EMBASE zu den Stichwörtern „pulmonary arterial hypertension“ und „therapy“ durchgeführt. Weiterhin wurden laufende Studien aus der Internetseite <http://clinicaltrials.gov> berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Eine Vielzahl neuer Wirkprinzipien sind in den letzten fünf Jahren für die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie aufgedeckt worden. Diese beinhalten u. a. die Inhibition von bestimmten Zelloberflächen-Rezeptoren und intrazellulären Kinasen, PPARgamma-aktivierende Substanzen sowie immunologische und gentherapeutische Ansätze. Zudem stellen endotheliale Progenitorzellen (EPC) eine zelltherapeutische Option dar.

**Schlussfolgerungen:** Obwohl nun viele neue Wirkmechanismen zur Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie bekannt sind, hat sich die Prognose der Erkrankung u. a. deshalb nicht entscheidend gebessert, da neue Wirkstoffe bisher kaum Eingang in die klinische Forschung oder Praxis gefunden haben. Deshalb sollten dringend klinische Studien mit dem Ziel der Überführung der neuen Pharmaka in die Patientenversorgung erfolgen.

**Stichwörter:** Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH); Tyrosinkinaseinhibitoren; Rho-Kinaseinhibitoren; Pioglitazon; Gentherapie; Endotheliale Progenitorzellen

**Background:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare – but still fatal – disorder. Within the last five years, the understanding of the underlying pathophysiology has substantially increased and facilitated the development of new therapeutic approaches for PAH. Herein, we provide a brief review of new therapeutic targets for PAH.

**Methods:** A literature search using the databases MEDLINE and EMBASE and the search terms “pulmonary arterial hypertension” and “therapy” was conducted. Furthermore, ongoing trials listed under <http://clinicaltrials.gov> were screened.

**Results:** A variety of new therapeutic approaches for experimental use and first clinical trials in PAH are available including inhibitors of certain cell surface receptors and intracellular kinases, PPARgamma activating agents, immunologic and gene therapeutic approaches, among others. In addition, a cell therapeutic approach is available that utilizes endothelial progenitor cells (EPC).

**Conclusion:** Despite the variety of new experimental approaches the prognosis of pulmonary arterial hypertension is still poor. Therefore, a timely and critical evaluation of the new therapeutic approaches is warranted. A rapid translation of preclinical findings into clinical trials and practice for the benefit of PAH patients is urgently needed.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension (PAH); tyrosine kinase inhibitors; Rho kinase inhibitors; pioglitazone; gene therapy; endothelial progenitor cells

<sup>1</sup> Division of Newborn Medicine, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

DOI 10.3238/DIVI.2011.0106

## Einleitung

Ein erhöhter mittlerer pulmonalarterieller Druck (pulmonale Hypertonie, PH) stellt ein ätiologisch heterogenes, seltenes, schwer zu therapierendes und somit häufig fatales Krankheitsbild dar. Die Dana-Point-Klassifikation der PH [1] unterscheidet zwischen der pulmonalarteriellen Hypertension (PAH, Kategorie 1) und Formen der PH, die mit Linksherzerkrankungen (Kategorie 2), Lungenerkrankungen/Hypoxämie (Kategorie 3), thromboembolischen Zuständen (Kategorie 4) oder anderen Erkrankungen wie der Sarkoidose oder Tumorerkrankungen (Kategorie 5) assoziiert sind. Die Diagnosekriterien für PAH (Kategorie 1) fordern einen pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg und einen pulmonalkapillaren Druck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)  $\leq 15$  mmHg (die Kriterien eines pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR)  $> (2-3)$  Wood units und mPAP  $> 30$  mmHg bei körperlicher Belastung wurden in der Dana-Point-Klassifikation 2008 nicht mehr empfohlen). Im Gegensatz hierzu kann die Diagnose für Kategorie 2–5 (früher: „sekundäre PH“) bereits bei alleinigem Vorliegen von einem mPAP  $\geq 25$  mmHg gestellt werden [1]. Die vorliegende Arbeit gibt einen kurzen Überblick über neue Therapieansätze bei der PAH. Die Bedeutung der etablierten (zugelassenen) PAH-Therapien wie auch der hier vorgestellten nicht zugelassenen (experimentellen) Therapien ist bei Patienten mit PH der Kategorie 2–5 unklar.

