

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

EWERT R, KLEBER F-X, MEYER R, OPITZ C, VOIGT A, WENSEL R
Graduierung der Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;
3 (2), 17-26*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

GRADUIERUNG DER GEFÄSSVERÄNDERUNGEN BEI PULMONALER HYPERTONIE

GRADUIERUNG
DER GEFÄSS-
VERÄNDERUNGEN
BEI PULMONALER
HYPERTONIE

Summary

Remodelling of the lung vessels in pulmonary hypertension is markedly influenced by etiological factors. In the end the resulting functional and structural changes and the respective morphological criteria are still being described referring to the classification by Heath/Edwards dating back to the year 1958.

The use of immuno-histopathological methods on samples of explanted lungs from patients with primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome enabled us to demonstrate that neo-muscularisation of the capillaries is an essential immuno-pathological

mark which indicates pressure stress on the blood vessels. Additional morphometric examinations showed media hypertrophy to be the hallmark of the changes in the lung vessels occurring in pulmonary hypertension. The specific vessel count per area as well as the grade of decrease in luminal diameter were to be included in the evaluation in addition to the conventional histo-pathological findings. These findings enabled proper differentiation between pathologically remodelled vessels and regular vessels. Hence, a scheme for grading of the vessels in pulmonary hypertension based on our results is presented.

ZUSAMMENFASSUNG

Ätiologische Faktoren einer pulmonalen Hypertonie steuern im wesentlichen Umfang den Umbau der Gefäße (Remodelling). Letztlich resultieren jedoch vergleichbare funktionelle und strukturelle Veränderungen, deren morphologische Kriterien auch heute überwiegend mit der Klassifikation von Heath/Edwards aus dem Jahre 1958 beschrieben werden. Durch den Einsatz immunhistopathologischer Befunde konnten wir an Präparaten von explantierten Lungen von Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie und Eisenmenger-Reaktion zeigen, daß die Neomuskularisation der Kapillaren ein wesentliches immunpathologisches Merkmal

des Umbaus druckbelasteter Gefäße darstellt. Die zusätzlich durchgeführten morphometrischen Untersuchungen wiesen die Mediahypertrophie als wesentliches Zeichen der Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie aus. Neben der konventionellen histopathologischen Befundung sollte die spezifische Anschnittsdichte der Blutgefäße sowie der Umfang der Lumeneinengung in die Bewertung eingehen. Diese Befunde konnten deutlich zwischen veränderten und normalen Gefäßen unterscheiden. Basierend auf unseren Daten wird ein Schema zur Graduierung der Gefäße bei pulmonaler Hypertonie vorgestellt.

EINLEITUNG

Eine Vielzahl systemischer und pulmonaler Erkrankungen geht mit einer Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf einher. In der Folge resultieren verschiedene klinische, funktionelle und strukturelle Veränderungen an den Gefäßen. Es wird allgemein davon ausgegangen, daß die Ausprägung und Form des Umbaus arterieller Blutgefäße (Remodelling) im Rahmen der Pulmonalen Hypertonie (PHT) durch ätiologische Faktoren wesentlich beeinflusst werden [1]. Die strukturellen Prozesse werden über eine differenzierte, pathogenetische Kaskade (Überblick [2]) gesteuert. Dabei wird den Endothelzellen eine Schrittmacherfunktion zugeschrieben [3–5]. Über eine veränderte Mediatorenbalance (Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Peptide mit Hormonwirkungen u.a.) werden der Energiestoffwechsel, die Proteinsynthese sowie die Regulation der Proliferation der Zellen beeinflusst. Ungeachtet der zugrundeliegenden differentiellen Ätiologie (u.a. Scherwirkung oder Entzündung) werden einzelne Mediatoren mit Schlüsselfunktion verstärkt exprimiert. Für diese Mediatoren existieren zahlreiche Beziehungen, welche zwischen vasomotorischen (Arachinonsäuremetabolite wie die Cyclooxygenaseprodukte Thromboxan und Prostaglandine bzw. die Lipxygenaseprodukte Leukotriene oder das als „endothelial derived relaxing factor“ beschriebene Stickstoffmonoxid, NO), entzündlichen (Adhäsionsmoleküle und Interleukine) sowie koagulatorischen Mediatoren

(Plättchenaktivierungsfaktor, von Willebrandt Faktor-Antigen) gut untersucht sind [6–10].

Das Ergebnis ist eine Proliferation glatter Muskelzellen, welche sich ultrastrukturell von den üblicherweise dominanten, differenzierten Zellen unterscheiden [11]. Diese sog. „schwarzen“ Muskelzellen sind zur Migration in die Intima befähigt und vollziehen eine Transformation in Myofibroblasten. Wenn sie über die Intima das Lumen erreicht haben, bilden sie konzentrische Ringe („onion-skin proliferation“) mit Zwischenschichten aus sezernierten Proteoglykanen, kollagenen Fasern und Elastin. Zudem kommt es zur „Neomuskularisation“ von Kapillaren und Venolen.

