

W.M. Kuebler
H. Kuppe

Zelluläre Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

Eingegangen: 4. Januar 2002
Akzeptiert: 15. April 2002

Cellular pathophysiology of pulmonary hypertension

■ **Zusammenfassung** Die pulmonale Hypertonie umfasst eine Gruppe von Erkrankungen heterogener Ätiologie, die mit einem Anstieg des hydrostatischen Druckes in der Lungenstrombahn einhergehen. Während sich die sekundäre pulmonale Hypertonie zumeist als direkte Folge eines akuten oder chronischen linksventrikulären Pumpversagens entwickelt, resultieren die primären Formen häufig aus charakteristischen Gendefekten oder typischen Auslösemechanismen. Trotz ihrer unterschiedlichen Pathogenese weisen jedoch die verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie ähnliche pathophysiologische Veränderungen und zelluläre Reaktionsmuster in der pulmonalen Mikrozirkulation auf.

Die Dysfunktion der pulmonalvaskulären Endothelzellen, die den hämodynamischen Veränderungen unmittelbar exponiert sind, ist die treibende Kraft des pathophysiologischen Geschehens. Die endotheliale Dysfunktion bewirkt durch eine verminderte Freisetzung vasodilatierender, anti-proliferativer Mediatoren bei gleichzeitig vermehrter Produktion vasokonstriktiver, proliferativer Substanzen nicht nur eine zunehmende pulmonale Vasokonstriktion, sondern unterstützt auch die pathologischen Umbauprozesse in Gefäßintima und -media. Darüber hinaus trägt das pulmonale Endothel durch die Rekrutierung von Thrombozyten und Leukozyten wesentlich zur Freisetzung zusätzlicher vasokonstriktiver, proliferativer Faktoren und zur Bildung charakteristischer Gefäßthromben bei. Diese endothelial initiierten Pathomechanismen verstärken sich zudem wechselseitig, führen zu einem weiteren Anstieg des pulmonalen Strömungswiderstandes und fixieren schließlich die pulmonale Hypertonie.

Die pulmonale Hypertonie beschreibt folglich nicht nur eine Änderung der Lungenhämodynamik, sondern umfasst ein komplexes zelluläres Geschehen, an dem parenchymatöses Lungengewebe und korpuskuläre Blutbestandteile gleichermaßen beteiligt sind. Bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte ist dieser multifaktorielle Charakter der Erkrankung zu berücksichtigen.

■ **Summary** Pulmonary hypertension comprises a group of diseases with heterogeneous etiology characterized by an increase of hydrostatic pressure in the pulmonary vascular bed. While secondary pulmonary hypertension predominantly results from acute or chronic left ventricular failure, characteristic gene defects or predisposing risk factors lead to var-

Priv.-Doz. Dr. W.M. Kuebler (✉)
Institut für Physiologie
Freie Universität Berlin
Arnimallee 22
14195 Berlin, Germany
Tel.: ++49-30 / 84 45 16 48
Fax: ++49-30 / 84 45 16 34
E-Mail: kuebler@zedat.fu-berlin.de

Prof. Dr. H. Kuppe
Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany
Tel.: ++49-30 / 45 93 2601
Fax: ++49-30 / 45 93 27 00
E-Mail: kuppe@dhzb.de

ious forms of primary pulmonary hypertension. Despite its diverse pathogenesis, pulmonary hypertension exhibits a uniform cellular pathophysiology in the pulmonary microcirculation.

The dysfunction of lung vascular endothelial cells, which are the front line in response to hemodynamic changes in the pulmonary circulation, is the pathophysiological driving force of pulmonary hypertension. Endothelial dysfunction is characterized by a reduced production of vasodilative, anti-proliferative mediators and an increased release of vasoconstrictive, proliferative factors. This apparent imbalance not only enhances pulmonary vasoconstriction, but supports pathologic remodeling processes in the vascular intima and media. In addition, the pulmonary endothelium recruits platelets and leukocytes, thus, contributing to further release of vasoconstrictive and proliferative mediators and characteristic thrombus formation. These endothelium-derived pathomechanisms amplify each other, further enhance pulmonary vascular resistance, and finally result in fixation of the hypertensive state.

Hence, pulmonary hypertension not only describes an alteration of lung hemodynamics, but comprises a complex set of pathophysiological events in both lung parenchymal cells and circulating blood cells. For development of new therapeutical strategies, the multifactorial character of the disease should be considered.

■ **Schlüsselwörter** Pulmonale Hypertonie – Endotheliale Dysfunktion – Vaskulärer Gefäßumbau – Thrombose – Entzündung

■ **Key words** Pulmonary hypertension – endothelial dysfunction – vascular remodeling – thrombosis – inflammation

Einleitung

In einem Autopsiebefund berichtete der Leipziger Internist Ernst Romberg 1891 von einer auffälligen Wandverdickung des pulmonalarteriellen Gefäßbaumes (133), die sich bis in dessen terminale Verzweigungen fortsetzte, und beschrieb damit erstmals die primäre pulmonale Hypertonie. Obgleich es Romberg noch „unmöglich schien, die Ursache dieser eigenartigen Erkrankung der Lungenarterie aufzufinden“, folgerte er zurecht, dass „die Verengung des Gefäßlumens ein bedeutendes Stromhindernis bildete, dem durch die enorme Hypertrophie des rechten Herzens entgegengearbeitet wurde“, und beschrieb somit bereits die grundlegenden hämodynamischen Zusammenhänge der pulmonalen Hypertonie (PH).

Seit der Erstbeschreibung durch Romberg haben die immensen

Fortschritte auf den Gebieten der vaskulären, der Zell- und der Molekularbiologie unser Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge erheblich erweitert. Dies ermöglicht neue Einblicke in die komplexen Zusammenhänge zwischen hämodynamischen Veränderungen und aktiven zellulären Reaktionen in der Lungenstrombahn. Die pulmonale Hypertonie weist dabei typische Charakteristika der Angiogenese, des Gefäßumbaus, der Thrombose und der Inflammation auf. Die diesen Veränderungen zugrundeliegenden aktiven Prozesse in Gefäßintima und -media, sowie die Beteiligung von Blutplättchen und inflammatorischen Zellen werden in dieser Übersicht in Kürze dargestellt. Vorab ist es allerdings erforderlich, die Definition der PH zu erörtern und ihre verschiedenen Formen voneinander abzugrenzen.

Definition und Klassifikation

In der jüngeren Literatur kursieren unterschiedliche Definitionen der PH, die teilweise erheblich differieren. Nach einer Übereinkunft des *American College of Chest Physicians* (ACCP) von 1993, der wir in dieser Übersicht folgen, liegt eine PH vor, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP) in Ruhe 25 bzw. unter Belastung 30 mmHg übersteigt (135). Nach Gurtner und Mitarbeitern liegt eine PH vor, wenn der systolische PAP 40 mmHg übersteigt (53), nach einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit von Moraes et al. hingegen bereits bei einem systolischen PAP >30 mmHg bzw. einem mittleren PAP ≥19 mmHg (96). Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass sich diese Definitionen strenggenommen jeweils auf Meereshöhe beziehen, da mittlerer und systolischer PAP in größeren Höhen regelmäßig 25 bzw. 40 mmHg übersteigen (116, 139).

