

# Die pulmonale Hypertonie – historische Entwicklung, derzeitiger Stand der Therapie und Ausblick

## Pulmonary Hypertension – Historical Development, Current Therapy and Perspectives

### Autor

M. M. Hoepfer

### Institut

Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

**eingereicht** 19. 7. 2010  
**akzeptiert nach Revision**  
26. 7. 2010

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255681>  
Pneumologie 2010; 64:  
577–582 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.**  
**Marius M. Hoepfer**  
Abteilung Pneumologie  
Medizinische Hochschule  
Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
hoepfer.marius@mh-hannover.de

### Zusammenfassung

Dieser Artikel bietet eine kurze Übersicht über die Geschichte der pulmonalen Hypertonie, angefangen mit den Erstbeschreibungen der entsprechenden Lungengefäßveränderungen durch Ernst von Romberg und Victor Eisenmenger Ende des 19. Jahrhunderts. Die histopathologischen Veränderungen, die wir heute bei den verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie kennen, waren zum Teil bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts charakterisiert, aber erst in den 50er-Jahren gelang die Katheterisierung des rechten Herzens und der Lungengefäße, insbesondere durch die Pionierleistungen von Forßmann und Cournand. Erst dadurch wurde es möglich, das klinische Spektrum dieser Krankheitsentität und die Effekte therapeutischer Interventionen zu untersuchen. Die ersten Behandlungsversuche mit Vasodilatoren verliefen überwiegend erfolglos und erst in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts stand mit intravenösem Prostacyclin eine wirksame Therapie zumindest einer Variante der pulmonalen Hypertonie zur Verfügung. Mittlerweile hat das Verständnis der Pathogenese des Lungenhochdrucks deutlich zugenommen. Das Gleiche gilt für die Zahl der verfügbaren Therapien und Deutschland verfügt mittlerweile über eine gut etablierte Versorgungsstruktur für diese Erkrankung. Allerdings gibt es für die meisten Formen der pulmonalen Hypertonie noch keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten und nach wie vor viele ungelöste Fragen.

### Geschichtliche Entwicklung des Krankheitsbildes

Die erste Erwähnung des Krankheitsbildes, das wir heute pulmonale Hypertonie nennen, geht wahrscheinlich auf den deutschen Internisten Ernst von Romberg zurück, der 1891 während seiner Tätigkeit in Leipzig die „isolierte Sklerose

### Abstract

This article provides a brief overview on the history of pulmonary hypertension, starting with the first descriptions of the accompanying pulmonary vascular lesions by Ernst von Romberg and Victor Eisenmenger at the end of the 19<sup>th</sup> century. Many of the histopathological changes in the pulmonary vasculature found in the various forms of pulmonary hypertension had already been described in the first half of the 20<sup>th</sup> century. However, only through the pioneering work by Forßmann and Cournand during the middle of the 20<sup>th</sup> century was it finally possible to catheterise the right ventricle and the pulmonary arteries. After this it became feasible to study the clinical spectrum of the various forms of pulmonary hypertension as well as the effects of therapeutic interventions. Early treatment attempts with vasodilators, however, were not successful. Intravenous prostacyclin, used to treat some forms of pulmonary hypertension since 1980, became the first effective treatment. Since that time, our understanding of the pathogenesis of pulmonary hypertension has increased substantially, as has the number of effective therapies, at least for some forms of pulmonary hypertension. Many aspects of the disease, however, remain poorly understood and a cure is still not achievable for the majority of the affected patients.