Ungeachtet des zunehmenden Wissens über pathogenetische Abläufe beim Remodelling der Gefäße bei PHT wird seit über 40 Jahren die Klassifikation von Heath/Edwards zur Beschreibung morphologischer Veränderungen bei PHT verwendet [12]. Ihre Daten beruhten jedoch fast ausschließlich auf morphologischen Befunde bei Patienten mit angeborenen Septumdefekten. Spätere differenzierte Betrachtungen unter Berücksichtigung verschiedener ätiologischer Prozesse haben sich nicht generell durchsetzen können [13–18]. Alle bisherigen Schemata orientieren sich an histomorphologischen Details und berücksichtigen unzureichend morphometrische Analysen und immunologische Marker.

Wir haben immunologische und morphometrische Verfahren zur Charakterisierung von Gefäßveränderungen bei PHT einge-

setzt und untersucht, ob eine differenziertere Graduierung im Vergleich zu konventionellen Klassifikationen möglich ist.

MATERIAL UND METHODIK

Die Auswertungen wurden an explantierten Lungen von Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie (PPH), Patienten mit Eisenmenger-Reaktion (EM) und Patienten ohne PHT (Kontrollen) durchgeführt.

Verwendet wurden histologische Schnitte von paraffineingebettetem Material mit verschiedenen Färbungen und histochemischen Reaktionen (Hämatoxylin-Eosin [HE], Elastica von Gieson [EvG], von Kossa und Fibrin nach Weigert). Die immunhistologische Untersuchung erfolgte nach der Avidin-Biotin-Methode für folgende Marker

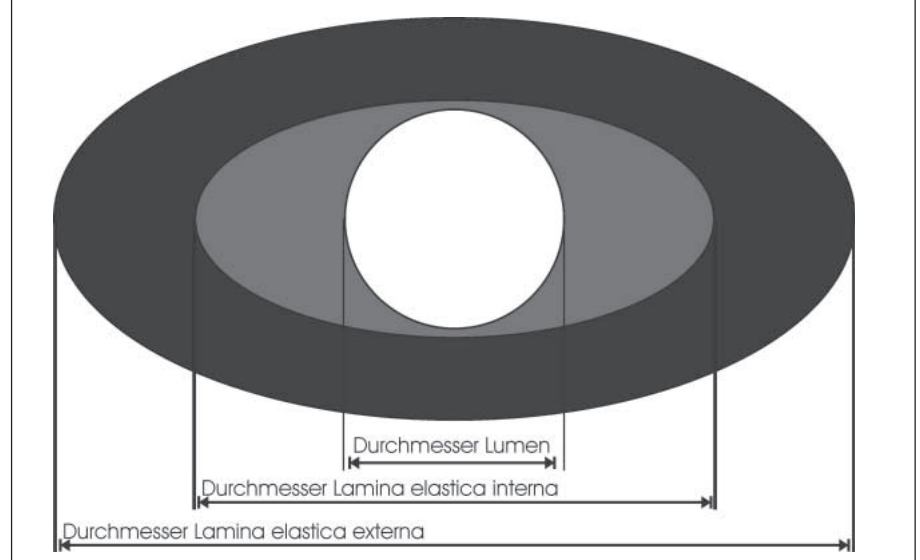
(LCA [Darstellung aller Leukozyten], UCHL-1 [Darstellung aller T-Zellen], CD 20 [Darstellung der B-Zellen], KP-1 bzw. CD 68 [Darstellung Monozyten/Makrophagen], ELAM-1 [Endothelzelle], VCAM-1, ICAM-1 [Adhäsionsmoleküle], anti human alpha-smooth muscle actin und anti-HLA-DR).

Neben der histologischen Bestimmung des Ausmaßes der PHT nach Heath/Edwards [12] wurde die Verteilung immunhistologischer Marker geprüft. Die morphometrische Analyse (Olympus CH, Okular 10 x/20L mit Skala und WHK 10 x/20L-H) umfaßte die

1. Bestimmung der spezifischen Gefäßanschnittsdichte der Blutgefäße (NA_{BG} , Anzahl der Blutgefäßanschnitte pro Testfläche) und
2. Vermessung ausgewählter Distanzen (Abb. 1).