Auch die Klassifikation der PH gestaltet sich uneinheitlich. Einerseits ist in Abhängigkeit vom hauptsächlich betroffenen Gefäßgebiet zwischen arteriellen, kapillaren und venösen Formen der PH, andererseits zwischen primärer und sekundärer PH zu unterscheiden. Tabelle 1 gibt die 1998 in Evian auf dem *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* der World Health Organization verabschiedete diagnostische Klassifikation der PH wieder (128). Allerdings weisen die pathophysiologischen Veränderungen und die sich daraus ergebenden therapeutischen Implikationen bei verschiedenen Formen der schweren PH große Ähnlichkeit auf (114), da sich arterielle, kapillare und venöse Formen der PH zu meist überlappen. Mittels Mikropunktionstechnik bestimmten Nagasaka und Mitarbeiter das mikrovaskuläre Druckprofil in isoliert-perfundierten Katzenlungen unter

Tab. 1 Diagnostische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach WHO

<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmonalarterielle Hypertonie <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Primäre pulmonale Hypertonie <ol style="list-style-type: none"> a) Sporadisch b) Familiär 1.2. In Zusammenhang mit: <ol style="list-style-type: none"> a) Kollagenöser Gefäßerkrankung b) Kongenitalem systemisch-pulmonalem Shunt c) Portaler Hypertension d) HIV-Infektion e) Arzneimitteln/Toxinen <ol style="list-style-type: none"> i) Appetitzügler ii) Andere f) Persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen g) Anderen 2. Pulmonalvenöse Hypertonie <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Linksatriale oder linksventrikuläre Herzerkrankung 2.2. Linksseitige Herzklappenerkrankung 2.3. Extrinsische Kompression der zentralen Lungenvenen <ol style="list-style-type: none"> a) Fibrosierende Mediastinitis b) Adenopathie/Tumor 2.4. Pulmonalvenöse Verschlusskrankheit 2.5. Andere 3. PH bei Störungen des Respiratortraktes <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung 3.3. Schlaf-Apnoe-Syndrom 3.4. Störung mit alveolarer Hypoventilation 3.5. Chronische Höhenexposition 3.6. Neonatale Lungenerkrankung 3.7. Alveolo-kapillare Dysplasie 3.8. Andere 4. PH aufgrund von chronischen thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Thromboembolische Obstruktion proximaler Pulmonalarterien 4.2. Obstruktion distaler Pulmonalarterien <ol style="list-style-type: none"> a) Lungenembolie (Thrombus, Tumor, Ova und/oder Parasiten, Fremdkörper) b) In-situ-Thrombose c) Sichelzellanämie 5. PH aufgrund von Störungen, die direkt die Pulmonalgefäße betreffen <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Inflammation <ol style="list-style-type: none"> a) Schistosomiasis b) Sarkoidose c) Andere 5.2. Pulmonalkapillare Hämangiomatose

normoxischer (30% O₂) und hypoxischer (2% O₂) Beatmung (99). Obgleich die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion in erster Linie in den kleinen muskularisierten Pulmonalarterien erfolgt (32, 71), stieg unter hypoxischer Ventilation der mikrovaskuläre Druck nicht nur in den präkapillaren Gefäßen, sondern auch in den postkapillaren Venolen signifikant an. Nagasaka et al. konnten somit nachweisen, dass Druckveränderungen im kleinen Kreislauf nicht nur retrograd, sondern teilweise auch antegrad fortgeleitet

werden. Ein entsprechend generalisierter Anstieg des hydrostatischen Druckes in allen Abschnitten des pulmonalen Kreislaufs liegt vermutlich dem uniformen Krankheitsbild der verschiedenen PH-Formen zugrunde. Die Transmission pulmonalarterieller Druckschwankungen auf das kapillare und venuläre Gefäßbett resultiert dabei aus spezifischen morphologischen und physiologischen Charakteristika der pulmonalen Mikrozirkulation: (i) Im pulmonalen Gefäßnetz zweigen Kapillaren nicht nur aus den präkapillaren

Widerstandsgefäßen, sondern häufig auch aus Arteriolen mit Durchmessern >100 µm ab, so dass sie pulmonalarteriellen Druckschwankungen direkt exponiert sind (66). (ii) Durch die inhomogene Verteilung der glatten Gefäßmuskulatur in pulmonalen Arteriolen resultiert eine ungleichmäßige Vasokonstriktion, so dass Schwankungen des hydrostatischen Drucks in definierte Kapillargebiete fortgeleitet werden (7, 48). (iii) Schließlich induzieren verschiedene Stimuli wie Hypoxie (126), Serotonin (127) oder Thromboxan A₂ (125) neben einer arteriellen auch eine deutliche Venokonstriktion in der Lungenstrombahn, die in einem Anstieg des hydrostatischen Druckes in kapillaren und postkapillaren Gefäßsegmenten resultiert. Wie in den folgenden Abschnitten dieser Übersicht dargelegt, sind diese Stimuli entscheidend an der Pathophysiologie der schweren pulmonalen Hypertonie beteiligt. Ihnen könnte daher hinsichtlich der generalisierten Ausbreitung des Hochdruck-Geschehens auf alle Abschnitte der pulmonalen Mikrostrombahn eine wesentliche Rolle zukommen.

Obgleich sich folglich Pathophysiologie und Verlauf der schweren PH-Formen nicht wesentlich unterscheiden, weisen insbesondere die idiopathischen Formen, die unter dem Begriff der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) zusammengefasst werden, pathogenetisch eine Reihe zellulärer Besonderheiten auf, die hier kurz angesprochen werden sollen.

Primäre pulmonale Hypertonie

Die Inzidenz der PPH beträgt derzeit in Europa und den USA ca. 1,5 zu 1 Million per annum (1), ihre Prävalenz 1300 pro Million (39). Durch Einnahme von Appetitzüg-

lern der Aminorex- (52) und der Fenfluramin-Familie (1) sowie durch Anilin-kontaminiertes Rapsöl (69, 143) kam es allerdings in den 60er, 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts jeweils zu einem epidemischen Auftreten der Erkrankung in Europa, in dessen Folge die Inzidenz teilweise um das 25fache anstieg (1). Nach dem Register der National Institutes of Health beträgt dabei die mittlere Überlebensdauer nach Krankheitsdiagnose nur 2,5 Jahre (31).

Pathogenetisch führen die Proliferation mikrovaskulärer Endothelzellen sowie Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur in pulmonalen Arterien und Arteriolen zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Strömungswiderstandes (154, 155). Histopathologisch resultieren diese Veränderungen in der prognostisch ungünstigen Ausbildung typischer Läsionen (117, 153), in denen die Endothelzellen das Gefäßlumen durch konzentrisches Wachstum zwiebelschalenartig ausfüllen (154). Diese sog. plexiformen Läsionen wurden von Voelkel und Mitarbeiter im Sinne einer „fehlgeleiteten Angiogenese“ interpretiert (152). Der prominenten Intimaproliferation liegt eine monokonale Expansion der Endothelzellen zugrunde, die Ähnlichkeit mit neoplastischen Prozessen aufweist (78, 152).

Die familiäre Häufung der Erkrankung wurde bislang bei 6–10% der Patienten beschrieben (86, 130), ist vermutlich jedoch wesentlich verbreiteter. In jüngsten Untersuchungen wurde bei 13 von 50 Patienten (26%) eine genetische Mutation als vermutliche Krankheitsursache dokumentiert (145). Benz und Mitarbeiter konnten sogar in 26 von 30 Patienten (86%) eine familiäre Häufung der Erkrankung feststellen (9). Die familiäre PPH wird autosomal dominant mit reduzierter Penetranz vererbt (161) und ist durch eine

genetische Antizipation, d.h. einen zunehmenden Schweregrad der Erkrankung in nachfolgenden Generationen, gekennzeichnet (85). Kürzlich konnten charakteristische Mutationen des bone morphogenetic protein receptor 2-Gens (33, 144) auf Chromosom 2q31–q32 (PPH1-Region) (97, 105) bei 47–88% der Patienten mit familiärer PPH, jedoch nicht in einem gesunden Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Bone morphogenetic protein receptor II (BMPRII) ist ein Rezeptor für Liganden der transforming growth factor- β (TGF- β) Familie (161), die die Proliferation endothelialer und glatter Gefäßmuskelzellen hemmen (14). Entsprechen resultieren Mutationen des BMPRII-Gens, die zu einer Haploinsuffizienz des Rezeptors führen, vermutlich in einer exzessiven Proliferation von Gefäßintima und -media (87). Da jedoch nicht alle betroffenen Familien BMPRII-Mutationen aufwiesen, scheinen auch andere Gendefekte die Krankheit auslösen zu können (145). Grünig und Mitarbeiter identifizierten kürzlich in 2 von 5 betroffenen Familien eine Kopplung mit der PPH1-Region, in den verbleibenden 3 Familien hingegen die Kopplung mit einem benachbarten Genlocus (PPH2-Region) auf Chromosom 2q31, und berechneten die Wahrscheinlichkeit für eine genetische Heterogenität der PPH mit $1,9 \times 10^5 : 1$ (50).