Die PAH-Prävalenz von ca. 30–50 Fällen pro Million zeigt die relative Seltenheit des Krankheitsbildes in der Gesamtbevölkerung an, allerdings kann das Vorkommen bei Risikogruppen erheblich höher liegen (0,5 % bei HIV-Infizierten [2], 20–40 % bei Patienten mit Sichelzellanämie [3, 4]). Pathophysiologisch ist die PAH durch eine zunehmende Obliteration pulmonaler Arteriolen und einen gesteigerten pulmonalen Gefäßwiderstand gekennzeichnet. Letzendlich kommt es zu Rechtsherzversagen und Tod in 30–60 % der Patienten fünf Jahre nach Diagnosestellung [5]. Diese Zahlen belegen eindrucksvoll, dass die momentanen Therapieschemata (Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren, intravenöse Prostanoiden) eher unbefriedigende Er-

gebnisse liefern und die Entwicklung neuer pharmakologischer Therapieoptionen dringend notwendig ist.

## Bisherige therapeutische Wirkprinzipien

Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für PAH-Patienten zielen auf eine Senkung des pulmonalarteriellen Widerstandes durch direkte vasodilatatorische Effekte und auf eine Blockierung vaso-konstriktiver und mitogener Signalkaskaden in arteriellen, glatten Gefäßmuskeln. Diese Signalwege tragen ebenso wie pro-inflammatorische und (pro-/anti-) apoptotische Signale zur Unterhaltung der endothelialen Dysfunktion und des sog. „pulmonalvaskulären Remodelings“ bei. Deshalb werden auch anti-inflammatorische und pro-apoptotische Wirkprinzipien in der zukünftigen PAH-Therapie von Bedeutung sein. Therapeutika, die in erster Linie direkt die systolische und/oder diastolische Funktion des rechten Ventrikels verbessern, sind bislang nicht allgemein verfügbar.

Die in der Therapie der PAH eingesetzten *Prostanoiden* sind zum einen Vasodilatoren, wirken zum anderen aber auch direkt endothelmodulierend und antiproliferativ auf vaskuläre und perivaskuläre Zellen. Prostanoiden werden meist intravenös oder inhalativ, und seltener oral oder subkutan verabreicht. Ein signifikanter Überlebensvorteil für PAH-Patienten konnte bisher nur in einer einzigen randomisierten Studie für intravenös verabreichtes Epoprostenol (Prostacyclin, Flolan) gezeigt werden [6].

Eine Vasodilatation mittels *Kalziumantagonisten* vom Nifedipin-Typ zeigt in weniger als 20 % der PAH-Fälle einen günstigen Effekt bei der invasiven Herzkatheteruntersuchung [7], ist dann aber nicht selten langfristig als orale Monotherapie wirksam.

Eine Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration durch vermindernden cGMP-Abbau mit konsekutiver Vasodilatation wird durch *Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitoren* erreicht (z. B. Sildenafil) [8]. Eine Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration ist auch die Grundlage der v. a. unter intensivmedizinischen Bedingungen eingesetzten inhalativen Stickstoffmonoxid (NO)-Therapie [9, 10]. Da NO als Guanylatcyclase-Aktivator wirkt, wird hier, im

Gegensatz zu Sildenafil, die Produktion von cGMP gesteigert und nicht dessen Abbau gehemmt. PDE-Inhibitoren wie Sildenafil scheinen jedoch nicht spezifisch für PDE-5 zu sein, sondern auch andere Isoenzyme wie PDE-1 und PDE-3 zu inhibieren [11, 12] und nicht zuletzt deshalb auch direkt die rechtsventrikuläre Herzfunktion zu verbessern [13, 14].