Die verschiedenen Gefäßklassen wurden bei den immunologi-

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Meßgrößen der morphometrischen Beurteilung der Gefäße



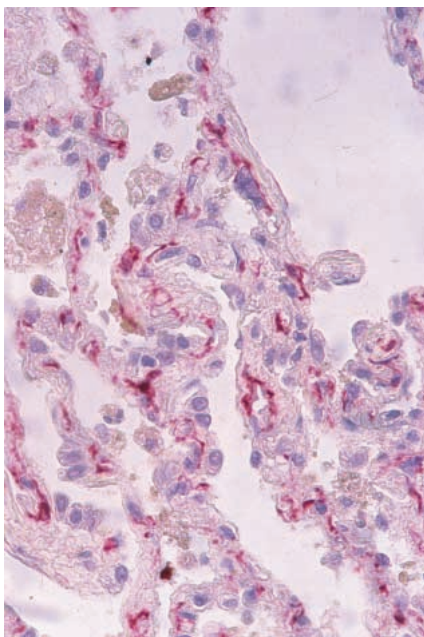
schen Untersuchungen nach Pulmonalarterien vom elastischen Typ (PA-ET) sowie muskulären Typ (PA-MT), den Arteriolen (ART) und Kapillaren (KAP) eingeteilt. Bei der morphometrischen Analyse wurden Gefäße zwischen 10–20 µm (Klasse A), von 21–50 µm (Klasse B) und Gefäße > 50 µm (Klasse C) differenziert und nur Gefäße mit kreisförmiger bis ellipsoider Konfiguration (Formfaktor 0,3) und nachweisbarem Lumen ausgewertet.

ERGEBNISSE

1. Morphologie

Bei den Präparaten der Patienten mit PHT (PPH, EM) waren überwiegend Veränderungen vom

Abbildung 2: Immunhistologischer Nachweis von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand der Kapillaren (rote Markierung)



Grad 4 und 5 nach Heath/Edwards nachweisbar. Nur in Einzelfällen traten Befunde entsprechend Grad 2 oder 3 auf. In keinem Fall wurde eine nekrotisierende Arteriitis (Grad 6) oder Veränderungen an den Venen (veno-occlusive disease) gefunden. Die beschriebenen Gefäßumwandlungen traten sowohl bei PPH, als auch bei EM in allen Gefäßabschnitten auf. Die alleinige Betrachtung der PA-ET zeigte bei PPH-Patienten eine exzentrische Intimaproliferation mit fibrinoider Plaquebildung. Bei EM waren die gefundenen Veränderungen vergleichbar, betrafen jedoch weniger als die Hälfte der Gefäße. In vergleichbarer Häufigkeit traten in beiden Gruppen der Patienten mit PHT Intima- und

Mediaverbreiterungen sowie plexiforme Umwandlungen an den PA-MT und ART auf.

Für alle Gefäße konnte immunhistologisch eine Integrität der Endothelzellen nachgewiesen werden (ELAM-1). Der Nachweis von Adhäsionsmolekülen sowie Makrophagen/Monozyten in den Wandschichten und/oder auf Endothelzellen gelang nur in Einzelfällen. Dagegen konnten B- oder T-Lymphozyten in der Gefäßwand bzw. auf den Endothelzellen in keinem Fall detektiert werden. Ein geringer Anteil der Kapillaren bei PPH zeigte eine „Neo-Muskularisation“ (Nachweis von human alpha-smooth muscle actin). Dieser Befund betraf bei EM

Abbildung 3: Gefäß mit vorrangig exzentrischer Intimaproliferation und perivaskulärer Fibrose (rechts) sowie vorrangig plexiformen Veränderungen und Mediahypertrophie (links)

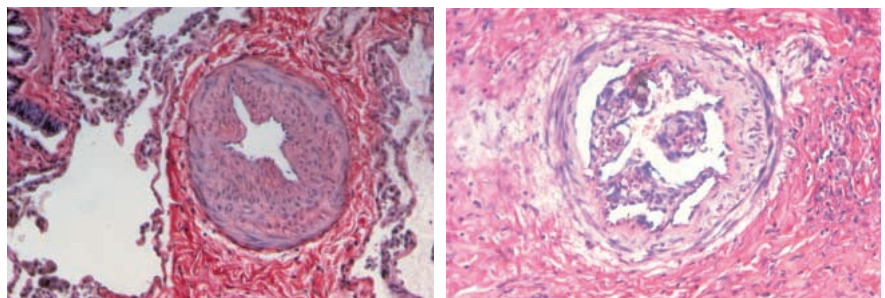
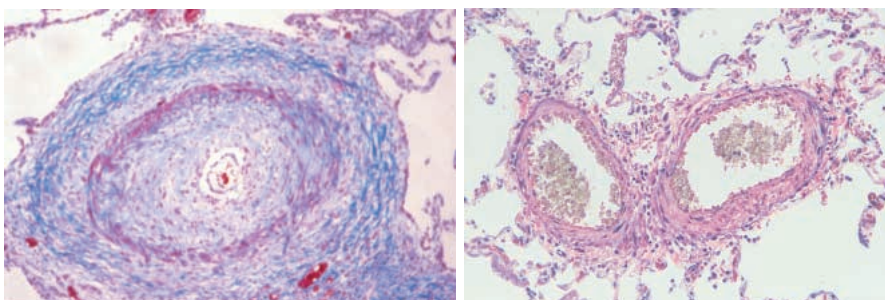


Abbildung 4: Unterschiedliche Veränderungen vergleichbar großer Gefäße mit Dilatation (rechts) sowie Intimaproliferation und Mediahypertrophie (links)



deutlich mehr Gefäße und war auch in seiner Ausprägung deutlicher (Abb. 2).