der Lungenarterien“ beschrieb [1]. Nur wenige Jahre später, 1897, berichtete der Wiener Arzt Victor Eisenmenger über gleichartige histopathologische Veränderungen bei einem Patienten mit Ventrikelseptumdefekt [2]. Dieser Symptomenkomplex, bestehend aus primärem Links-Rechts-Shunt und den daraus resultierenden pulmonal-vaskulären Veränderungen mit konsekutiver pul-

monaler Hypertonie und Shuntumkehr sollte später Eisenmengers Namen tragen [3]. Zur Pathogenese dieser Veränderungen gab es zunächst keine klaren Vorstellungen. Abel Ayerza von der Universität Buenos Aires stellte 1902 die Vermutung auf, dass die später vorübergehend nach ihm benannte Erkrankung mit Zyanose, Dyspnoe, Polyglobulie und Sklerose der Pulmonalarterien die Folge der Syphilis sei (die erste Publikation, die den Begriff „Ayerza's disease“ einführt, stammte nicht von ihm selber, sondern von einem seiner Schüler [4]). Die vermeintliche Existenz einer syphilitischen pulmonalen Vaskulopathie hielt sich recht lange in der medizinischen Literatur, obgleich bis heute keine überzeugenden Berichte über einen möglichen Zusammenhang zwischen Syphilis und pulmonaler Hypertonie publiziert wurden.

Eine ausführliche Beschreibung der histopathologischen Veränderungen bei Krankheitsbildern, die wir unter dem Begriff pulmonale Hypertonie zusammenfassen, erfolgte in den 40er-Jahren durch Brenner und Kollegen [5]. Hier wurden erstmalig die konzentrischen und plexiformen Läsionen sowie die thrombotischen Veränderungen beschrieben, die später vor allem von Heath und Edwards sowie vom Ehepaar Wagenvoort systematisch analysiert wurden [6–8]. Brenner war wahrscheinlich auch derjenige, der den Begriff der primären pulmonalen Hypertonie einführte und als histologische (autoptische) Kriterien forderte, dass keine andere Ursache für die Sklerose der Pulmonalarterien vorliegen dürfe und dass gleichzeitig eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Hypertrophie vorliegen müsse [9].

Eine klinische Diagnose der pulmonalen Hypertonie war zum damaligen Zeitpunkt nicht möglich, da die Katheterisierung des kleinen Kreislaufs noch unbekannt war. Diese Möglichkeit entstand erst durch die Pionierleistung von André Cournand, der in den 50er-Jahren, inspiriert durch die Selbstversuche von Werner Forßmann (1929 als Assistenzarzt in Eberswalde), die diagnostische Katheterisierung des rechten Herzens und der Lungengefäße zur klinischen Anwendung brachte [10]. Cournand erhielt dafür 1956 gemeinsam mit Forßmann und seinem Chef Dickinson Woodruff Richards den Nobelpreis für Medizin.

Etwa 10 Jahre nach den Arbeiten von Cournand stellte der Londoner Kardiologe Paul Wood seine bahnbrechenden Untersuchungen zur Physiologie des Lungenkreislaufs vor. Er führte als Erster systematisch hämodynamische Untersuchungen am kleinen Kreislauf durch und ermittelte den oberen Normwert des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks bei 20 mmHg [11]. Dieser Wert hat bis heute Bestand [12–14]. Durch seine intensiven Forschungen, aber auch durch seine beeindruckende, durchaus streitbare Persönlichkeit wurde Wood bis zu seinem frühen Tod 1962 zur prägenden Gestalt im Feld der Lungenzirkulation.

Erstmalig in den Blickpunkt einer breiteren Öffentlichkeit geriet die pulmonale Hypertonie im Rahmen der „Menocil-Epidemie“, bei der in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine Häufung von Fällen schwerer pulmonaler Hypertonie beobachtet wurde, nachdem 1965 der Appetitzügler Menocil® (Wirkstoff Aminorex) auf den Markt gekommen war [15, 16]. Die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie ging erst wieder zurück, nachdem das Präparat 1968 vom Markt genommen wurde. Zweifel an der Lernfähigkeit des Menschen wurden in den nachfolgenden Jahren auch dadurch bestätigt, dass andere Appetitzügler mit ähnlichem Wirkmechanismus auf den Markt kamen, die wiederum zu einem Anstieg von Fällen schwerer pulmonaler Hypertonie führten [17–19].