Neben genetischen Defekten bestimmter TGF- β -Rezeptoren scheinen zudem auch funktionelle Mutationen von Bax, eines proapoptotischen Mitglieds der Bcl-2 Gen-Familie, zur monoklonalen Expansion der Endothelzellen beizutragen (167). Diese endothelialen Mutationen gehen typischerweise mit einer Defizienz von DNA-Reparaturproteinen, d.h. einem grundsätzlich „mutatorischen Phänotyp“, einher (68, 167). Mittels Oligonukleotid-Microarray-Technik wurde zudem

kürzlich bei PPH-Patienten eine veränderte pulmonale Expression verschiedener Onkogene, Apoptosegene sowie von Genen diagnostiziert, die für verschiedene Angiogenese-Mediatoren, Proteine der TGF- β -Familie, Kinasen sowie spezifische Ionenkanäle kodieren (45). Die pathophysiologischen Konsequenzen, die sich aus diesen spezifischen Expressionsmustern ergeben, sind allerdings noch weitestgehend unklar.

Schließlich ist vermutlich auch die verminderte Expression spezifischer Kationenkanäle an der Pathogenese der familiären PPH beteiligt. Yuan et al. wiesen in pulmonalarteriellen Gefäßmuskelzellen von 2 Patienten mit PPH eine reduzierte Gentranskription für spannungsabhängige Kaliumkanäle vom Typ Kv 1.5 sowie entsprechend verminderte Kationenströme nach (170). Da die resultierende Membrandepolarisation über einen Calcium-Einstrom die Proliferation und Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur induziert (118), kann auch der verminderten Aktivität der Kaliumkanäle hinsichtlich der PPH ätiologische Bedeutung zukommen.

Sekundäre pulmonale Hypertonie

Der sekundären pulmonalen Hypertonie (SPH) liegt pathophysiologisch eine heterogene Gruppe von Primärerkrankungen zugrunde. Am bei weitem häufigsten wird die SPH durch eine Stauung des Blutabflusses aus der Lunge in Folge eines linksventrikulären Pumpversagens verursacht, kann jedoch auch aus einer pulmonalen Überperfusion z.B. auf der Grundlage eines Links-Rechts-Shunts oder aus einer Abnahme des effektiven pulmonalen Gefäßquerschnitts resultieren (36). Letztere entwickelt sich entweder obliterativ in Folge chronisch

Tab. 2 Pathophysiologische Klassifikation der sekundären pulmonalen Hypertonie

Kategorie	Mechanismus
1. Passiv	Pulmonalvenöse Hypertonie
2. Hyperkinetisch	Erhöhte pulmonale Durchblutung
3. Obliterativ	Inflammatorische/proliferative pulmonalvaskuläre Erkrankung
4. Obstruktiv	Thromboembolische Erkrankung
5. Vasokonstriktiv	Hypoxie, vasoaktive Mediatoren

entzündlicher oder proliferativer Erkrankungen, aufgrund eines obstruktiven Verschlusses pulmonaler Gefäße durch thrombotische oder embolische Ereignisse, oder resultiert aus einer aktiven Konstriktion pulmonaler Gefäßsegmente (Tabelle 2). Aufgrund der komplexen Wechselwirkungen zwischen hämodynamischen Veränderungen und aktiven zellulären Reaktionen überlappen sich diese Kategorien zumeist.

Trotz ihrer unterschiedlichen Pathogenese gleichen die pathophysiologischen Veränderungen der schweren SPH-Formen in auffälliger Weise jenen der PPH. In beiden Fällen ändern sich die mechanischen Druck-, Scher- und Dehnungskräfte, die unmittelbar auf die Gefäßwand einwirken. Infolge dessen ist die pulmonalvaskuläre Endothelzelle die primäre Effektorzelle der PH (114).

Gefäßendothel

Die hämodynamischen Veränderungen der PH resultieren in einer Dysfunktion des pulmonalen Endothels, sofern diese nicht bereits durch die auslösende Grunderkrankung induziert wurde (34, 61, 84). Die endotheliale Dysfunktion ist durch eine Imbalance der Freisetzung vasoaktiver Substanzen mit einem deutlichen Übergewicht vasokonstriktiver Mediatoren gekennzeichnet. Zum einen ist die endotheliale Produktion des Vasodilators Prostacyclin (PGI_2) bei der PH eingeschränkt. So stellten Badesch und Mitarbei-

ter in Pulmonalarterienringen neonataler Kälber mit schwerer pulmonaler Hypertonie, die durch chronische hypobare Hypoxie induziert worden war, eine verminderte PGI_2 -Produktion fest (3). Bei Patienten mit PPH oder SPH konnte mittels Immunhistochemie, Western Blot-Analyse und in situ Hybridisierung eine verminderte Transkription und Protein-Expression der PGI_2 -Synthase nachgewiesen werden (148), zudem ist die renale Exkretion des stabilen PGI_2 -Metaboliten 2,3-Dinor-6-Keto-Prostglandin $\text{F}_{1\alpha}$ bei diesen Patienten reduziert (24).

Hinsichtlich der Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO, EDRF) bei der PH weichen die experimentellen Befunde zum Teil deutlich voneinander ab, da diesbezüglich erhebliche Speziesunterschiede existieren. Aus diesem Grunde beschränkt sich dieser Abschnitt auf Untersuchungen am Menschen, für Befunde in anderen Spezies sei auf die umfassende Übersicht von Hampl & Herget verwiesen (55). In humanem Lungengewebe bestimmten Giaid und Saleh mittels Immunhistochemie, in situ-Hybridisierung und Northern Blot-Analyse die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS). Während Kontrollungen im gesamten Gefäßgebiet eine hohe eNOS-Expression aufwiesen, war diese in Lungen von PH-Patienten deutlich reduziert bzw. nicht mehr nachweisbar. Bei den PH-Patienten korrelierte zudem die arterielle Expression des Enzyms invers mit dem pulmonalvaskulären Widerstand (46).

Porter und Mitarbeiter bestimmten mittels intravaskulärem Ultraschall den pulmonalarteriellen Durchmesser bei PH-Patienten (122). Während die Vasodilatation der Pulmonalarterie nach Gabe von Acetylcholin, einem Stimulus der endothelialen NO-Freisetzung, vollständig ausblieb, konnte sie durch den Endothel-unabhängigen NO-Donor Nitroglycerin weiterhin induziert werden (121). Diese Hinweise auf eine verminderte endotheliale NO-Freisetzung bei PH-Patienten werden durch Untersuchungen von Cooper und Mitarbeitern gestützt, die die pulmonale Blutfließgeschwindigkeit mittels Dopplerdraht quantifizierten (30). Während in einem gesunden Kontrollkollektiv die intra-pulmonale Infusion des NO-Synthase-Inhibitors L-NMMA (N^G -Monomethyl-L-Arginin) eine deutliche Vasokonstriktion induzierte, blieb diese Antwort bei Patienten mit SPH vollständig aus. Da die vaso-konstriktive Antwort auf das NO-unabhängige α -Sympathomimetikum Phenylephrin in beiden Gruppen gleich war, spricht auch dieser Befund für eine defiziente basale NO-Produktion im pulmonalen Kreislauf der PH-Patienten.

Endothelial freigesetztes NO reguliert den Gefäßtonus durch die Aktivierung der Guanylatcyclyase in den angrenzenden Gefäßmuskulzellen. Der resultierende Anstieg der intrazellulären Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibiert die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und bewirkt durch die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur eine Vasodilatation (63). Sowohl NO als auch PGI_2 hemmen zudem die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur (42, 138), die Aggregation von Thrombozyten (89, 151) sowie die pro-inflammatorische Adhäsionskaskade der Leukozyten (16, 73) und inhibieren somit zelluläre Veränderungen, die die pulmonale Hypertonie verstärken und

die im Folgenden näher erörtert werden. Die verminderte endotheliale Freisetzung von PGI_2 und NO greift somit auf verschiedenen Ebenen in das pathophysiologische Geschehen der PH ein und führt zu einem weiteren Anstieg des pulmonalen Strömungswiderstandes.