Ein weiteres Therapiekonzept besteht in der Inhibition der Endothelin-Signaltransduktion mittels *Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)*. Endothelin bewirkt eine pulmonale Vasokonstriktion, vermittelt aber auch mitogene (wachstumsfördernde) Signale, die zum vaskulären Remodeling mit Obliteration der pulmonalen Arteriolen beitragen. Es steht mit Bosentan ein nicht-selektiver Antagonist am ET-Rezeptor A und B zur Verfügung [15, 16]. Ein Anstieg der Leberenzyme ist die häufigste unerwünschte Nebenwirkung in dieser Substanzklasse, die bei dem „selektiven“ ET<sub>A</sub>-Blocker Ambrisentan wahrscheinlich seltener vorkommt. Ein bis 2010 in Deutschland verfügbarer spezifischer Antagonist am Endothelinrezeptor A (Sitaxsentan) wurde wegen fatalem Leberversagen in zwei Fällen in Deutschland vom Markt genommen.

Grundsätzlich sind alle diese Therapieoptionen miteinander kombinierbar. Ein zusätzlicher Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse, Diuretika sowie ambulanter Sauerstoff oder inhalatives NO können erwogen werden.

## Neue Wirkprinzipien und experimentelle Therapien der PAH

Das zunehmende Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen bei der PAH hat gezeigt, dass komplexe Mechanismen und Signalwege/-netzwerke dieser tödlichen Erkrankung zugrunde liegen, die über eine einfache Vasokonstriktion hinausgehen. Diese multifaktoriellen Vorgänge beeinflussen die Funktion und Signalwege von Endothel- und vaskulären Glattmuskeln sowie Bindegewebszellen (Fibroblasten, Fibrozyten, Perizyten), und führen zu pathologischen Umbauvorgängen in kleinen Pulmonalarterien, die ihr pathomorphologisches Korrelat in den sog. plexiformen Läsionen finden [17, 18]. Zudem scheinen einige Formen der

PAH von genetischen Faktoren abhängig zu sein. So zeigte sich bei ca. 70 % der Patienten mit „familiärer“ (hereditärer) PAH eine Mutation im Gen des bone morphogenic protein receptor II (BMP-RII) [19, 20], die einen Funktionsverlust oder Dysfunktion des BMP-RII zur Folge haben, und in ca. 20 % der Fälle zur klinisch manifesten PAH führen (diskutiert wird ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus mit niedriger Penetranz). Das Verständnis dieser Mechanismen führte zur Entwicklung diverser neuer Therapiestrategien, die teilweise auf Wirkstoffe zurückgreifen, mit denen ausgiebige Erfahrung bei anderen Indikationen vorliegen (z. B. *Pioglitazon* bei Diabetikern). Im Einzelnen werden derzeit u. a. folgende Therapieansätze diskutiert:

#### Tyrosinkinaseinhibitoren

Vasoaktive Wachstumsfaktoren wie PDGF, VEGF, EGF und bFGF wirken als mitogene und antiapoptotische Signale in der pulmonalen Vaskulatur und unterhalten das pathologische pulmonalvaskuläre Remodeling bei PAH-Patienten. Deshalb stellt die Hemmung ihrer Signaltransduktion bzw. die Rezeptorblockade eine vielversprechende Therapiestrategie bei PAH dar [21]. Die transmembranösen Rezeptoren vom Tyrosinkinase-Typ sind Zielstruktur einer Reihe von mehr oder weniger spezifischen Substanzen, die v. a. für onkologische Indikationen entwickelt wurden. Die Substanz *Imatinib* z. B. inhibiert u. a. PDGF-R und c-kit und konnte bereits erfolgreich bei einzelnen PAH-Patienten in Ergänzung zur Basistherapie eingesetzt werden [22], allerdings wurde in einer Phase 2 Studie keine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (primäres outcome) erreicht [23]. Auch die den Tyrosin-Kinaserezeptoren verwandten Serin/Threonin-Kinaserezeptoren stellen attraktive therapeutische Zielstrukturen bei PAH-Patienten dar. Der relativ unspezifische Serin/Threonin-Kinase-Rezeptor-Antagonist *Sorafenib* z. B. hemmt VEGF- und PDGF-Rezeptoren, c-kit sowie Flt-3 und befindet sich momentan ebenfalls in klinischen Pilotstudien [18].