Unter dem Eindruck der „Menocil-Epidemie“ fand 1971 eine WHO-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie statt. Auf dieser

Konferenz wurde u. a. die erste allgemein-gültige hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie verabschiedet. Obgleich aus zahlreichen Arbeiten von Paul Wood und anderen bekannt war, dass der obere Normwert des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks bei 20 mmHg lag, wurde der Grenzwert für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie seinerzeit oberhalb von 25 mmHg in Ruhe bzw. 30 mmHg unter Belastung festgelegt. Zeitzeugen berichten, dass der Definition des Ruhewertes eine stundenlange, teils hitzige und kontroverse Diskussion vorausgegangen war und dass die Definition des Belastungswertes am Ende eher als Resultat allgemeiner Erschöpfung angesehen wurde. Es wird sich kaum noch feststellen lassen, inwieweit diese Berichte zutreffen, zumal die Originaldokumente dieser Tagung nur schwer zugänglich sind.

Die nächste und vorerst letzte WHO-Konferenz fand 1998 im französischen Evian statt. Hier wurde erstmals die Einteilung der pulmonalen Hypertonie in 5 Gruppen festgelegt (Gruppe I: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH); Gruppe II: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen; Gruppe III: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen; Gruppe IV: chronisch thromboembolische Formen und Gruppe V: andere Formen). Die genaue Prävalenz der einzelnen Formen der pulmonalen Hypertonie ist nicht genau bekannt. Wahrscheinlich liegt die Zahl der Patienten mit PAH in Deutschland zwischen 2000 und 3000 und die Prävalenz der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) liegt wahrscheinlich etwas darunter [20]. Weitaus häufiger sind pulmonale Hypertonien bei Linksherzerkrankungen sowie bei chronischen Lungenerkrankungen [21]. Die Mehrzahl der Patienten mit systolischer oder diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels entwickelt im Laufe ihrer Erkrankung eine pulmonale Hypertonie [22, 23]. Ähnliches gilt für Patienten mit progredienten obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankungen [24, 25]. Insgesamt dürfte eine mindestens 5-stellige Zahl von Patienten in Deutschland von diesen Formen der pulmonalen Hypertonie betroffenen sein.

Diese Evian-Klassifikation wurde während der nachfolgenden, nun nicht mehr WHO-gesponsorten World-Symposien zur pulmonalen Hypertonie 2003 in Venedig und 2008 im kalifornischen Dana Point in einigen Details modifiziert, in ihrem Rahmen aber beibehalten (► **Tab. 1**) [26, 27].

In Venedig wurde der Begriff der primären pulmonalen Hypertonie durch den der idiopathischen PAH ersetzt, nicht zuletzt um den wenig präzisen Begriff der sekundären pulmonalen Hypertonie durch eine spezifischere Terminologie zu ersetzen. Im Rahmen der Dana-Point-Konferenz 2008 wurde dann erstmalig nach 1971 die hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie modifiziert, nachdem eine umfangreiche Auswertung der verfügbaren Literatur gezeigt hatte, dass die bisherige Definition der pulmonalen Hypertonie unter Belastung (mittlerer Pulmonalarteriendruck > 30 mmHg) keine ausreichende Grundlage hatte und dass gerade bei älteren Menschen deutlich höhere Werte physiologisch sein können [12]. Dementsprechend wurden die Belastungsgrenzwerte aus der hämodynamischen Definition der pulmonalen Hypertonie herausgenommen, während die Grenze von 25 mmHg in Ruhe beibehalten wurde [13, 14, 28, 29]. Anekdotisch sei angemerkt, dass dem aufmerksamen Beobachter möglicherweise aufgefallen ist, dass die jüngsten Europäischen Leitlinien diese Grenze nicht mehr bei > 25 mmHg, sondern bei  $\geq 25$  mmHg festlegen [13, 14]. Dabei handelte es sich zunächst um einen Übertragungsfehler, aber die Mitglieder der Leitlinienkommission waren sich abschließend einig, an dieser ursprünglich akzidentellen Änderung festzuhalten.

**Tab. 1** Aktuelle klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008 und ESC/ERS-Leitlinien 2009) [13, 14, 27].