Diese Effekte der verminderten endothelialen Freisetzung vasodilatierender Substanzen werden durch eine gesteigerte Bildung von Endothelin-1 (ET-1) in den pulmonalvaskulären Endothelzellen zusätzlich verstärkt. Die vermehrte endotheliale Produktion von ET-1 ist in herzinsuffizienten Ratten mit SPH auf mRNA- und Proteinebene nachweisbar (136). Bei Patienten mit PPH oder SPH ist die Plasmakonzentration von ET-1 auf das 2,5fache erhöht (142) und korreliert positiv mit dem pulmonalarteriellen Druck sowie dem pulmonalvaskulären Strömungswiderstand (26, 147). Gleichzeitig weisen die Patienten immunhistologisch eine erhöhte ET-1 Expression im pulmonalvaskulären Endothel auf (47). ET-1 erhöht den pulmonalvaskulären Widerstand (80) nicht nur durch eine Vasokonstriktion der Pulmonalarterien, sondern auch der Lungenvenen (172). Zusätzlich unterstützt ET-1 die vaskulären Umbauprozesse, indem es die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (171) und die Produktion extrazellulärer Matrixproteine verstärkt (51).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die PH mit einer endothelialen Minderproduktion vasodilatierender Substanzen bei gleichzeitig vermehrter Bildung vasokonstriktiver Mediatoren einhergeht. Dieses Ungleichgewicht verstärkt die Hypertonie-Symptomatik nicht allein durch seine vasokonstriktive Wirkung, sondern fördert auch die charakteristischen Umbauprozesse in der Gefäßmedia und die aktive Beteiligung zirkulierender Blutzellen.

Die endotheliale Dysfunktion nimmt daher eine Schlüsselstellung bzgl. der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie ein.

Glatte Gefäßmuskulatur

Proliferation und Hypertrophie der Gefäßmedia kennzeichnen die PH-typischen vaskulären Umbauprozesse (155), die insbesondere in den pulmonalen Arterien und Arteriolen erfolgen (154). Dabei erstreckt sich die glatte Gefäßmuskulatur teilweise bis auf die ursprünglich nicht-muskularisierten Präkapillargefäße (114), die Dicke der Gefäßwand beträgt schließlich ein mehrfaches des residuellen Gefäßlumens.

Die Proliferation der Gefäßmuskelzellen wird durch die verminderte Aktivität bzw. Expression spannungsabhängiger Kaliumkanäle (Kv) angeregt (118). Die Reduktion des transmembranären Kaliumstroms bewirkt eine anhaltende Membrandepolarisation, die zum Influx freier Calcium-Ionen über spannungsabhängige Calcium-Kanäle führt (104). Durch den Anstieg der zytosolischen Calcium-Konzentration werden die Gefäßmuskelzellen zur Kontraktion, Proliferation und Migration angeregt (11, 94, 140). Pulmonalarterielle Gefäßmuskelzellen von Patienten mit PPH weisen verminderte spannungsabhängige Kaliumströme mit konsekutiver Membrandepolarisation und erhöhter zytosolischer Calcium-Konzentration auf (168). Diesen Veränderungen liegt vermutlich eine verminderte Gentranskription der Kaliumkanal-formenden α -Untereinheit $\text{Kv}1.5$ zugrunde (170). Auch Hypoxie, die häufig mit der PH assoziiert ist, vermindert die Aktivität spannungsabhängiger Kaliumkanäle und bedingt dadurch einen Anstieg der zytosolischen Calcium-Konzentration, dem vermutlich wesentliche

Bedeutung hinsichtlich der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion zukommt (123, 169). Hypoxie führt in pulmonalarteriellen Gefäßmuskelzellen zur mitochondrialen Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die als second messenger die Zellkontraktion vermitteln (159). Hypoxie inhibiert zudem aber auch die Aktivität von Kaliumkanälen des Typs $\text{Kv}3.1b$ (110), und vermindert Gentranskription und Proteinexpression zahlreicher Kanal-formender - Untereinheiten ($\text{Kv}1.1$, $\text{Kv}1.2$, $\text{Kv}1.5$, $\text{Kv}2.1$, $\text{Kv}4.3$ und $\text{Kv}9.3$) (119, 157). Dieser Effekt ist interessanterweise spezifisch für pulmonale Gefäßmuskelzellen und tritt in Gefäßgebieten des systemischen Kreislaufs nicht auf (119, 169).

Die endotheliale Dysfunktion unterstützt die Calcium-abhängige Proliferation der Gefäßmuskelzellen indirekt durch die vermehrte Bildung proliferativer (ET-1) bzw. die verminderte Freisetzung anti-proliferativer Mediatoren (NO, PGI_2), eventuell aber auch direkt durch die interzelluläre Fortleitung von Calcium-Fluxen. Durch die Aktivierung Dehnungs-abhängiger Kationen-Kanäle (77, 103) bewirkt eine Druckerhöhung im kleinen Kreislauf einen Anstieg der zytosolischen Calcium-Konzentration in den mikrovaskulären Endothelzellen (76). Solche endothelialen Calcium-Signale können gegebenenfalls über Gap-junction-Verbindungen an angrenzende Gefäßmuskelzellen fortgeleitet werden, beispielsweise in den Arteriolen des Cremastermuskels (81, 166). Die Existenz einer derartigen interzellulären Kopplung in den Mikrogefäßen des pulmonalen Kreislaufs ist bislang allerdings nicht erwiesen.

Proliferations- und Hypertrophieprozesse in der Gefäßwand sowie vasokonstriktive Effekte werden zusätzlich durch die aktive Beteiligung zirkulierender

Blutzellen verstärkt. Diese sezernieren proliferative Mediatoren wie Serotonin, Thromboxan A₂ oder Platelet-activating factor (25) und setzen zusätzlich Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) oder TGF- β (transforming growth factor- β) frei. In den folgenden Abschnitten wird daher die besondere Rolle von Thrombozyten und Leukozyten in der Pathophysiologie der PH erörtert. Für eine detaillierte Besprechung der Beteiligung verschiedener Wachstumsfaktoren sei hier aus Platzgründen auf die Übersichtsarbeiten von Tudor & Voelkel verwiesen (150, 153).

Thrombozyten

Die Lebensdauer von ⁵¹Chrommarkierten Blutplättchen ist bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und SPH mit 2,4 d gegenüber normotensiven Patienten (3,1 d) oder gesunden Probanden (3,7 d) ebenso verkürzt wie bei PPH-Patienten (2,3 d) (141). Auch im Tiermodell der Monocrotalin-induzierten PH ist die Lebensdauer der Thrombozyten vermindert (72) und geht mit einer verstärkten Sequestration der Blutplättchen in der Lungenstrombahn einher (160). Diese Veränderungen der Thrombozytenkinetik reflektieren die gesteigerte Aktivierung und vermehrte Aggregation der Thrombozyten (23, 56, 101). Da Thrombozytopenie die Entwicklung der Monocrotalin-induzierten PH und der konsekutiven Rechtsherzhypertrophie deutlich einschränkt bzw. sogar aufhebt (41, 62), kommt den Thrombozyten hinsichtlich der PH eine wichtige pathophysiologische Rolle zu. Diese beschränkt sich nicht auf die Bildung charakteristischer Thromben, die sich bei annä-

hernd 2/3 der PPH-Patienten finden (38, 117), sondern bezieht sich insbesondere auch auf die Freisetzung aktiver Mediatoren.