#### PPARgamma Agonisten

*Peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) sind Liganden-aktivierte nukleä-

re Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren, die u. a. direkt die Expression ihrer Zielgene regulieren. Es konnte gezeigt werden, dass PPARgamma für die vasoprotektiven, anti-proliferativen Effekte des aktivierten BMP-RII-Signalwegs in pulmonalvaskulären glatten Muskelzellen von großer Bedeutung ist. PPARgamma-Aktivierung stimuliert die Expression von Apolipoprotein E (ApoE), welches wiederum die PDGFR-vermittelte Proliferation vaskulärer Glattmuskelzellen inhibiert [24, 25]. Pharmakologische PPARgamma-Aktivierung führte zu einer Hemmung und Verzögerung der durch PDGF-BB induzierten Phosphorylierung (Aktivierung) von MAP-Kinasen, die die proliferativen Effekte von PDGF-BB letztendlich intrazellulär bewirken [24]. Darüber hinaus scheint die PPARgamma-Aktivierung auch ApoE-unabhängig pulmonal vasoprotektiv zu wirken und sogar eine vollständige Regression der PAH bewirken zu können: ApoE Knockout-Mäuse auf fettreicher Nahrung entwickeln eine PAH, rechtsventrikuläre Hypertrophie und pulmonalvaskuläres Remodeling, die durch eine 4-wöchige orale Behandlung mit einem PPARgamma-Agonisten rückgängig gemacht werden konnte [25]. Hierfür scheint u. a. die vielfache Induktion von Plasma-Adiponectin, welches den Liganden PDGF-BB sequestriert, relevant zu sein [25, 26]. Die therapeutische Nutzung von PPARgamma-Agonisten bei PAH ist ein vielversprechender Therapieansatz [17, 27], da sich *Pioglitazon* als *insulin sensitizer* in den USA im klinischen Einsatz befindet, und – gegenüber Rosiglitazon – ein besseres Nebenwirkungsprofil aufweist [17]. Aktuelle klinische Beobachtungen belegen, dass Insulinresistenz und Dyslipidämie (niedriges HDL Cholesterin) [28, 29] bisher unbekannte Risikofaktoren oder „disease modifier“ für die PAH darstellen.

#### Rho-Kinase-Inhibitoren

Der Kontraktionszustand vaskulärer Glattmuskelzellen wird vom Phosphorylierungs-Status ihrer myosin light chains (MLCs) beeinflusst. Während MLCs in Anwesenheit von Kalzium/Calmodulin durch MLC-Kinase phosphoryliert werden und somit kontrahieren, dephosphoryliert MLC-Phosphatase MLCs, und vermittelt so eine Vasodilatation. Rho-Kinasen sind starke Inhibi-

toren dieser MLC-Phosphatasen und bewirken so eine anhaltende Vasokonstriktion. Rho-Kinase-Inhibitoren wirken experimentell auch anti-proliferativ und pro-apoptotisch. Eine günstige Wirkung des Rho-Kinase-Inhibitors *Fasudil* konnte sowohl in PH-Tiermodellen [30] als auch in ersten Anwendungen bei PAH-Patienten [31] gezeigt werden.

#### Gentherapeutische Ansätze

Die bekannte Rolle des BMP-RII-Gens bei der PAH hat zu Überlegungen geführt, intaktes BMP-RII im pulmonalen Endothel mittels Gentherapie zu exprimieren. Die Ergebnisse dieser experimentellen Studien waren allerdings widersprüchlich [32, 33]. Andere gentherapeutische Ansätze könnten darin bestehen, die Signaltransduktion von Angiopietin und Tie 2 zu erhöhen, da beide Faktoren die vaskuläre Glattmuskelproliferation hemmen [34, 35]. Eine Transfektion mit einer dominant-negativen Form von Survivin könnte dessen antiapoptotischen Effekt bei PAH aufheben [36].

#### Immunologische Ansätze

Aus pathohistologischen Untersuchungen ist bekannt, dass innerhalb der plexiiformen Läsionen bei PAH-Patienten sowohl Makrophagen als auch T- und B-Zellen zu finden sind. Weiterhin sprechen erhöhte Zytokinlevel und die Assoziation von PAH mit Viruserkrankungen wie HIV oder HHV-8 für eine mögliche infektiologisch-immunologische Komponente bei der PAH-Entstehung [18]. In einem Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass *Mycophenolat Mofetil* die PAH-Induktion durch Monocrotalin verhindern kann [37]. Der Transkriptionsfaktor *nuclear factor of activated T-cells (NFAT)* induziert u. a. den antiapoptotischen Faktor bcl-2 und unterstützt die pathologische Proliferation vaskulärer Glattmuskelzellen. Eine NFAT-Hemmung durch das Immunsuppressivum *Cyclosporin A* konnte die PH in verschiedenen Tiermodellen günstig beeinflussen [38].

#### Weitere Ansätze (Übersicht bei [18])

Diese beinhalten die Behandlung mit vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP)

oder Adrenomedullin, welche beide die glattmuskuläre Proliferation hemmen. Auch der Einsatz von Heparin ist mit einer proliferationshemmenden Wirkung auf pulmonalvaskuläre Glattmuskelzellen assoziiert [39]. Ebenso zeigen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) einen modulatorischen Effekt auf die PAH [40]. Ferner seien die Beeinflussung der mitochondrialen Funktion durch *Dichlorazetat* und die Hemmung des Enzyms Elastase erwähnt (beide Substanzgruppen sollen bald in PAH-Studien untersucht werden).

### Die Bedeutung von endothelialen Progenitorzellen (EPC)

Endotheliale Progenitorzellen sind von mesenchymalen Stammzellen abstammende oder aus dem Knochenmark freigesetzte Vorläuferzellen, die sich gezielt an geschädigtes Endothel anlagern und dieses regenerieren können. Sie repräsentieren somit das endogene vaskuläre Regenerationspotential [41]. Eine niedrige Anzahl an Endothelprogenitorzellen ist bei vielen vaskulären Erkrankungen, inklusive der idiopathischen PAH, mit schlechterer Hämodynamik und Gehstrecke assoziiert [42]. Ihre Bedeutung liegt daher sowohl in der unmittelbaren Möglichkeit der zelltherapeutischen Anwendung als auch in der Nutzung als Risiko- oder Verlaufparameter bei vaskulären Erkrankungen [18]. Allerdings ist derzeit sowohl die genaue Definition und Charakterisierung von EPC (mittels Zelloberflächenmarkern) umstritten, wie auch die Frage, ob die Anzahl der „early EPC“ bei PAH erniedrigt oder erhöht ist [43, 44]. Unsere Hypothese ist hier, dass bei PAH zunächst sog. „early EPC“ (CD133+) aus dem Knochenmark freigesetzt werden, dann aber die Differenzierung zu „late EPC“ (CD133-, CD31+) z. B. durch allgemeine Inflammation oder Umweltfaktoren wie Insulin-Resistenz und Dyslipidämie gehemmt wird. Erste erfolgreiche klinische Pilotstudien zur autologen

Transplantation von EPC bei Kindern und Erwachsenen mit PAH sind bereits publiziert worden [45, 46]. Zudem könnte die Behandlung von PAH-Patienten mit endothelialen Progenitorzellen, die mit endothelialer NO-Synthase (eNOS) transduziert wurden, zu einer stärkeren endogenen NO-Produktion und Vasodilatation führen [47, 48] – eine erste Zell-Gentherapie-Studie hierzu ist angelaufen (eNOS-Transfektion von autologen Vorläuferzellen; PHACeT-Trial:

NCT00469027 unter <http://clinicaltrials.gov>). Eine ganz neue Methode, die auf „microfluidics“-Technik beruht, könnte schon bald die einfache Messung [49], Isolierung, Anreicherung und autologe Retransfusion von endothelialen Progenitorzellen bzw. Stammzellen ermöglichen [50].