<b>1 – Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1 Idiopathische PAH
1.2 Hereditäre PAH
1.2.1 BMPR2-Mutationen
1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3 Unbekannte Mutationen
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie
1.5 Persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen
<b>1* Pulmonale veno-occlusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale capilläre Hämangiomatose (PCH)</b>
<b>2 – Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung</b>
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Valvuläre Erkrankungen
<b>3 – Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2 Interstitielle Lungenerkrankheiten
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Fehlentwicklungen
<b>4 – Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
<b>5 – Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, <i>Lymphangioliomyomatose</i> , <i>Neurofibromatose</i> , <i>Vaskulitiden</i>
5.3 Metabolische Störungen: Glycogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

BMPR-2, bone morphogenetic protein receptor-2; ALK-1, Activin receptor-like Kinase 1 gene

## Geschichtliche Entwicklung der Therapie

Die ersten Behandlungsversuche der pulmonalen Hypertonie erfolgten mit Vasodilatoren, nachdem Paul Wood die Hypothese vertreten hatte, dass die Erkrankung zunächst durch vasokonstriktive Faktoren eingeleitet würde und es erst im weiteren Krankheitsverlauf zu den typischen Gefäßumbauprozessen käme [11]. Initiale Versuche, den Pulmonaldruck durch Vasodilatoren zu senken, erfolgten bereits 1954 durch Dresdale et al. [30]. In den 70er- und 80er-Jahren wurden praktisch alle verfügbaren Vasodilatoren auf ihre Wirksamkeit bei pulmonaler Hypertonie untersucht, ohne dass es möglich war, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Erst Stuart Rich von der University of Chicago gelang es zu demonstrieren, dass nur ein kleiner Teil der Patienten mit „primärer pulmonaler Hypertonie“ ausgesprochen vasoreagibel ist und erfolgreich mit hoch dosierten

Calciumantagonisten behandelt werden kann [30–33]. Diese Einschätzung gilt noch heute; allerdings ist der Anteil der Patienten, die entsprechend behandelt werden können mit < 5 % der gesamten Patientenpopulation verschwindend gering [34, 35].

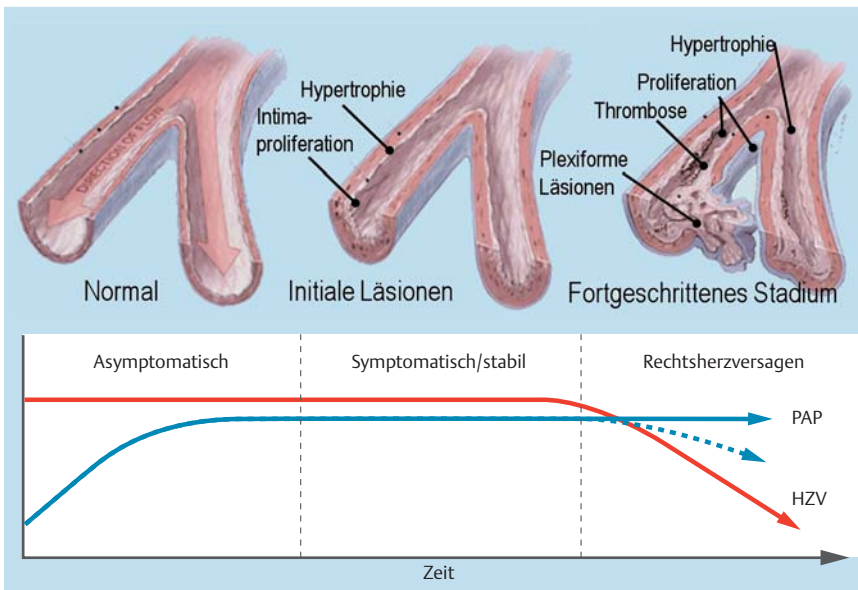
Die Hypothese, dass es sich bei der PAH um eine Erkrankung handelt, der eine pulmonale Vasokonstriktion zugrunde liegt, gilt mittlerweile als widerlegt, spätestens nachdem das Gen der familiären bzw. hereditären Form der PAH identifiziert wurde. Dabei handelt es sich um BMPR-II (bone morphogenetic protein receptor-II) [36, 37], welches an die Regulation vaskulärer Umbauprozesse beteiligt ist. Nicht zuletzt wegen dieser Entdeckung ist es zu einem Paradigmenwechsel gekommen, sodass die PAH mittlerweile als eine Erkrankung angesehen wird, die primär durch Umbauprozesse in der Lungenstrombahn entsteht (Abb. 1), deren Pathogenese nach wie vor nicht in allen Details verstanden wird, die aber auf zellulärer Ebene gewisse Ähnlichkeiten mit malignen Erkrankungen aufweist (Abb. 2) [38, 39].