In ihren elektronendichten Granula speichern Thrombozyten Serotonin (8), das im Zuge der Aktivierung, Aggregation oder Schädigung der Blutplättchen in die Blutbahn freigesetzt wird (91, 100). Bei Patienten mit PPH ist die Serotonin-Konzentration im Blutplasma ca. um den Faktor 50 erhöht. Dieses ist vermutlich thrombozytären Ursprungs, da gleichzeitig die Blutplättchen einen verminderten Serotoningehalt aufweisen (60). Die Tatsache, dass dies Missverhältnis selbst nach Herz-Lungen-Transplantation fortbesteht, weist darauf hin, dass die vermehrte thrombozytäre Serotonin-Freisetzung keine sekundäre Hypertoniefolge darstellt. Während Serotonin in den Gefäßen des systemischen Kreislaufs eine massive Vasodilatation induziert (28), ist es in der pulmonalen Zirkulation der stärkste bislang identifizierte Vasokonstriktor (58). Hypoxie verstärkt diesen Effekt zusätzlich (28). Serotonin bewirkt zudem als Mitogen hypertrophische und hyperplastische Veränderungen in Endothel- und glatten Gefäßmuskelzellen (112, 113). Die pathophysiologische Relevanz einer vermehrten thrombozytären Serotonin-Freisetzung ergibt sich auch aus Fallberichten, in denen Patienten mit einer familiären thrombozytären Speicherkrankheit eine „spontane“ PH entwickelten (18, 59).

Neben Serotonin setzen aktivierte Thrombozyten u. a. den pulmonalen Vasokonstriktor Thromboxan A₂ (TxA₂) sowie den Arachidonsäuremetaboliten Platelet-activating factor (PAF) frei. Die Ausscheidung des stabilen TxA₂-Metaboliten 11-Dehydrothromboxan B₂ ist bei Patienten mit PPH oder SPH deutlich erhöht (24). Der vermutlich zugrundeliegenden vermehrten thrombozytären Freisetzung von TxA₂ könnte ähnlich wie für

Serotonin pathophysiologische Bedeutung zukommen: Werden Patienten mit SPH aufgrund chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen mit Dipyridamol behandelt, das die Plättchenaktivierung hemmt, so sinken sowohl der pulmonalarterielle Druck als auch die Konzentration von TxB₂. PAF wiederum induziert bei Kaninchen eine spezielle Form der pulmonalen Hypertonie, die durch eine fortschreitende Atrophie der Pulmonalgefäße gekennzeichnet ist (106). Demgegenüber vermindern PAF-Rezeptor-Antagonisten die Ausbildung einer Monocrotalin- oder Hypoxie-induzierten PH (109). Da diese Rezeptorenblocker keinen unmittelbaren Einfluss auf den Gefäßtonus haben, ist PAF vermutlich weniger an der Vasokonstriktion als vielmehr an den vaskulären Umbauprozessen beteiligt (150).

Sieht man von den kongenitalen Speicherkrankheiten ab, so ist die der Mediatorfreisetzung zugrundeliegende Aktivierung der Thrombozyten vermutlich im Wesentlichen auf die endotheliale Dysfunktion zurückzuführen. Die Erhöhung des hydrostatischen Drucks in der pulmonalen Strombahn bewirkt die Exozytose endothelialer Weibel-Palade-Körperchen (76), der Speichergranula für P-Selektin (15, 90) und von Willebrand Faktor (vWF) (156). Als Folge findet sich bei Patienten mit PPH oder SPH eine erhöhte Plasmakonzentration dieser beiden Adhäsionsmoleküle (43, 137), wobei die vWf-Konzentration invers mit der Krankheitsprognose korreliert und somit einen wichtigen prognostischen Marker darstellt (82, 83). Endothelial exprimiertes P-Selektin und vWF vermitteln durch Bindung an die thrombozytären Liganden PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) (37) bzw. den Glykoprotein-Komplex Gp Ib-V-IX (2) die Adhärenz der Thrombozyten an der Gefäßwand (88, 134) und die Aktivierung der Blutplättchen.

Die vergangenen Jahre haben zunehmend gezeigt, dass Thrombozyten nicht nur zentrale Effektorzellen der Hämostase, sondern auch wesentlich an zahlreichen inflammatorischen Prozessen beteiligt sind (6, 88). Es erscheint daher nicht erstaunlich, dass auch andere inflammatorische Zellen am pathophysiologischen Geschehen teilnehmen.

Leukozyten

In der Tat finden sich histologisch in Lungen von PPH-Patienten perivaskuläre Infiltrationen von Lymphozyten (19, 29) und Makrophagen (149). Mittels spezifischer Färbemethoden wiesen Heath & Yaboub auch eine vermehrte Akkumulation von Mastzellen in pulmonalen Arteriolen von Patienten mit PPH oder SPH nach (57). Diese Mastzellen können zum einen den pulmonalen Vasokonstriktor Histamin sezernieren (120), zum anderen setzen sie neutrale Proteasen wie Chymase und Tryptase (40) sowie Matrixmetalloproteinasen (49) frei. So ist die Expression der Mastzellen-Chymase im Lungengewebe von Patienten mit PPH oder SPH deutlich erhöht (54, 95). Diesem Befund kann pathophysiologische Bedeutung zukommen, da Chymase das effizienteste und spezifischste Angiotensin II-bildende Enzym in der Lunge darstellt (163), und beim Menschen vermutlich 70% des gesamten Angiotensin II produziert (107, 108). Angiotensin II wiederum stimuliert die Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur und trägt dadurch zum Gefäßumbau bei (10, 44). Auch der pro-angiogenetische Faktor Tryptase (13) sowie die Mastzell-Collagenase, eine Metalloprotease, die am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt ist (146), tragen zu den PH-assoziierten vaskulären Umbauprozessen bei.

Auch andere inflammatorische Mediatoren sind bei PPH-Patienten in erhöhter Konzentration nachweisbar, so im Blutplasma die Zytokine Interleukin-1 und Interleukin-6 (67) und in Gewebeprobe aus Lungenbiopsien das Chemokin macrophage inflammatory protein 1 α (MIP 1 α) (35) sowie die 5-Lipoxygenase und das 5-Lipoxygenase activating peptide (165), die die Leukotrienbiosynthese vermitteln. Bei Patienten mit kardiogener SPH wurden in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit nicht nur erhöhte Konzentrationen des CXC-Chemokins neutrophil-activating peptide-2 sowie des Zytokins PAF, sondern auch eine vermehrte Zahl neutrophiler Granulozyten nachgewiesen (27, 102). Obgleich diese zellulären Infiltrationen numerisch deutlich unter den typischen Veränderungen bei schweren inflammatorischen Lungenerkrankungen liegen (158), so relativieren sie doch die klassische Auffassung vom nicht-inflammatorischen Charakter des hydrostatischen Lungenödems (12).

Die Relevanz dieser inflammatorischen Veränderungen für die Pathophysiologie der PH ist bislang noch weitgehend ungeklärt. Sie sollte jedoch nicht unterschätzt werden, insbesondere da die Lunge in ihrer Mikrostrombahn einen marginierten Pool neutrophiler Granulozyten speichert, der die Gesamtzahl zirkulierender Granulozyten um das 2–3fache übersteigt und somit ein enormes inflammatorisches Potenzial darstellt (74, 75).

Schlussfolgerung

Obgleich die Pathogenese der PH sehr heterogen ist, weisen deren verschiedene Formen doch ein überraschend einheitliches pathophysiologisches Bild in der pulmonalen Mikrozirkulation auf.

Demzufolge stellen sich klinische Manifestation und therapeutische Behandlungsmöglichkeiten der PH jedweger Ursache relativ gleichartig dar (114). Die pulmonale Hypertonie beschreibt dabei nicht nur eine Änderung der Lungenhämodynamik, sondern umfaßt ein komplexes zelluläres Geschehen, an dem parenchymatöses Lungengewebe und korpuläre Blutbestandteile gleichermaßen beteiligt sind und synergistisch zusammenwirken. Diese zellulären Veränderungen sind teils Ursache, teils Folge der Erkrankung. Sie verstärken die Hypertonie und führen schließlich zu deren Fixierung.