### Schlussfolgerungen und Ausblick

Das gewachsene pathophysiologische Verständnis der PAH hat zur Entwicklung einer Vielzahl neuer therapeutischer Ansätze bei dieser bisher nur unzureichend therapierbaren Erkrankung geführt. Das exponentiell gewachsene, aber noch immer inkomplette molekulare Verständnis der PAH zeigt deutlich, dass dieses Krankheitsbild nicht einfach nur auf einer vermehrten Vasokonstriktion, sondern vielmehr auf einem komplexen vaskulären „Remodeling“ beruht. Viele der Signaltransduktionswege und Mechanismen, die hierzu beitragen, sind aus anderen Zusammenhängen bekannt; andere, wie der BMP-RII-Signalweg scheinen recht spezifisch für den Lungenkreislauf zu sein. Ersteres bietet den Vorteil, ggf. ein bereits erprobtes Wirkprinzip mit zumindest teilweise bekanntem Risikoprofil einsetzen zu können. Bei den für andere Indikationen zugelassenen Wirkstoffen ist deshalb eine besonders schnelle Einführung in die PAH-Therapie wahrscheinlicher als bei noch nicht breit klinisch eingesetzten

Pharmaka. Der epidemiologische Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Dyslipidämie (niedriges HDL-Cholesterin) und PAH belegt dabei, dass die Entdeckung eines neuen Wirkprinzips nicht nur therapeutisch interessant ist, sondern auch ätiologische Zusammenhänge repräsentieren kann. Die Komplexität dieser Zusammenhänge und die immer noch schlechte Prognose der PAH-Patienten verdeutlichen die dringende Notwendigkeit, hochqualitative Forschung zu Ursache und Therapie dieser seltenen Erkrankung voranzutreiben und zu fördern. Da die diskutierten neuen Therapie-Ansätze und Substanzen bisher kaum Eingang in die klinische Praxis gefunden haben, sollte dringend eine kritische Evaluation mittels klinisch prospektiver Studien, gefolgt von einer Überführung der neuen Wirkstoffe in die Patientenversorgung erfolgen.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

**Danksagung:** H.S. wurde durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) als Visiting Research Fellow an der Harvard Medical School gefördert. G.H. erhielt finanzielle Forschungsunterstützung u.a. durch die American Heart Association (AHA)/Pulmonary Hypertension Association (PHA) und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Privatdozent Dr. Georg Hansmann ist Preisträger des durch die DIVI vergebenen Else Kröner Memorial Award 2010. 

#### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Georg Hansmann  
Department of Cardiology  
Children's Hospital Boston  
Harvard Medical School  
300 Longwood Avenue  
Boston, MA 02115  
USA  
E-Mail: [georg.hansmann@gmail.com](mailto:georg.hansmann@gmail.com)

### Literatur

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54
2. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al.: Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113
3. Lin EE, Rodgers GP, Gladwin MT: Hemolytic anemia-associated pulmonary