Zusammenfassend wurden bei PHT im fortgeschrittenen Stadium in allen Gefäßabschnitten pathologische Veränderungen gefunden. Charakteristisch war der Befall aller Gefäßklassen sowie das Nebeneinander unterschiedlicher Qualitäten (Grade) morphologischer Umwandlungen (Abb. 3/4) aber auch das Vorkommen normaler Blutgefäße. Gegenüber der PPH trat eine perivaskuläre Fibrosierung bei EM häufiger und deutlicher auf. Die mit dem immunhistologischen Marker zu detektierenden Zellen und Moleküle waren nur in Einzelfällen auf Endothelzellen und in der Wand der Gefäße vorhanden.

2. Morphometrie

Die Bestimmung der spezifischen Gefäßanschnittsdichte (Tab. 1) basiert auf der Auszählung von jeweils 10 Gesichtsfeldern pro Patient. Im Ergebnis zeigte sich, daß bei Patienten mit PHT dieser Wert kleiner 30 ist. Dagegen liegt der Wert bei den Kontrollen mit 40 signifikant höher ($p < 0,05$).

Die ermittelten Meßwerte der entsprechend des Formfaktors ausgewählten Gefäße wurden auf Kreiswerte korrigiert und in der Tabelle 2 dargestellt.

○ Für die Klasse A-Gefäße zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im prozentualen Anteil der Media bei PPH und EM sowie bei PPH zu den Kontrollen (Abb. 5). Dagegen

unterscheiden sich die EM-Patienten nicht signifikant von den Kontrollen. Der prozentuale Anteil der Intima war zwischen den beiden Gruppen mit PHT (EM, PPH) sowie den EM-Patienten und den Kontrollen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den PPH und den Kontrollen. Der Anteil des Lumens (Abb. 6) zeigte bei PPH und EM keine signifikanten Differenzen, wobei beide Gruppen signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen waren ($p < 0,05$).

○ Für die Klasse B-Gefäße zeigte sich der prozentuale Anteil der Media bei PPH und EM sowie zwischen diesen beiden Patientengruppen zu den Kontrollen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Die Anteile der Intima und des Lumens waren bei PPH und EM nicht signifikant unterschiedlich, wobei gegenüber den Kontrollen jeweils ein signifikanter Unterschied nachweisbar war ($p < 0,05$).

○ Für die Klasse C-Gefäße zeigten sich jeweils mit der Klasse B-Gefäße vergleichbare Verhältnisse.

Tabelle 1: Gefäßdichte im Vergleich der Gruppen

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der Gefäße*	NA _{BC} (Mittelwert)
PPH	32	948	29,63
EM	15	445	27,81
Kontrollen	11	471	42,82

* alle ausgezählten Gefäße

Tabelle 2: Überblick über die Meßwerte

Gruppe	Gefäßtyp	Anzahl*	Durchmesser (in µm)		Prozentualer Anteil an der Gefäßfläche			
			Lam. elastica ext./ Lam. elastica ext.	Lam. elastica int./ Lam. elastica int.	Lumen	Media	Intima	Lumen
PPH	Typ A	77	33,1	31,4	15,6	53,1	17,6	29,3
	Typ B	284	69,4	54,3	23,2	50,8	21,8	27,4
	Typ C	268	164,3	74,5	41,1	45,8	23,3	30,9
EM	Typ A	63	34,1	28,4	20,7	46,2	20,4	33,4
	Typ B	129	73,8	61,8	30,5	46,3	24,5	29,2
	Typ C	145	172,8	148,9	81,0	41,4	28,4	30,2
Kontrolle	Typ A	16	23,5	19,1	16,8	35,6	15,0	49,4
	Typ B	70	41,1	32,6	31,9	31,6	16,8	51,6
	Typ C	56	112,4	101,6	94,2	25,5	13,2	61,3