Aus der Kenntnis des multifaktoriellen Zusammenspiels aus Gefäßwand, zirkulierenden Blutbestandteilen sowie vasoreaktiven, wachstumsfördernden und inflammatorischen Mediatoren ergibt sich auch, dass die Erfolgsaussichten monokausaler Therapieansätze vermutlich limitiert sind. Therapeutische Interventionen mit Calciumkanal-Blockern (129, 132), nicht-selektiven Vasodilatoren wie Diazoxid oder Hydralazin (65, 111), ACE- (79, 115) oder Phosphodiesterase-Hemmern (124) sowie mit Serotonin- (92, 93), Thromboxan-(131) oder Endothelin-Rezeptorantagonisten (22, 162) erzielen in klinischen Studien bislang nur eine eingeschränkte Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, sind nur bei einem begrenzten Teil der Patienten wirksam, oder weisen zum Teil erhebliche systemische Nebenwirkungen auf. Erfahrungen mit gentherapeutischen Ansätzen durch den Transfer endothelialer NO-Synthase (17, 20) oder des pre-procalcitonin gene-related peptides CGRP (21, 98), das über die Aktivierung von Kaliumkanälen eine Vasodilatation bewirkt, beschränken sich bislang auf tierexperimentelle Untersuchungen.

Von hohem therapeutischen Interesse erscheint in diesem Zu-

sammenhang insbesondere die Verabreichung von Prostacyclin-Analoga. Die kontinuierliche intravenöse Verabreichung des PGI₂-Analogons Epoprostenol verlängert die Überlebensrate bei PPH signifikant (4, 5). PGI₂ antagonisiert dabei nicht nur das relative Übergewicht vasokonstriktiver Mediatoren, sondern hemmt durch seine anti-proliferative Wirkung auch die vaskulären Umbauprozesse (138). Zusätzlich inhibiert PGI₂ sowohl die Thrombozytenaggregation (151) als auch die Leukozytenadhärenz (16, 70)

und senkt die endogene Freisetzung von ET-1 (164). Durch seine multimodale Wirkung in der pulmonalen Mikrozirkulation vermag PGI₂ daher simultan auf verschiedenen Ebenen in das pathophysiologische Geschehen der PHT einzugreifen. Die Möglichkeit der intermittierenden inhalativen Verabreichung stabiler Prostacyclin-Analoga (64) sowie die Entwicklung neuer oral (Cicaprost) oder transdermal (UT-15) applizierbarer Prostacyclin-Analoga machen diese Therapieform besonders vielversprechend.

Danksagung

Für hilfreiche Anregungen und Beiträge danken die Autoren Herrn Prof. Dr. med. H. Habazettl, Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin und Deutsches Herzzentrum Berlin, sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Meßmer, Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Literatur

1. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 335:609–616
2. Andre P, Denis CV, Ware J, Saffaripour S, Hynes RO, Ruggeri ZM, Wagner DD (2000) Platelets adhere to and translocate on von Willebrand factor presented by endothelium in stimulated veins. *Blood* 96:3322–3328
3. Badesch DB, Orton EC, Zapp LM, Westcott JY, Hester J, Voelkel NF, Stenmark KR (1989) Decreased arterial wall prostaglandin production in neonatal calves with severe chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1:489–498
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 334:296–302
5. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS (1994) Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 121:409–415
6. Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A (1991) Platelet-neutrophil interactions. Possible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. *Haematologica* 76:491–499
7. Bärtsch P (1997) High altitude pulmonary edema. *Respiration* 64:435–443
8. Bennett JS (1992) Disorders of platelet function. *Dis Mon* 28:577–631
9. Benz A, Arnold K, Mereles D, Abushi A, Rindermann M, Borst MM, Kücherer H, Kübler W, Janssen B, Grünig E (2001) Primäre pulmonale Hypertonie – eine genetische Erkrankung? *Z Kardiol* 90:V1204
10. Berk BC, Corson MA (1997) Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: Role of tyrosine kinases. *Circ Res* 80:607–616
11. Berridge MJ (1995) Calcium signaling and cell proliferation. *Bioessays* 17:491–500
12. Bhattacharya J (1998) Physiological basis of pulmonary edema. In: Matthay M, Ingbar D (eds) *Lung biology in health and disease*. Volume 116. Pulmonary edema. Marcel Dekker, New York, S 1–36
13. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnesen MG, Gruber BL (1997) Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 99:2691–2700
14. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF (2000) Role of transforming growth factor- β in human disease. *N Engl J Med* 342:1350–1358
15. Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD (1989) PADGEM (GMP 140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood* 73:1109–1112
16. Boxer LA, Allen JM, Schmidt M, Yoder M, Baehner RL (1980) Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence by prostacyclin. *J Lab Clin Med* 95:672–678
17. Budts W, Pokreisz P, Nong Z, Van Pelt N, Gillijns H, Gerard R, Lyons R, Collen D, Bloch KD, Janssens S (2000) Aerosol gene transfer with inducible nitric oxide synthase reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Circulation* 102:2880–2885
18. Caen JP, Sultan Y, Larrieu MJ (1968) A new familial platelet disease. *Lancet* II:203–204
19. Caslin AW, Heath D, Madden B, Yacoub M, Gosney JR, Smith P (1990) The histopathology of 36 cases of plexogenic pulmonary arteriopathy. *Histopathology* 16:9–19
20. Champion HC, Bivalacqua TJ, D'Souza FM, Ortiz LA, Jeter JR, Toyoda K, Heistad DD, Hyman AL, Kadowitz PJ (1999) Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the lung of the mouse in vivo. Effect on agonist-induced and flow-mediated vascular responses. *Circ Res* 84:1422–1432
21. Champion HC, Bivalacqua TJ, Toyoda K, Heistad DD, Hyman AL, Kadowitz PJ (2000) In vivo gene transfer of prepro-calcitonin gene-related peptide to the lung attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in the mouse. *Circulation* 101:923–930
22. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ (2001) Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 20:262–263

23. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T (1996) The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 9:356–363
24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE (1992) An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70–75
25. Cirillo P, Golino P, Ragni M, Battaglia C, Pacifico F, Formisano S, Buono C, Condorelli M, Chiariello M (1999) Activated platelets and leucocytes cooperatively stimulate smooth muscle cell proliferation and proto-oncogene expression via release of soluble growth factors. *Cardiovasc Res* 43:210–218
26. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R (1992) Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 85:504–509
27. Cohen AB, Stevens MD, Miller EJ, Atkinson MA, Mullenbach G, Maunder G, Martin TR, Wiener-Kronish JP, Matthey MA (1993) Neutrophil-activating peptide-2 in patients with pulmonary edema from congestive heart failure or ARDS. *Am J Physiol* 264:L490–L495
28. Comroe JH, van Lingen B, Stroud RC (1953) Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5 OH tryptamine (serotonin). Their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis. *Am J Physiol* 173:379–386
29. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tudor RM (1997) Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 28:434–442
30. Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, Dickinson J, Mouhaffel A, Selwyn AP (1998) The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 82:609–614
31. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343–349
32. Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH (1978) Influence of hypoxia on the longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 44:493–498
33. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Klachikov 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
34. Driss AB, Devaux C, Henrion D, Duriez M, Thuillez C, Levy BI, Michel JB (2000) Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation* 101:2764–2770
35. Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C, Monti G, Simonneau G, Humbert M (1998) Chemokine macrophage inflammatory protein-1 α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* 114:50S–51S
36. Fishman AP (1998) Pulmonary hypertension and cor pulmonale. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (Hrsg) *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. McGraw-Hill, New York, S 1261–1296
37. Frenette PS, Denis CV, Weiss L, Jurk K, Subbarao S, Kehrel B, Hartwig JH, Vestweber D, Wagner DD (2000) P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *J Exp Med* 191:1413–1422
38. Fuster V (1984) Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580–594
39. Gaine SP, Rubin LJ (1998) Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352:719–725
40. Galli SJ (1993) New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 328:257–265
41. Ganey PE, Sprugel KH, White SM, Wagner JG, Roth RA (1988) Pulmonary hypertension due to monocrotaline pyrrole is reduced by moderate thrombocytopenia. *Am J Physiol* 24: H1165–H1172
42. Garg UC, Hassid A (1989) Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1774–1777
43. Geggel RL, Carvalho AC, Hoyer LW, Reid LM (1987) Von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 135:294–299
44. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK (1988) Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62:749–756
45. Geraci MW, Moore M, Gesell T, Yeager ME, Alger L, Golpon H, Gao B, Loyd JE, Tudor RM, Voelkel NF (2001) Gene expression patterns in the lungs of patients with primary pulmonary hypertension. A gene microarray analysis. *Circ Res* 88:555–562
46. Giaid A, Saleh D (1995) Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333:214–221
47. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Stewart DJ (1993) Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328:1732–1739
48. Gibbs JS (1999) Pulmonary hemodynamics: Implications for high altitude pulmonary edema (HAPE). A review. *Adv Exp Med Biol* 474:81–91
49. Gibson S, Miller HR (1986) Mast cell subsets in the rat distinguished immunohistochemically by their content of serine proteinases. *Immunology* 58:101–104
50. Grünig E, Rindermann M, Mereles D, Benz A, Miltenberger G, Barth U, Arnold K, Kübler W, Bartram CR, Janssen B (2001) PPH2: Ein neuer Genlocus bei Familien mit primärer pulmonaler Hypertonie. *Z Kardiol* 90:P253
51. Guarda E, Katwa LC, Myers FR, Tyagi SC, Weber KT (1993) Effect of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 27: 2130–2134
52. Gurtner HP (1985) Aminorex and pulmonary hypertension. *Cor Vasa* 27: 160–171
53. Gurtner HP, Walser P, Fässler B (1975) Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in man. *Prog Resp Res* 9:295–315
54. Hamada H, Terai M, Kimura H, Hirano K, Oana S, Niimi H (1999) Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1303–1308
55. Hampl V, Herget J (2000) Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Pharmacol Rev* 80:1337–1372

56. Hassell KL (1998) Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coag Fibrinol* 9:107-117
57. Heath D, Yacoub M (1991) Lung mast cells in plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Clin Pathol* 44:1003-1006
58. Heffner JE, Sahn SA, Repine JE (1987) The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 135:482-492
59. Herve P, Drouet L, Dosquet C, Launay JM, Rain B, Simonneau G, Caen J, Duroux P (1990) Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: Role of serotonin. *Am J Med* 89:117-120
60. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Simmoneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L (1995) Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 99:249-254
61. Higenbottam T (1994) Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 105:7S-12S
62. Hilliker KS, Bell TG, Lorimer D, Roth RA (1984) Effects of thrombocytopenia on monocrotaline pyrrole-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 246:H747-H753
63. Hobbs AJ, Ignarro LJ (1997) The nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system. In: Zapol WM, Bloch KD (eds) *Nitric Oxide and the lung*. Dekker, New York, S 1-57
64. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H (2000) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 342:1866-1870
65. Honey M, Cotter L, Davies N, Denison D (1980) Clinical and haemodynamic effects of diazoxide in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 35:269-276
66. Horsfield K (1978) Morphometry of small pulmonary arteries in man. *Circ Res* 42:593-597
67. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D (1995) Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1628-1631
68. Jackson AL, Loeb LA (1998) On the origin of multiple mutations in human cancers. *Semin Cancer Biol* 8:421-429
69. James TN (1994) The toxic oil syndrome. *Clin Cardiol* 17:463-470
70. Jones G, Hurley JV (1984) The effect of prostacyclin on the adhesion of leucocytes to injured vascular endothelium. *J Pathol* 142:51-59
71. Kato M, Staub NC (1966) Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ Res* 19:426-440
72. Kentera D, Zdravkovic M, Rolovic Z, Susic D (1985) Platelets in rats with chronic normobaric hypoxic pulmonary hypertension. *Respiration* 48:159-163
73. Kubes P, Suzuki M, Granger DN (1991) Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4651-4655
74. Kuebler WM (Hrsg) (1997) In-vivo-Analyse der Leukozyten-Kinetik in der pulmonalen Mikrozirkulation. Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München
75. Kuebler WM, Kuhnle GEH, Groh J, Goetz AE (1994) Leukocyte kinetics in pulmonary microcirculation: Intravital fluorescence microscopic study. *J Appl Physiol* 76:65-71
76. Kuebler WM, Ying X, Singh B, Issekutz AC, Bhattacharya J (1999) Pressure is pro-inflammatory in lung venular capillaries. *J Clin Invest* 104:495-502
77. Lansman JB, Hallam TJ, Rink TJ (1987) Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducer? *Nature* 325:811-813
78. Lee S-D, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM (1998) Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101:927-934
79. Leier CV, Bambach D, Nelson S, Hermlinger JB, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV (1983) Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 67:155-161
80. Lipton HL, Hauth TA, Summer WR, Hyman AL (1989) Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. *J Appl Physiol* 66:1008-1012
81. Little TL, Xia J, Duling BR (1995) Dye tracers define differential endothelial and smooth muscle coupling patterns within the arteriolar wall. *Circ Res* 76:498-504
82. Lopes AA, Maeda NY (1998) Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 114:1276-1282
83. Lopes AA, Maeda NY, Bydlowski SP (1998) Abnormalities in circulating von Willebrand factor and survival in pulmonary hypertension. *Am J Med* 105:21-26
84. Loscalzo J (1992) Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:117-119
85. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 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
86. Loyd JE, Newman J (1984) Familial primary pulmonary hypertension: Clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 129:194-197
87. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, Phillips JA, Newman J, Williams D, Galie N, Manes A, McNeil K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Corris P, Humbert M, Donnai D, Martensson G, Tranebjaerg L, Loyd JE, Trambath RC, Nichols WC (2001) BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 68:92-102
88. Massberg S, Enders G, Leiderer R, Eisenmenger S, Vestweber D, Krombach F, Messmer K (1998) Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: The role of P-selectin. *Blood* 92:507-515
89. May GR, Crook P, Moore PK, Page CP (1991) The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 102:759-763
90. McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF (1989) GMP 140, a platelet α -granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 84:92-99
91. McGoon MD, Vanhoutte PM (1984) Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *J Clin Invest* 74:828-833
92. McGoon MD, Vlietstra RE (1984) Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* 59:672-677
93. McGoon MD, Vlietstra RE (1987) Acute hemodynamic response to the 5 α -serotonergic receptor antagonist, ketanserin, in patients with primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 14:303-309
94. Means AR (1994) Calcium, calmodulin, and cell cycle regulation. *FEBS Lett* 347:1-4
95. Mitani Y, Ueda M, Maruyama K, Shimpo H, Kojima A, Matsumura M, Aoki K, Sakurai M (1999) Mast cell chymase in pulmonary hypertension. *Thorax* 54:88-90

96. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM (2000) Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. The role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 102:1718–1723
97. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG (1997) Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31–q32. *Circulation* 95:2603–2606
98. Nabel EG (2000) New approaches to pulmonary hypertension: Will therapies in mice work in humans? *Circulation* 101:839–840
99. Nagasaka Y, Bhattacharya J, Nanjo S, Gropper MA, Staub NC (1984) Micropuncture measurement of lung microvascular profile during hypoxia in rats. *Circ Res* 54:90–95
100. Nakano T, Miyamoto K, Nishimura M, Aida A, Aoi K, Kawakami Y (1994) Role of pulmonary intravascular macrophages in anti-platelet-induced pulmonary hypertension in sheep. *Respir Physiol* 98:83–89
101. Nakonechnicov S, Gabbasov Z, Chazova I, Popov E, Belenkov Y (1996) Platelet aggregation in patients with primary pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7:225–227
102. Nakos G, Pneumatikos J, Tsangaris I, Tellis C, Lekka M (1997) Proteins and phospholipids in BAL from patient with hydrostatic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 155:945–951
103. Naruse K, Sokabe M (1993) Involvement of stretch-activated ion channels in Ca^{2+} mobilization to mechanical stretch in endothelial cells. *Am J Physiol* 264:C1037–C1044
104. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB (1990) Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol Cell Physiol* 259:C3–C18
105. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA, Newman JH, Conneally PM, Ginsburg D, Loyd JE (1997) Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32. *Nat Genet* 15:277–280
106. Ohar JA, Waller KS, deMello D, Lagunoff D (1991) Administration of chronic intravenous platelet-activating factor induces pulmonary arterial atrophy and hypertension in rabbits. *Lab Invest* 65:451–458
107. Okunishi H, Miyazaki M, Okamura T, Toda N (1987) Different distribution of two types of angiotensin II-generating enzymes in the aortic wall. *Biochem Biophys Res Commun* 149: 1186–1192
108. Okunishi H, Oka Y, Shiota N, Kawamoto T, Song K, Miyazaki M (1993) Marked species-difference in the vascular angiotensin II-forming pathways: Humans versus rodents. *Jpn J Pharmacol* 62:207–210
109. Ono S, Westcott JY, Voelkel NF (1992) PAF antagonists inhibit pulmonary vascular remodeling induced by hypobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 73:1084–1092
110. Osipenko ON, Tate RJ, Gurney AM (2000) Potential role for Kv3.1b channels as oxygen sensors. *Circ Res* 86:534–540
111. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H (1982) Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 306:1326–1331
112. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR (1994) Mitogenic effect of serotonin on vascular endothelial cells. *Circulation* 90:1919–1926
113. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR (1997) Effect of serotonin, thromboxane A_2 , and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 96:2280–2286
114. Peacock AJ (1999) Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 54:1107–1118
115. Peacock AJ, Matthews A (1992) Transpulmonary angiotensin II formation and pulmonary haemodynamics in stable hypoxic lung disease: The effect of captopril. *Respir Med* 86:21–26
116. Penalzoza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena R (1963) Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. *Am J Cardiol* 11:150–156
117. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al (1989) Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 80:1198–1206
118. Platoshyn O, Golovina VA, Bailey CL, Limsuwan A, Krick S, Juhaszova M, Seiden JE, Rubin LJ, Yuan JX (2000) Sustained membrane depolarization and pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 279:C1540–C1549
119. Platoshyn O, Yu Y, Golovina VA, McDaniel SS, Krick S, Li L, Wang J-Y, Rubin LJ, Yuan JX (2001) Chronic hypoxia decreases K_v channel expression and function in pulmonary artery myocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280:L801–L812
120. Porcelli RJ, Ventura DF, Mahoney WA, Bergofsky EH (1981) Role of histamine in regulating pulmonary vascular tone and reactivity. *J Appl Physiol* 51:1320–1325
121. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, Mohanty PK (1993) Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: Influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 22:1418–1424
122. Porter TR, Taylor DO, Fields J, Cygan A, Akosah K, Mohanty PK, Pandian NG (1993) Direct in vivo evaluation of pulmonary arterial pathology in chronic congestive heart failure with catheter-based intravascular ultrasound imaging. *Am J Cardiol* 71:754–757
123. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK (1992) Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Cell Physiol* 262:C882–C890
124. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA (2000) Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 343:1342
125. Raj JU, Anderson J (1990) Pulmonary venous responses to thromboxane A_2 analogue and atrial natriuretic peptide in lambs. *Circ Res* 66:496–502
126. Raj JU, Chen P (1986) Micropuncture measurement of microvascular pressures in isolated lamb lungs during hypoxia. *Circ Res* 59:398–404
127. Rapaport E, Rolston WA, Stern S (1977) The role of adrenergic receptor blockade in serotonin-induced changes in the pulmonary circulation. *J Physiol* 273:83–107
128. Rich S (ed) (1998) Primary pulmonary hypertension. Executive summary from the World Symposium. World Health Organisation, Geneva

129. Rich S, Brundage BH (1987) 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* 76:135-141
130. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK (1987) Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-223
131. Rich S, Hart K, Kieras K, Brundage BH (1987) Thromboxane synthetase inhibition in primary pulmonary hypertension. *Chest* 91:356-360
132. Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76-81
133. Romberg E (1891) Über Sklerose der Lungenarterien. *Dtsch Archiv Klin Med* 48:197-206
134. Rosenblum WI (1997) Platelet adhesion and aggregation without endothelial denudation or exposure of basal lamina and/or collagen. *J Vasc Res* 34:409-417
135. Rubin LJ (1993) Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104:236-250
136. Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, Yamaguchi I, Kobayashi M, Goto K, Sugishita Y (1996) Pulmonary hypertension caused by congestive heart failure is ameliorated by long-term application of an endothelin receptor antagonist: Increased expression of endothelin-1 messenger ribonucleic acid and endothelin-1-like immunoreactivity in the lung in congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* 28:1580-1588
137. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Satoh T, Nakanishi N (2000) Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy. *Circulation* 102:2720-2725
138. Shirohara M, Yui Y, Hattori R, Kawai C (1991) U-61,431F, a stable prostacyclin analogue, inhibits the proliferation of bovine vascular smooth muscle cells with little antiproliferative effect on endothelial cells. *Prostaglandins* 41:97-110
139. Sime F, Banchemo N, Penaloza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E (1963) Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiol* 11:143-149
140. Somlyo A, Somlyo AV (1994) Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 372:236
141. Steele P, Ellis JH, Weily HS, Genton E (1977) Platelet survival time in patients with hypoxemia and pulmonary hypertension. *Circulation* 55:660-662
142. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D (1991) Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 114:464-469
143. Tabuenca JM (1981) Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet* II:567-568
144. The International PPH Consortium (2000) Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 26:81-84
145. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC (2000) Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 37:741-745
146. Tozzi CA, Thakker-Varia S, Yu SY, Bannett RF, Peng BW, Poiani GJ, Wilson FJ, Riley DJ (1998) Mast cell collagenase correlates with regression of pulmonary vascular remodeling in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:497-510
147. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M (1994) Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23:1427-1433
148. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF (1999) Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1925-1932
149. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF (1994) Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 144:275-285
150. Tuder RM, Voelkel NF (1998) Pulmonary hypertension and inflammation. *J Lab Clin Med* 132:16-24
151. Vane JR, Botting RM (1995) Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol* 75:3A-10A
152. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM (1998) Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 114:225S-230S
153. Voelkel NF, Tuder RM (1995) Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 8:2129-2138
154. Wagenvoort C, Wagenvoort N (1970) Primary pulmonary hypertension: A pathological study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 42:1163-1184
155. Wagenvoort CA (1960) Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension. *Circulation* 22:535-546
156. Wagner DD, Olmsted JB, Marder JV (1982) Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol* 95:355-360
157. Wang J, Juhaszova M, Rubin LJ, Yuan X-J (1997) Hypoxia inhibits gene expression of voltage-gated K⁺ channel α subunits in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Clin Invest* 100:2347-2353
158. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-1349
159. Waypa GB, Chandel NS, Schumacker PT (2001) Model for hypoxic pulmonary vasoconstriction involving mitochondrial oxygen sensing. *Circ Res* 88:1259-1266
160. White SM, Roth RA (1988) Pulmonary platelet sequestration is increased following monocrotaline pyrrole treatment of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 96:465-475
161. Wilkins MR, Gibbs JSR, Shovlin CL (2000) A gene for primary pulmonary hypertension. *Lancet* 356:1207-1208
162. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, Weber C, Macdonald PS (2000) Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 102:411-418
163. Wintroub BU, Kaempfer CE, Schechter NM, Proud D (1986) A human lung mast cell chymotrypsin-like enzyme. Identification and partial characterization. *J Clin Invest* 77:196-201

164. Wort SJ, Mitchell JA, Woods M, Evans TW, Warner TD (2000) The prostacyclin-mimetic cicaprost inhibits endogenous endothelin-1 release from human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 36:S410–S413
165. Wright L, Tuder RM, Wang J, Cool CD, Lepley RA, Voelkel NF (1998) 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 157:219–229
166. Yashiro Y, Duling BR (2000) Integrated Ca^{2+} signaling between smooth muscle and endothelium of resistance vessels. *Circ Res* 87:1048–1054
167. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM (2001) Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 88:e2–e11
168. Yuan JXJ, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ (1998) Dysfunctional voltage-gated K^+ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 98:1400–1406
169. Yuan X-J, Goldman WF, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP (1993) Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 264:L116–L123
170. Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, Gaine S, Rubin L (1998) Attenuated K^+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352:726–727
171. Zamora MA, Dempsey EC, Walchak SJ, Stelzner TJ (1993) BQ-123, an ETA receptor antagonist, inhibits endothelin-1 mediated proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9:429–433
172. Zellers TM, McCormick J, Wu Y (1994) Interaction among ET-1, endothelium-derived nitric oxide, and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol* 267:H139–H147