- hypertension in sickle cell disease. *Curr Hematol Rep* 2005;4:117–125
4. Gladwin MT, Vichinsky E: Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008;359:2254–2265
  5. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al.: Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S
  6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302
  7. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al.: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111
  8. Archer SL, Michelakis ED: Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:1862–1869
  9. Perez-Penate G, Julia-Serda G, Ojeda-Betancort N, et al.: Long-term inhaled nitric oxide plus phosphodiesterase 5 inhibitors for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1326–1332
  10. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, et al.: Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 2000;28:3722–3727
  11. Murray F, Patel HH, Suda RY, et al.: Expression and activity of cAMP phosphodiesterase isoforms in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary hypertension: role for PDE1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L294–303
  12. Murray F, MacLean MR, Pyne NJ: Increased expression of the cGMP-inhibited cAMP-specific (PDE3) and cGMP binding cGMP-specific (PDE5) phosphodiesterases in models of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2002;137:1187–1194
  13. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al.: Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116:238–248
  14. Yin J, Kukucka M, Hoffmann J, et al.: Sildenafil preserves lung endothelial function and prevents pulmonary vascular remodeling in a rat model of diastolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:198–206
  15. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al.: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123
  16. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al.: Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–249
  17. Hansmann G, Zamanian RT: PPAR $\gamma$  activation: A potential treatment for pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2009;1:12ps14
  18. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR: Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045–2066
  19. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al.: Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension: the International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000;26:81–84
  20. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al.: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737–744
  21. Schermuly RT, Dony EE, Ghofrani HA, et al.: Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–2821
  22. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F: Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:1412–1413
  23. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al.: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171–1177
  24. Hansmann G, de Jesus Perez VA, Alastalo TP, et al.: An antiproliferative BMP-2/PPAR $\gamma$ /apoE axis in human and murine SMCs and its role in pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2008;118:1846–1857
  25. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, et al.: Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation. *Circulation* 2007;115:1275–1284
  26. Hansmann G, Rabinovitch M: The protective role of adiponectin in pulmonary vascular disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L1–2
  27. Green DE, Sutliff RL, Hart CM: Is peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) a therapeutic target for pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:33–47
  28. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al.: Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:318–324
  29. Heresi GA, Aytekin M, Newman J, et al.: Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:661–668
  30. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, et al.: Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* 2007;100:923–929
  31. Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al.: Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2006;70:174–178
  32. McMurtry MS, Moudgil R, Hashimoto K, Bonnet S, Michelakis ED, Archer SL: Overexpression of human bone morphogenetic protein receptor 2 does not ameliorate monocrotaline pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L872–L878
  33. Reynolds AM, Xia W, Holmes MD, et al.: Bone morphogenetic protein type 2 receptor gene therapy attenuates hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1182–L1192
  34. McCarter SD, Mei SH, Lai PF, et al.: Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1014–1026
  35. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al.: Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:500–509
  36. McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, et al.: Gene therapy targeting surviving selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005;115:1479–1491
  37. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM: Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998;114:225S–230S
  38. Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, et al.: The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11418–11423
  39. Olson J, Hacker A, Altieri R, Gillelspeie M: Polyamines and the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1984;247:H682–H685
  40. Kawut S, Horn E, Berekashvili K, Lederer D, Widlitz A, Rosenzweig E, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:370–374
  41. Urbich C, Dimmeler S: Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004;95:343–353
  42. Diller GP, van Eijl S, Okonko DO, et al.: Circulating endothelial progenitor cells in patients with Eisenmenger syndrome and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:3020–3030

43. Asosingh K, Erzurum SC, Yoder MC, Tudor RM: Letter by Asosingh et al Regarding Article, "Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Eisenmenger Syndrome and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension". *Circulation* 2009;119:e230
44. Diller GP, Bédard E, Wort SJ, et al.: Response to Letter Regarding Article, "Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Eisenmenger Syndrome and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension". *Circulation* 2009;119:e231
45. Wang XG, Zhang FR, Shang YP, et al.: Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension – A pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1566–1571
46. Zhu JH, Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, et al.: Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Open-label pilot study. *Pediatr Transplant* 2008;12:650–655
47. Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, et al.: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation* 2003;108:889–895
48. Zhao Y, Courtman D, Deng Y, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart D: Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res* 2005;96:442–450
49. Hansmann G, Plouffe BD, Hatch A et al.: Design and validation of a novel endothelial progenitor cell (EPC) microfluidic capture chip and its application in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med* 2011; in press
50. Hatch A, Hansmann G, Murthy SK: Engineered alginate hydrogels for effective microfluidic capture and release of endothelial progenitor cells from whole blood. *Langmuir* 2011;27:4257–4264