* lediglich vermessene Gefäße erfaßt

Zusammenfassend ist für die Diagnose „Gefäßveränderungen durch pulmonale Hypertonie“ das Vorliegen einer Mediahypertrophie bzw. -plasie der muskulären pulmonalarteriellen Widerstandsgefäße essentiell. Die Erfassung dieser Merkmale sollte unseres Erachtens durch die Bestimmung der spezifischen Gefäßanschnittsdichte und des Umfangs der Lumeneinengung (als prozentualer Anteil an der Gefäßfläche)

ergänzt werden. Basierend auf diesen Befunden schlagen wir folgende Graduierung der Gefäßveränderungen bei PHT vor:

Grad 1: Mediahypertrophie bzw. -plasie arterieller Widerstandsgefäße
○ mit normaler Gefäßanschnittsdichte
○ mit reduzierter Gefäßanschnittsdichte

Grad 2: Zusätzlicher Nachweis

einer Intimaproliferation

- ohne Lumeneinengung
- mit Lumeneinengung

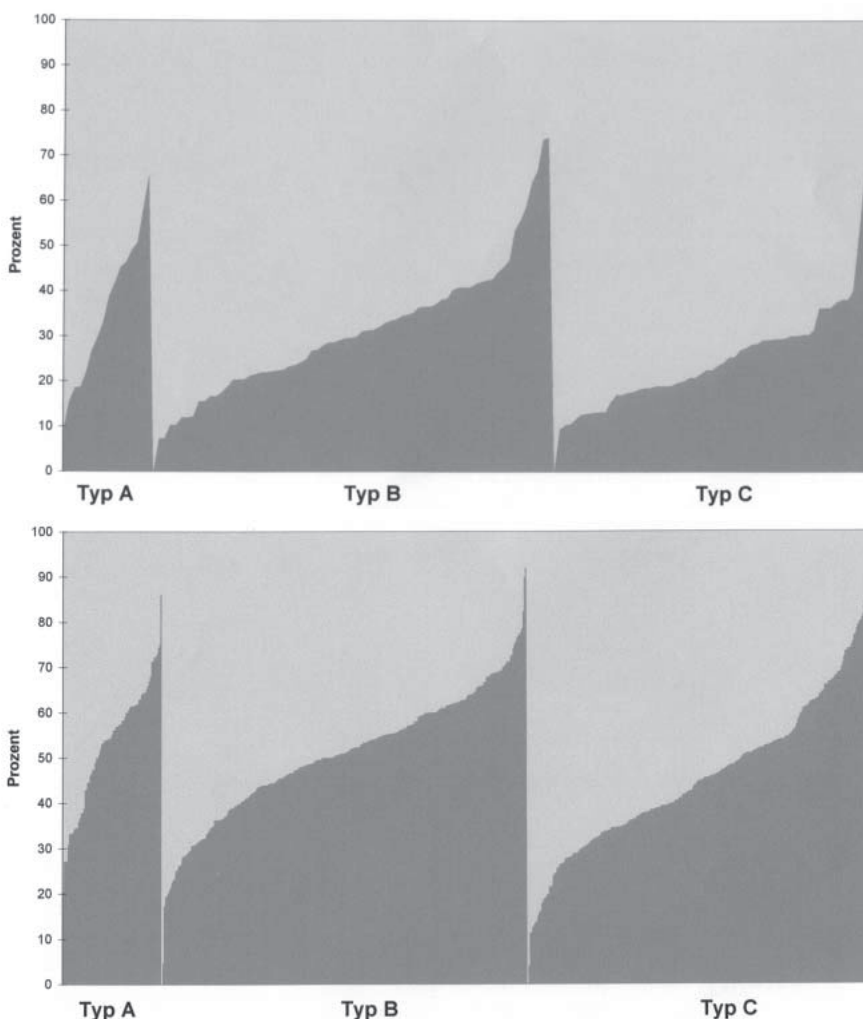
Grad 3: Nachweis plexiformer Veränderungen bzw. obliterierter Gefäße

DISKUSSION

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Erkenntnisse zur Kaskade der Gefäßveränderungen bei PHT gewonnen, wodurch sich morphologische Befunde besser interpretieren lassen. Von besonderem Interesse sind dabei die sog. Widerstandsgefäße der Lunge, obwohl auch die Arterien vom elastischen Typ Veränderungen zeigen (in Übereinstimmung mit anderen Gruppen fanden auch wir intimale, fibrinöse Plaques als wesentliches Merkmal). Aus experimentellen und autoptischen Studien ist jedoch bekannt, daß bei PHT besonders die Arterien vom muskulären Typ eine Umwandlung erfahren. Somit beruhen die verwendeten Klassifikationen von Gefäßveränderungen bei PHT auf der Analyse dieser Gefäßklasse. Die Graduierung von Heath/Edwards hat als einzige eine generelle Verbreitung erfahren. Sie unterscheidet sechs Grade und charakterisiert nachvollziehbar die Kriterien zur Einordnung.