Die moderne Therapie dieser Erkrankung begann mit der Einführung von intravenösem Prostacyclin (Epoprostenol) in den Jahren 1980/1981 [40, 41]. Zur selben Zeit wurden die ersten erfolgreichen Herz-Lungen-Transplantationen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie durchgeführt [42] und die Epoprostenol-Therapie war zunächst lediglich als Überbrückung bis zur Transplantation gedacht. Allerdings verbesserten sich einige der so behandelten Patienten deutlich, sodass eine Transplantation in vielen Fällen nicht mehr erforderlich war. Mit der intravenösen Epoprostenol-Therapie konnte erstmalig die Prognose von Patienten mit PAH verbessert werden [43] und es wurde spekuliert, ob die Effekte dieser Therapie über eine reine pulmonale Vasodilatation hinausgingen oder ob nicht auch Effekte auf die pulmonal-vaskulären Umbauprozesse für den langfristigen Therapieeffekt mitverantwortlich waren.

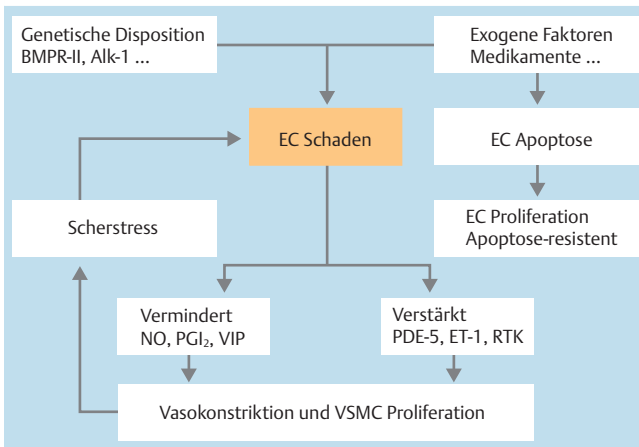
In den folgenden Jahren wurde die Behandlung der PAH durch die Einführung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sowie neuerer Prostacyclin-Analoga weiter verbessert [44–47]. Nachdem es noch im Jahr 2000 in Deutschland keine für die PAH zugelassene Therapie gab, stehen mittlerweile 7 Präparate aus 3 Substanzklassen zur Verfügung [48]. Parallel hat sich eine solide Infrastruktur für die Versorgung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie entwickelt. Es gibt einige etablierte und international renommierte Schwerpunktzentren für diese Erkrankung und erste regionale Netzwerke, sodass eine flächendeckende Versorgung dieser Patienten gewährleistet ist. Dies gilt nicht nur für die medikamentöse Therapie, sondern auch für andere Therapieverfahren wie die pulmonale Endarterektomie bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie [20, 49] oder die Lungen- bzw. Herz-Lungen-Transplantation für Patienten mit therapierefraktären Verläufen [42].