Unsere immunhistologischen Untersuchungen zeigten eine „Neo-Muskularisation“ der Kapillaren als Zeichen der Druckbelastung. Dieser Befund kann einer Betrachtung alleiniger konventionellen Präparate, wie auch die diskrete Mediahypertrophie, entgehen [14]. Ob

Abbildung 5: Darstellung des prozentualen Anteils der Media am Gesamtdurchmesser der Gefäße für Patienten mit PPH (oben) und Kontrollen (unten). Die Werte der einzelnen Gefäße wurden in drei Klassen eingeteilt (Typ A-C) und in aufsteigender Folge als Fläche dargestellt (dunkelgrau).



jedoch dieses Merkmal alleinig zwischen „normal“ und „pathologisch“ im Sinne der Druckbelastung diskriminieren kann, ist offen, und somit kann die Sinnfälligkeit der Bestimmung dieser Veränderung zum Zweck der Graduierung von Gefäßveränderungen noch nicht eingeschätzt werden.

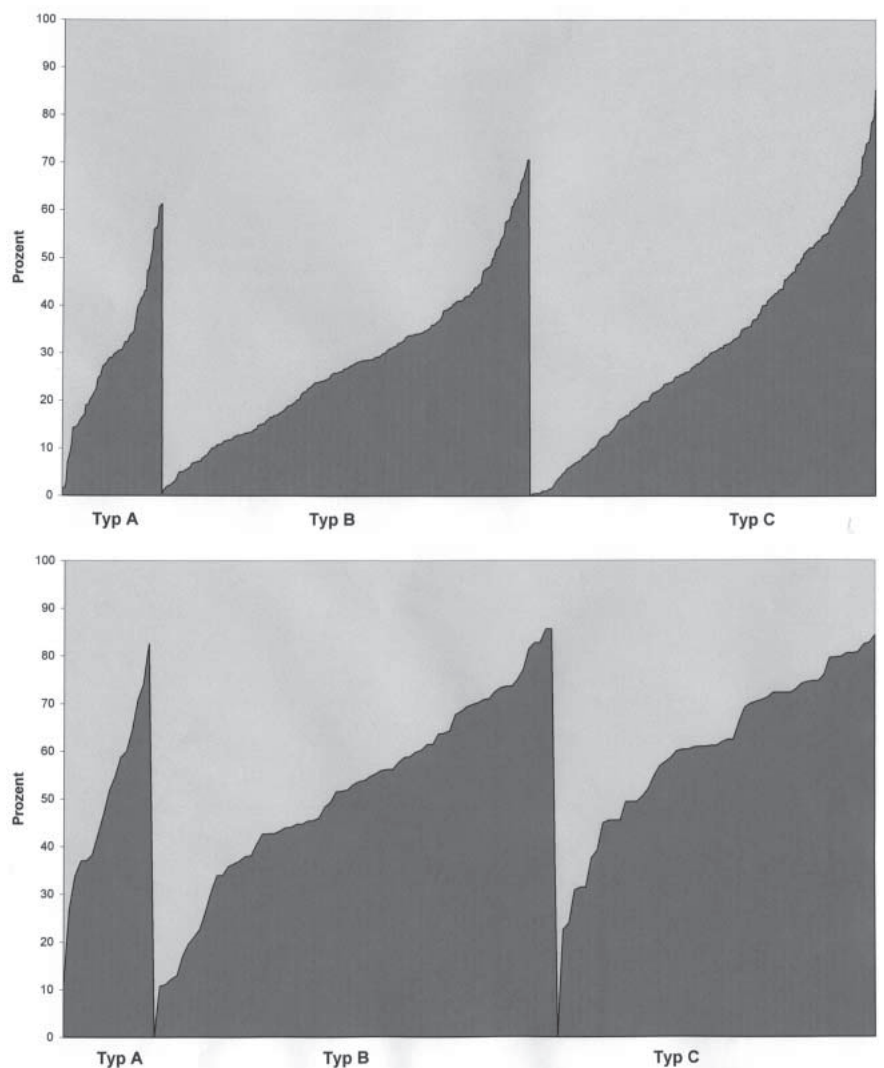
Die Anwendung der Morphometrie im Rahmen der konventionellen histopathologischen Beurteilung der Gefäße bei PHT dient der metrischen Unterlegung des gewonnen visuellen Eindrucks und bietet daher prinzipiell die Möglichkeit einer „objektiveren“ Bewertung. Voraussetzung ist die Bestimmung einer Norm, welche bisher nicht generell akzeptiert vorliegt. In Gefäßen kleiner 2.000 µm wird der prozentuale Anteil der Media von 1,3–7,0 % angegeben [16]. In kleinen muskulären Arterien (< 300 µm) soll dieser Wert zwischen 2,8–3,1 % für die Gefäße des Ober- und Unterlappens liegen. Für die Lingula soll ein Wert zwischen 5,5–6,8 % als normal gelten [12]. Morphometrische Befunde belegen die Differenzierung zwischen druckveränderten und normalen Gefäßen über den Nachweis der Mediaverbreiterung. Unsere Daten liegen sogar noch über den Angaben der Literatur (Dicke der Media bis 25 % [12]) bzw. den durchschnittlichen Werten von 10,8 % [14] und bestätigen die Bedeutung der Mediahypertrophie als ubiquitäres Merkmal der Gefäßveränderungen bei PHT. Durch die zusätzliche Bestimmung der spezifischen Gefäßanschnittsdichte kann auch zwischen veränderten und normalen Lungengefäßen unterschieden

werden. Der Nachweis der Mediahypertrophie bei noch normaler Gefäßanschnittsdichte (in frühen Stadien der Druckbelastung?) steht jedoch aus.

Die höhere Grade der Gefäßumwandlung definierende Intimaproliferation [12, 14] wird als Charakteristikum auch mit unseren Messungen belegt. Dieser Befund wird noch deutlicher,

wenn man die von uns methodisch gewählte Erfassung von lediglich weitgehend konzentrisch veränderten Gefäßen berücksichtigt. Eine darüberhinaus meßbare Lumenminderung bezeichnet unseres Erachtens einen höheren Grad der Gefäßveränderungen. Erst später sollen Dilatationen und plexiforme Umwandlungen auftreten [14].

Abbildung 6: Darstellung des prozentualen Anteils des Lumens am Gesamtdurchmesser der Gefäße für Patienten mit PPH (oben) und Kontrollen (unten). Die Werte der einzelnen Gefäße wurden in drei Klassen eingeteilt (Typ A–C) und in aufsteigender Folge als Fläche dargestellt (dunkelgrau).



Diese sowie obliterierte Gefäße konnten nicht vermessen werden.

Wie auch andere Autoren [21] fanden wir bei Patienten mit PHT neben normalen Gefäßen häufig das gesamte Spektrum von Veränderungen. Somit scheint eine Quantifizierung des Quotienten von veränderter zu normalen Gefäßen sinnvoll. Erste Versuche zur Bestimmung dieses Quotienten erfolgten bereits bei der Einschätzung der Häufigkeit plexiformer Umwandlungen [14] sowie Verteilung von Befunden bei unterschiedlichen histologischen Merkmalen bei PHT [17]. Die Bestimmung des Ausmaßes einer Stenose des Lumens [19] sowie die Definition einer „Gefäßdilatation“ sind aus unserer Sicht derzeit methodisch noch schwierig. Evtl. kann die Verwendung von Flächenwerten statt der Diameter eine genauere Beurteilung ermöglichen [18, 16, 24].

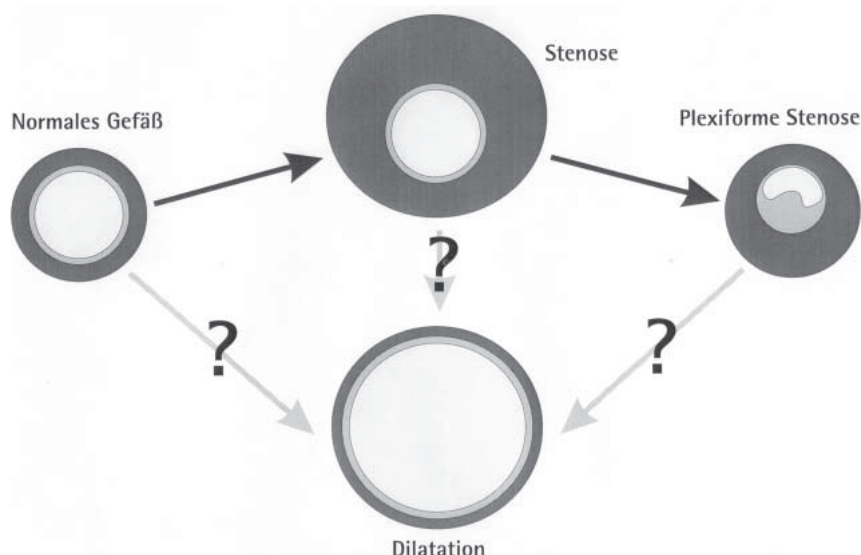
Abschließend muß aus klinischer Sicht darauf verwiesen werden, daß unser Wissen über Relationen zwischen Morphologie/Morphometrie und hämodynamischen Daten bei Patienten mit PHT noch beschränkt ist. Einzelne Daten weisen in Abhängigkeit der histologischen Veränderungen eine unterschiedliche Prognose der Patienten aus [17]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen fehlender Gefäßreagibilität bei der Verwendung dilatierender Medikamente und dem Nachweis einer Media-Fibrosierung [16] sowie zwischen der Fläche der Media in den Widerstandsgefäßen und den diastolischen Drücken [14] gefunden. Schon Anfang der achtziger Jahre konnte eine Korrelation zwischen der Dicke der Media (als „area ratio“ angegeben) und den vaskulären Widerständen sowie Drücken beschrieben werden [20, 22, 23]. Die Genese der Gefäßdilatation