## Ausblick

Viele dieser Entwicklungen wurden gerade in den letzten Jahren entscheidend durch deutsche Zentren beeinflusst, allen voran durch die Arbeitsgruppe von Werner Seeger in Gießen [50–60]. Dies gilt auch für die Entwicklung neuer Therapieansätze, die sich derzeit in klinischen Studien befinden [61–63]. Von besonderer Bedeutung sind dabei möglicherweise die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, die erstmalig die Perspektive einer zumindest partiellen Rückbildung der obliterativen Gefäßläsionen bei Patienten mit PAH eröffnen [58, 62, 64]. Dieser Ansatz illustriert ein-



**Abb. 1** Gefäßveränderungen der pulmonal arteriellen Hypertonie und deren hämodynamische Konsequenzen (modifiziert nach [65]). In der oberen Hälfte der Abbildung sind schematisch die dominierenden histopathologischen Veränderungen bei pulmonal arterieller Hypertonie dargestellt. Hypertrophie der Media, Intimaproliferation und thrombotische Veränderungen führen zu einer progredienten Obliteration der Lungenstrombahn. Im unteren Abschnitt sind die hämodynamischen Konsequenzen abgebildet. Das rechte Herz begegnet dem erhöhten Strömungswiderstand mit einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP). Das Herzzeitvolumen (HZV) bleibt dadurch zunächst in Ruhe noch normal, kann aber unter Belastung nicht adäquat gesteigert werden. Im Spätstadium der Erkrankung kommt es zu einer Insuffizienz des rechten Herzens mit Abnahme des Herzzeitvolumens auch in Ruhe und gelegentlich sogar zu einer Abnahme des Pulmonaldrucks als Ausdruck der Kontraktionsschwäche des rechten Ventrikels.



**Abb. 2** Hypothese zur Pathogenese der pulmonal arteriellen Hypertonie (vereinfachte Darstellung).

Im Zentrum der gegenwärtigen Überlegungen steht die pulmonal-vaskuläre Endothelzelle, die durch zahlreiche, zum größten Teil noch unbekannte, Noxen geschädigt werden kann. Zur Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie gehört offenbar eine genetische Disposition. Einige der verantwortlichen Gene wurden bereits identifiziert. Offenbar kommt es bei den betroffenen Patienten einerseits zu einer Apoptose der Endothelzellen mit nachfolgender Proliferation von Apoptose-resistenten Endothelzellen, die für die Intimaproliferation mit verantwortlich sind. Gleichzeitig entwickelt sich Dysbalance vasoaktiver Mediatoren, die in einer gesteigerten Vasokonstriktion sowie Proliferation glatter Muskelzellen resultieren. Erst einmal in Gang gekommen, perpetuieren sich diese Prozesse durch den erhöhten Druck sowie der gesteigerten Scherstress im Lungenkreislauf. BMPR-II, bone morphogenetic protein receptor-II; ALK-1, aktivine-like-kinase-I; EC, Endothelzelle; NO, Stickstoffmonoxid; PGI<sub>2</sub>, Prostacyclin; VIP, vasoaktives intestinales Peptid, PDE-5, Phosphodiesterase-5; ET-1 Endothelin-1; RTK, Rezeptor-Tyrosinkinase; VSMC, glatte Gefäßmuskelzellen.

druckvoll die Früchte des Zusammenwirkens von Grundlagenforschung und klinischer Wissenschaft, die in kaum einem anderen Feld in den letzten Jahren so dynamisch und erfolgreich war, wie in dem der pulmonalen Hypertonie. Gleichzeitig wird damit der oben beschriebene Paradigmenwechsel im Verständnis der Pathogenese nachvollzogen und die Forschung der kommenden Jahre dürfte mehr denn je dem Verständnis der Gefäßumbauprozesse bei den verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie

gewidmet sein mit dem Ziel, diese langfristig zur Rückbildung zu bringen. Neben der PAH und der CTEPH rücken nun auch die anderen Gruppen der pulmonalen Hypertonie in das Blickfeld der klinischen Forschung [20, 24, 25]. Diese Formen des Lungenhochdrucks sind wesentlich häufiger als die PAH, aber bislang ist völlig unklar, ob, wann und wie sie behandelt werden sollten.

### Schlussbemerkung und Danksagung

Ich bin kein Medizinhistoriker und kann trotz aller Sorgfalt nicht ausschließen, dass einige der geschichtlichen Angaben sowie auch der Quellenangaben in diesem Text nicht immer ganz zutreffend sind. Sollte dies der Fall sein, bitte ich um korrigierende Anmerkungen, gleichzeitig aber auch um Nachsicht. Gleiches gilt für all die Leistungen und Errungenschaften, auf die ich schon aus Platzgründen nicht eingegangen bin. Bedanken möchte ich mich bei meinem geschätzten Kollegen Prof. Robert Naeije von der Erasmus Universität Brüssel, der schon länger als ich das Geschehen auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie als Zeitzeuge begleitet und mir unschätzbare Hilfe bei der Erstellung dieses Artikels geleistet hat.

### Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Lilly, LungRx, Novartis und Pfizer erhalten.

### Literatur

- 1 Romberg E von. Dtsch Arch Klin Med 1891; 48: 197–206
- 2 Eisenmenger V. Z Klin Med 1897; 32: 1–28
- 3 Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. Br Med J 1958; 2: 755–762
- 4 Arriliga. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1924; 48: 292–303
- 5 Brenner O. Sclerosis of pulmonary artery with thrombosis. Arch Intern Med 1931; 47: 799–805
- 6 Heath D, Smith P, Gosney J et al. The pathology of the early and late stages of primary pulmonary hypertension. Br Heart J 1987; 58: 204–213

- 7 Wagenvoort CA. Vasoconstrictive primary pulmonary hypertension and pulmonary veno-occlusive disease. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 97–113
- 8 Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol* 1970; 101: i
- 9 Brenner O. *Arch Intern Med* 1935; 56: 211–237
- 10 Cournaud A, Riley RL, Breed ES et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest* 1945; 24: 106–116
- 11 Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958; 20: 557–570
- 12 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 13 Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- 14 Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537
- 15 Greiser E, Gahl K. [Causality demonstration of primary vascular pulmonary hypertension induced by aminorex fumarate]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1972; 78: 1073–1076
- 16 Bass O, Gurtner HP. [Evolution of primary vascular pulmonary hypertension following ingestion of aminorex fumarate (Menocil). Preliminary communication]. *Schweiz Med Wochenschr* 1973; 103: 1794
- 17 Kramer MS, Lane DA. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 361–364
- 18 Rothman RB, Ayestas MA, Dersch CM, Baumann MH. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1999; 100: 869–875
- 19 Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616
- 20 Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020
- 21 Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85–S96
- 22 Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119–1126
- 23 Lam CS, Borlaug BA, Kane GC et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; 119: 2663–2670
- 24 Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367
- 25 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385
- 26 Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S
- 27 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54
- 28 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66
- 29 Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 790–791
- 30 Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954; 30: 195–207
- 31 Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135–141
- 32 Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1323–1327
- 33 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81
- 34 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
- 35 Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087
- 36 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
- 37 Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92–102
- 38 Humbert M, Hoeper MM. Severe pulmonary arterial hypertension: a forme fruste of cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 551–552
- 39 Voelkel NF, Cool C, Lee SD et al. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114: 225S–230S
- 40 Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1: 1046–1047
- 41 Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409–415
- 42 Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–564
- 43 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302
- 44 Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 407–414
- 45 Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 198–209
- 46 Olschewski H, Gombert-Maitland M. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 801–901
- 47 Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863
- 48 Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: European Guidelines 2009. *Pneumologie* 2010; 64: 401–414
- 49 Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29–35
- 50 Olschewski H, Walrath D, Schermuly R et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820–824
- 51 Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607
- 52 Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329
- 53 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515–522
- 54 Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164
- 55 Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141
- 56 Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–1496
- 57 Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest

- base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169–177
- 58 *Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F.* Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412–1413
- 59 *Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS et al.* Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 881–891
- 60 *Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G et al.* Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation* 2007; 115: 2331–2339
- 61 *Grimminger F, Weimann G, Frey R et al.* First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–792
- 62 *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; epub June 25
- 63 *Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al.* Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; epub June 7
- 64 *Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA et al.* Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811–2821
- 65 *Gainé SP, Rubin LJ.* Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–725