ist nicht zweifelsfrei geklärt (Abb. 7). Aus unserer Sicht ist die vorherrschende Meinung einer Umwandlung mit schlechter Prognose, d.h. ein höherer Grad der Veränderungen nicht bewiesen [14, 12]. Hypothetisch kann die Dilatation auch als Kompensationsversuch normaler Gefäße auf die erhöhten Widerstände der Lunge durch die druckveränderten Gefäße gelten. In diesem Sinne könnte der Nachweis von Dilatationen das Korrelat erfolgreicher medikamentöser Therapie darstellen.

Literatur:

1. Emery CJ. Vascular remodelling in the lung. *Eur Respir J* 1994; 7: 217–9.
2. Bishop JE, Evans TW, Laurent GJ (Eds.). *Proceeding of an International Conference on the pulmonary vasculature in health and disease*. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 529–667.
3. Giad A et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–9.
4. Lascenzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 117–9.
5. Rich S, Brundage BH. Pulmonary hypertension: a cellular basis for understanding the pathophysiology and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 545–50.
6. Xie J et al. Tumor necrosis factor inhibits stimulated but not basal release of nitrite oxide. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 627–36.
7. Walter U, Kochsiek K. Zellwechselwirkungen der Gefäßwand und Aktionsmechanismen von Endothelfaktoren. *Internist* 1995; 36: 313–7.
8. Tudor RM et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Path* 1994; 144: 275–85.

Abbildung 7: Darstellung der Möglichkeiten zur Gefäßumbildung bei pulmonaler Hypertonie (schematisch)



Dr. Ralf Ewert

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt Universität zu Berlin, Promotion 1985, Approbation 1986, Facharzt für Innere Medizin seit 1994, seit 1995 Oberarzt am Deutschen Herzzentrum Berlin.

Schwerpunkte der Arbeit: Transplantationsmedizin, Herz- und Lungenerkrankungen, insbesondere pulmonale Hypertonie und interstitielle Lungenerkrankungen/Kollagenosen, interventionelle Methoden der Kardiologie und Pneumologie.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Ralf Ewert

Deutsches Herzzentrum Berlin, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

D-13353 Berlin, Augustenburger Platz 1



23. Hoffmeister HE et al. Hämodynamik und Histologie der Lungengefäße bei 191 Patienten mit atrio-ventrikulärem Kanal. Klin Pädiatr 1988; 200: 96–101.

24. Al-Sabbagh MR et al. Pulmonary arterial histology and morphometric in systemic sclerosis: a case-control autopsy study. J Rheumatol 1989; 16: 1038–42.

Eingelangt am: 07.12.98,
angenommen am: 26.03.99

9. Humbert M et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1628–31.

10. Okawa-Takatsuiji M. Enhanced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes cultured in the presence of autoantibodies against U1-ribonucleoprotein and/or negatively charged molecules: implication in the pathogenesis of pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. Clin Exp Immunol 1994; 98: 427–33.

11. Heath D. The pathology of pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 1993; 3: 555–8.

12. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation 1958; 18: 533–47.

13. Wagenvoort CA. Classification of pulmonary vascular lesion in congenital and acquired disease. Adv Cardiol 1974; 11: 48–55.

14. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. Circulation 1970; XLII: 1163–84.

15. Björnsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60: 16–25.

16. Palevsky HI et al. Primary pulmonary hypertension. Circulation 1989; 80: 1207–21.

17. Pietra GG et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. Circulation 1989; 80: 1198–206.

18. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: national institutes of health nocturnal oxygen therapy trial. Lung 1992; 170: 109–24.

19. Madden BP et al. Pretransplant clinicopathological correlation in end-stage primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1994; 7:672–8.

20. Hoffmeister HM, Fischbach H, Hoffmeister HE. Pulmonary arterial changes and hemodynamics parameters in isolated ventricular septal defect. Thorac Cardiovasc Surg 1981; 29:355–8.

21. Hoffmeister HE et al. Pulmonaler Hochdruck und histologischer Befund vor und Jahre nach chirurgischer Behandlung angeborener Herzfehler. Thoraxchirurgie 1977; 25: 387–90.

22. Hoffmeister HE et al. Hämodynamik und Histologie der Lunge bei 175 Ventrikelseptumdefekten. Klin Pädiatr 1984; 196: 195–200.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung