

# Die Bedeutung der Mediatorsysteme für die Regulation der Lungendurchblutung

*The interaction of mediator systems in the regulation of pulmonary vascular tone*

J. Schmeck<sup>1</sup>, C. Konrad<sup>1</sup>, U. Helfrich<sup>1</sup> und P. Krafft<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. K. van Ackern)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, AKH, Universität Wien (Direktor: Prof. Dr. H.-G. Kress)

**Zusammenfassung:** Kritisch Kranke und polytraumatisierte Patienten sind trotz erheblicher Fortschritte in der Intensivtherapie von sekundären pulmonalen Komplikationen bedroht, die im Verlauf eines SIRS zur akuten Lungenschädigung führen können. Hierbei tritt eine akute Störung der Regulation der pulmonalen Durchblutung und eine Kompromittierung der endothelialen Barrierefunktion ein, die zur pulmonal-vaskulären Hypertonie und zur Ödembildung führen. Ursächlich für diese pathophysiologischen Veränderungen scheint eine Störung im Zusammenspiel von verschiedenen Mediatorsystemen zu sein, deren ausgewogene Balance für die Aufrechterhaltung des pulmonalen Vasotonus verantwortlich ist. Substanzen mit vorwiegend vasokonstringierender Potenz stehen hierbei vasodilatierend wirkenden Mediatoren gegenüber. Unter den Vasokonstriktoren dominieren Endothelin-1 (ET-1) und Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), wohingegen Stickstoffmonoxyd (NO) und Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) die wesentlichen Vasodilatoren in der pulmonalen Zirkulation sind. Als weitere Mediatoren mit Einfluß auf den pulmonalen Vasotonus sind Plättchen-aktivierender-Faktor (PAF), Neuropeptide, Angiotensin, Purine, Histamin, Serotonin und die Kinine zu nennen.

## Einleitung

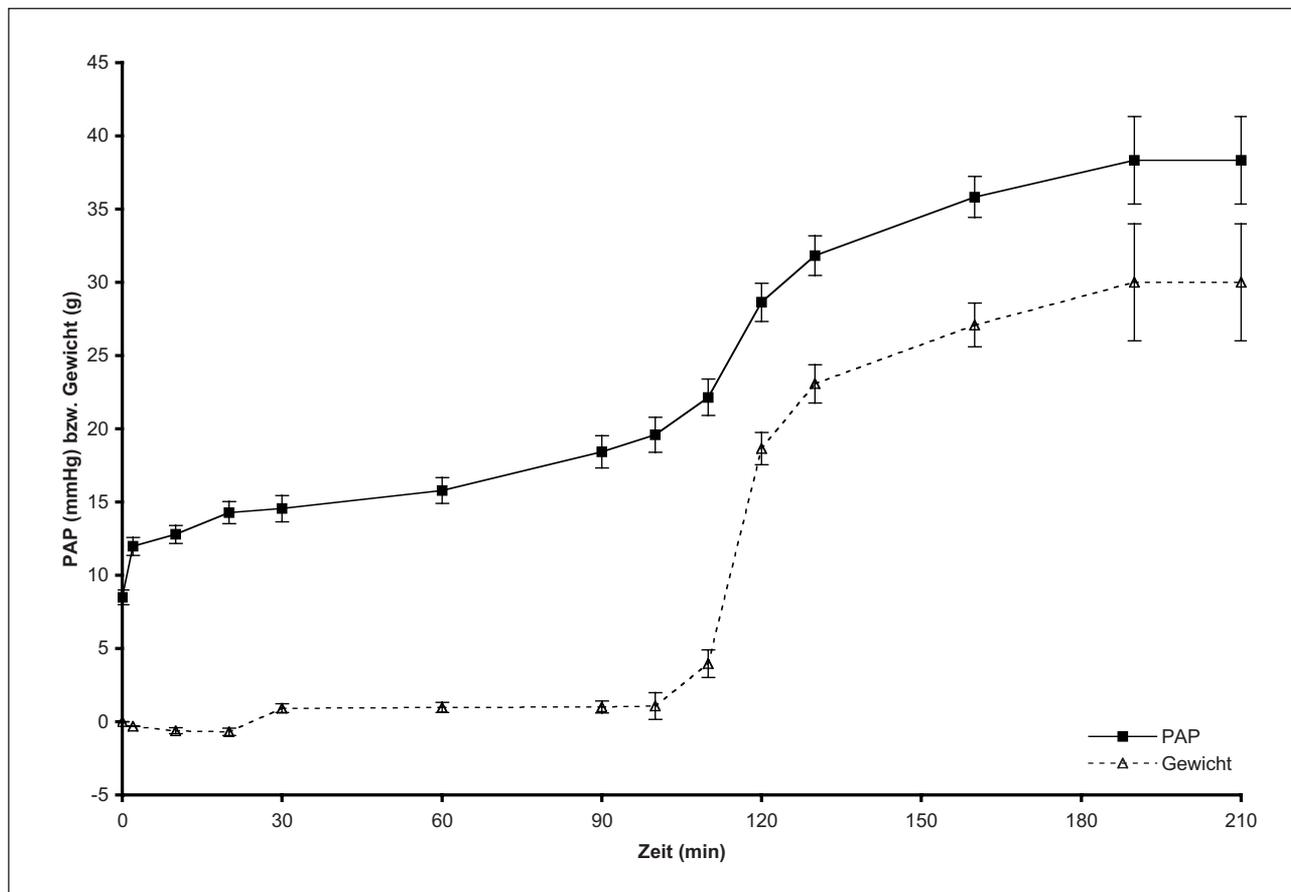
Das Niederdrucksystem Lungenkreislauf wird durch das Zusammenspiel zahlreicher humoraler und nervaler Mechanismen mit dem Ziel reguliert, die Perfusion und Ventilation so zu koordinieren, daß ein optimaler Gasaustausch stattfinden kann. Zentral ist hierbei der *Euler-Liljestrand*-Reflex, der die Perfusion in minderbelüfteten Lungenarealen reduziert. Vegetative Einflüsse auf die Lungengefäße werden über sympathische Nervenfasern insbesondere aus dem Ganglion stellatum sowie über parasympathische Einflüsse vermittelt (1, 2). Sie dienen der Anpassung der Lungendurchblutung an den Aktivitätszustand des Gesamtorganismus. Neben diesen übergeordneten Regulationssystemen ist für die Aufrechterhaltung der Lungendurchblutung das Zusammenspiel von zahlreichen humoralen Faktoren bedeutsam. Die Homöostase des pulmonal-vaskulären Tonus beruht auf der Balance von vasokonstringierenden Mediatoren auf der einen und von vasodilatierenden Substanzen auf

**Tabelle 1:** Die Aufrechterhaltung des pulmonalen Vasotonus beruht auf einer Balance von Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Wesentliche Vasokonstriktoren sind ET-1 und TXA<sub>2</sub>, während NO und PGI<sub>2</sub> die wichtigsten Vasodilatoren darstellen. In Abhängigkeit vom kontraktile Ausgangszustand vermitteln einige Mediatoren (ETs, Histamin, Substanz P, Purine) Vasokonstriktion und Vasodilatation.

Vasokonstriktoren	Vasodilatoren
Endotheline (85)	Endotheline (85)
Thromboxan A <sub>2</sub> (86)	NO (31)
Plättchen-aktivierender Faktor (87)	Prostacyclin (86)
Neuropeptid Y (88)	Histamin (42)
Bradykinin (89)	Vasopressin (53)
Angiotensin (90)	VIP (58)
Serotonin (91)	CGRP (60)
Histamin (42)	Substanz P (65)
Substanz P (65)	ANP (78)
Purine (84)	Purine (84)

der anderen Seite (Tab. 1). Auf der Seite der Vasokonstriktoren sind insbesondere die Endotheline (ETs) sowie Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) von wesentlicher Bedeutung. Zentrale Vasodilatoren in der Lungenstrombahn sind Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) und Stickstoffmonoxyd (NO).

Zahlreiche Erkrankungen der Lunge gehen mit einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) bzw. einer Störung der endothelialen Barrierefunktion (3) einher. Insbesondere trifft dies für Patienten zu, die infolge schwerer Grunderkrankungen oder eines Polytraumas intensivtherapiepflichtig werden und deren Lunge im Rahmen der systemisch-inflammatorischen Reaktion mit geschädigt wird (4, 5). Die Erhöhung des PAP beruht hierbei auf einer Störung der Mediatorbalance. Da die Interaktion der einzelnen Mediatorsysteme nicht nur für die Regulation der Lungendurchblutung unter physiologischen Konditionen verantwortlich ist, sondern im Zentrum der pathophysiologischen Reaktionen bei der Entstehung des akuten Lungenversagens steht, sollen im folgenden die wesentlichen Mediatoren und ihre Effekte in der pulmonalen Zirkulation im Hinblick auf ihre



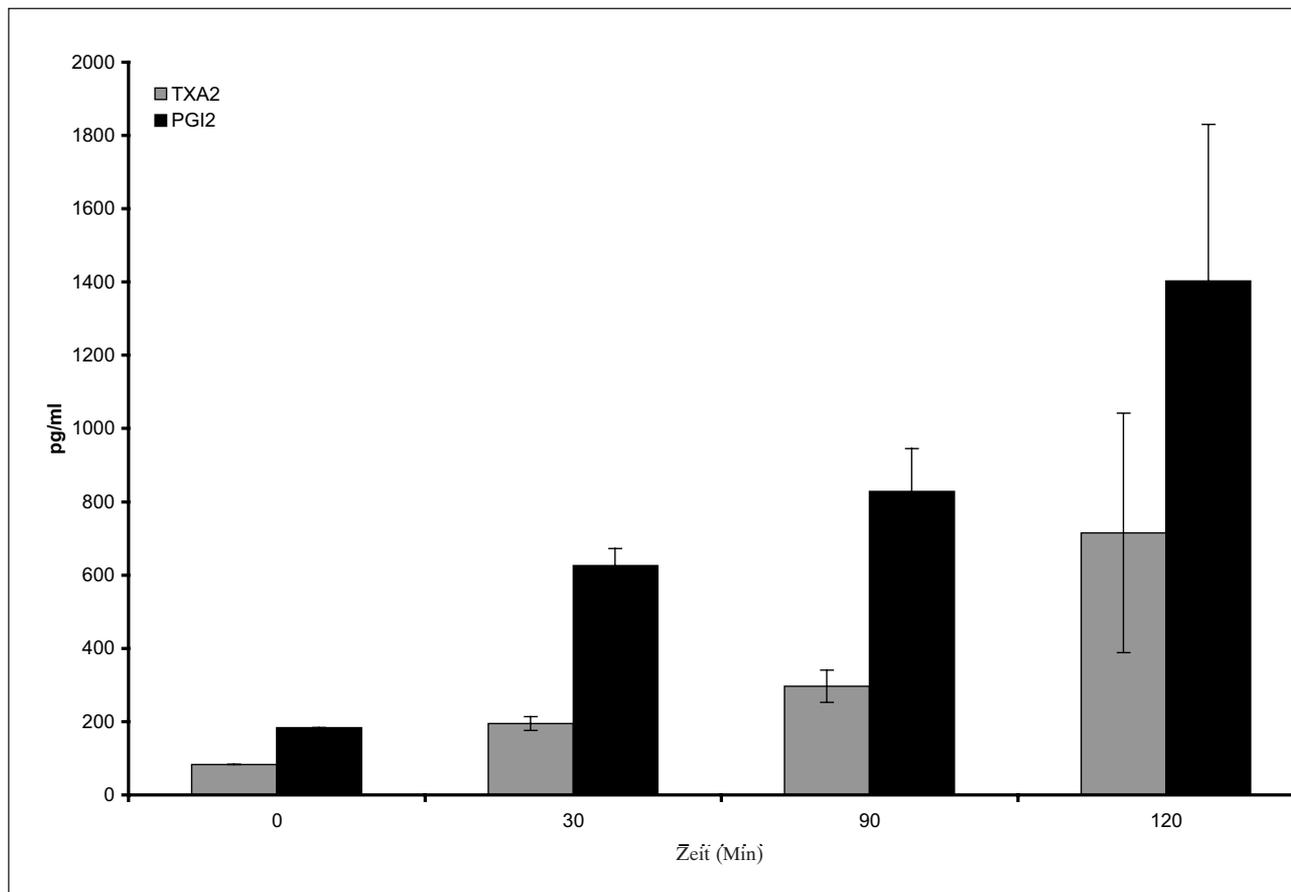
**Abbildung 1:** Verlauf des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) sowie der Veränderung des Lungengewichts als Maß für die Ödembildung nach Endothelin-1-Injektion (ET-1;  $10^{-8}$  M;  $n=6$ ). Isolierte Lungenpräparate von Kaninchen wurden zell- und plasmafrei perfundiert. Die Injektion von ET-1 erfolgte zum Zeitpunkt 0 Min. Dargestellt sind die Mittelwerte und die korrespondierenden Standardfehler.

pathophysiologische Relevanz sowie die sich daraus ergebenden möglichen therapeutischen Optionen dargestellt werden. Aufgrund der bereits erwähnten zentralen Stellung der Endotheline, der Eicosanoide und des NO in der pulmonalen Zirkulation sowie des Umstandes, daß diese Substanzen zur Zeit am umfassendsten erforscht sind, wurde der Schwerpunkt der Darstellung auf diese Mediatoren gelegt.

## Endotheline

Die Endotheline, eine Familie vasoaktiver Peptide, wurden erstmals 1988 aus Endothelzellen der Schweineaorta isoliert (6). Die Familie der Endotheline besteht aus 7 Isopeptiden, von denen ET-1, ET-2 und ET-3 auch beim Menschen nachgewiesen werden konnten. Die übrigen Vertreter der Familie sind Bestandteile des Giftes der nordafrikanischen Schlange *Atractaspis engaddensis* (7). Die Endotheline entfalten ihre biologische Wirksamkeit nach der Kopplung an spezifische Rezeptoren, die nach ihrer unterschiedlichen Affinität zu ET-1 und ET-3 klassifiziert werden.  $ET_A$ -Rezeptoren weisen die höchste Affinität zu ET-1 auf, wohingegen  $ET_B$ -Rezeptoren die gleiche Affinität zu ET-1 und ET-3 besitzen (8).

$ET_A$ -Rezeptoren vermitteln vornehmlich Vasokonstriktion sowie die sekundäre Freisetzung anderer Mediatoren (9) (Abb. 1 und 2).  $ET_B$ -Rezeptoren werden hinsichtlich ihrer Bedeutung uneinheitlich beurteilt. Ihnen werden sowohl vasokonstringierende als auch vasodilatierende Effekte zugeschrieben (10). Die Verteilung der ET-Rezeptoren in der Lungenstrombahn wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert, da mit unterschiedlichen Modellen differierende Ergebnisse erzielt werden konnten. Durch den Einsatz von immunhistochemischen und molekularbiologischen Techniken konnte die Verteilung der ET-Rezeptoren im Verlauf der pulmonalen Zirkulation sowohl auf Transkript- als auch auf Translationsebene detailliert beschrieben werden. Untersuchungen an Rattenlungen zeigten, daß sowohl  $ET_A$ - als auch  $ET_B$ -Rezeptoren in Pulmonalarterien und Venen exprimiert sind. Die Funktion der Rezeptoren konnte durch den Einsatz selektiver ET-Rezeptorantagonisten an isolierten Lungen untersucht werden. ET-1 löst in der Lungenstrombahn einen Anstieg des PAP sowie die Freisetzung von Eicosanoiden aus. Weiterhin wird durch ET-1 ein hydrostatisches Lungenödem ausgelöst. Diese Reaktionen werden über  $ET_A$ -Rezeptoren vermittelt.  $ET_B$ -Rezeptoren sind in der Lungenstrombahn in zwei Subpopulationen vertreten, die



**Abbildung 2:** Änderung der Konzentrationen von Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) und Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) im Perfusat von isolierten, ventilerten und perfundierten Kaninchenlungen nach der Injektion von Endothelin-1 (ET-1; 10<sup>-8</sup> M; n=6) zum Zeitpunkt 0 Min. Dargestellt sind die Mittelwerte und die korrespondierenden Standardfehler.

durch die PCR-Analyse nicht voneinander unterschieden werden können, da sie sich lediglich durch post-translationales Processing differenzieren (11). Ein ET<sub>B</sub>-Subtyp mediiert vasodilatative und ein weiterer Subtyp vasokonstriktive Effekte. Die ET<sub>B</sub>-Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion ist hierbei nicht auf einen direkten Effekt zurückzuführen, sondern sie beruht auf der Verschiebung der TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>-Ratio hin zum vasokonstringierenden TXA<sub>2</sub> (12).

Unter pathophysiologischen Bedingungen treten jedoch charakteristische Veränderungen der ET-1-Wirkung ein. Bei erhöhtem Ausgangsdruck in den Lungengefäßen löst ET-1 eine Vasokonstriktion aus, die jedoch via ET<sub>B</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. ET<sub>A</sub>-Rezeptoren scheinen unter diesen Bedingungen nicht aktiviert zu sein (13).

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen, welche die Effekte von ET-1 in der Lungenstrombahn untersuchen, wurde die Bedeutung von ET-2 und ET-3 für die Regulation des Gefäßwiderstandes nur unzureichend untersucht.

ET-2 scheint im Tierexperiment vasokonstringierende Effekte aufzuweisen (14). Zu den Effekten von ET-3 existieren kontroverse Befunde. So konnten sowohl vasokonstringierende als auch vasodilatierende Effekte gefunden werden (15). All den zitierten

Untersuchungen ist gemeinsam, daß sie lediglich die Effekte von exogen appliziertem ET-2 bzw. ET-3 untersuchten. Diese Studien geben wertvolle Hinweise über die möglichen Effekte der untersuchten Substanzen, erlauben aber keine Rückschlüsse auf die physiologische und pathophysiologische Bedeutung von ET-2 und ET-3, da kein Nachweis über die in vivo exprimierte Substanzen geführt wurde. Studien zur Expression der ET-Isopetide in der pulmonalen Zirkulation konnten lediglich die Expression von ET-1 mRNA in Endothelzellen nachweisen. ET-2- und ET-3-mRNA konnte nicht nachgewiesen werden (16). Daher scheinen sowohl ET-2 als auch ET-3 für die Regulation des pulmonal-vaskulären Widerstandes ohne wesentliche Bedeutung zu sein.

### Lipidmediatoren

Die Gruppe der Lipidmediatoren umfaßt zahlreiche Substanzen, die insbesondere bei mikrovaskulären Störungen von pathophysiologischer Bedeutung sind. Ihnen kommt aber auch unter physiologischen Bedingungen eine zentrale Rolle zur Aufrechterhaltung der Homöostase im Gefäßsystem zu. Als Endprodukte in der Mediatorkaskade werden sie vor-

nehmlich parakrin sezerniert, werden also am Ort ihrer Wirkung gebildet und freigesetzt (17). Ihre chemische Instabilität sowie enzymatische Abbauprozesse garantieren eine lokal begrenzte Wirkung. Die wichtigsten Lipidmediatoren sind der Plättchen-aktivierende-Faktor (PAF) sowie die Oxydationsprodukte der Arachidonsäure, unter denen insbesondere  $\text{TXA}_2$  und  $\text{PGI}_2$  von zentraler Bedeutung sind.

#### **TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>**

Die Eicosanoide werden in der Mikrozirkulation sowohl in den Gefäßen von Endothelzellen und glatten Muskelzellen als auch im umgebenden Gewebe von Fibroblasten und Mastzellen synthetisiert. Ebenso besitzen Leukozyten und Thrombozyten die Fähigkeit zur Eicosanoidsynthese (18). Die Synthese der Eicosanoide wird durch eine Vielzahl exogener und endogener Stimuli, insbesondere von ET-1, Zytokinen und Endotoxinen ausgelöst, die einen Ausdruck der komplexen Interaktionen zwischen den einzelnen Mediatorsystemen darstellen. Nach Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus wird Arachidonsäure aus dem Lipidpool der Zellmembranen freigesetzt, die über zwei Enzymsysteme metabolisiert werden. Der Lipoxygenaseweg führt zur Bildung von Leukotrienen und Hydroxy-Eicosatetraenoidsäuren, die insbesondere chemotaktische und granulozyten-aktivierende Effekte vermitteln. Für die Regulation des Vasotonus ist die Metabolisierung der Arachidonsäuren über den Cyclooxygenaseweg bedeutsam. Zwei Isoenzyme, Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2), vermitteln sowohl die Bildung von  $\text{TXA}_2$  als auch der Prostaglandine. COX-1 ist konstitutiv exprimiert, wohingegen die Expression von COX-2 insbesondere durch inflammatorische Stimulation ausgelöst wird (19). Die Regulation der Eicosanoidsynthese erfolgt vornehmlich über die Regulation der COX-Aktivität, da die Cyclooxygenasen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Eicosanoidsynthese katalysieren.

Die Differenzierung zwischen COX-1 und COX-2 ist von erheblichem pharmakologischem Interesse, da COX-Inhibitoren häufig in der Klinik eingesetzte Substanzen sind, wobei insbesondere Acetylsalicylsäure, Diclofenac und andere nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAID) zu nennen sind. Diese Substanzen hemmen sowohl die COX-1 als auch die COX-2 und lösen daher neben den erwünschten antiinflammatorischen Effekten auch unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere eine erosive Gastritis aus. Pharmakologisch erwünscht ist eine Inhibition der COX-2 bei intakter COX-1, da COX-1 protektive Effekte im Magen vermittelt. Insbesondere Acetylsalicylsäure führt aber zu einer kompletten Hemmung der COX-1 bei nur unvollständiger Wirkung auf die COX-2, wodurch die Nebenwirkungen der Substanz erklärt werden (20, 21). Klinisch kommen bereits seit einigen Jahren Rofecoxib (Vioxx®) und Celecoxib (Celebrex®) als selektive COX<sub>2</sub>-Inhibitoren zum Einsatz. In mehreren Studien konnte der erwünschte und erhoffte magenprotektive Effekt nachgewiesen werden (22). Jedoch liegen derzeit keine Daten über

einen Nutzen in der Behandlung des Lungenversagens beim Menschen vor. Weitere neue selektive COX-2-Inhibitoren werden daher zur Zeit mit Nachdruck entwickelt.

Die Effekte der Eicosanoide werden über spezifische Rezeptoren vermittelt, wobei IP-Rezeptoren  $\text{PGI}_2$  binden und TP-Rezeptoren mit  $\text{TXA}_2$  reagieren. Diese Rezeptoren sind sowohl auf glatten Muskelzellen als auch in den Atemwegen und auf Thrombozyten exprimiert (23).  $\text{TXA}_2$  vermittelt in der pulmonalen Zirkulation vornehmlich Vasokonstriktion sowie die Aktivierung von Granulozyten und Thrombozyten, wohingegen  $\text{PGI}_2$  eine Vasodilatation vermittelt. Zur Aufrechterhaltung eines konstanten Vasotonus scheint hierbei eine ausgewogene Balance zwischen beiden Substanzen essentiell zu sein, da eine Verschiebung der  $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ -Ratio erhebliche Auswirkungen auf den kontraktile Zustand der Gefäße hat (12).

Neben ihrer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Homöostase kommt den Eicosanoiden auch eine zentrale Bedeutung im Verlauf von pathophysiologischen Reaktionen zu, die eine akute Lungenschädigung auslösen. So wird eine akute Lungenembolie von einer massiven Eicosanoidfreisetzung gefolgt. Hierbei dominiert der vasokonstringierende Effekt von  $\text{TXA}_2$  (24). Ähnliche Reaktionen werden auch bei inflammatorischen Lungenschäden, insbesondere bei Endotoxämie beobachtet (25, 26). Bei all diesen Reaktionen konnte gezeigt werden, daß die Induktion der Eicosanoidsynthese nicht primär durch die Noxe, sondern erst sekundär ausgelöst wird. Als primär gebildeter Mediator konnte ET-1 identifiziert werden, der einerseits direkt vasokonstringierend wirkt und andererseits eine Aktivierung der Cyclooxygenasen mit der Folge der vermehrten Freisetzung von  $\text{TXA}_2$  und  $\text{PGI}_2$  bedingt. Die vermehrte Freisetzung insbesondere von  $\text{TXA}_2$  führt bei der akuten Lungenschädigung zu einer deutlichen Erhöhung des PAP sowie zur Ausbildung eines massiven Lungenödems. Im Tierexperiment konnten diese Effekte durch Cyclooxygenaseinhibitoren antagonisiert werden. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit selektiver COX-2-Inhibitoren werden zur Zeit abgeschlossen.

#### **Plättchen-aktivierender-Faktor**

Der Plättchen-aktivierende-Faktor (PAF) gehört ebenfalls zur Klasse der Lipidmediatoren. Seine Bildung erfolgt in Endothelzellen, Granulozyten, Thrombozyten, Makrophagen und Mastzellen (27). Auch für PAF sind spezifische Rezeptoren auf den Zielzellen wie Thrombozyten und glatten Muskelzellen exprimiert (28). PAF bewirkt neben der Aggregation von Thrombozyten eine Zunahme des pulmonal-arteriellen Vasotonus, die teilweise direkt sowie über die sekundäre Freisetzung von Eicosanoiden ausgelöst wird. Zudem führt PAF zu Permeabilitätsstörungen durch die Alteration von Endothelzellen (29). Von pathophysiologischer Bedeutung scheint PAF bei inflammatorischen Reaktionen der Lunge zu sein (30), ist aber hinsichtlich seiner Bedeutung sicher dem ET-1 untergeordnet.

## Stickstoffmonoxyd

Stickstoffmonoxyd (NO) ist einer der wichtigsten Vasodilatoren der Gefäßmuskulatur (31). NO wird durch die NO-Synthetase (NOS) aus L-Arginin gebildet. NOS kann in zwei funktionelle Klassen, die konstitutive und die induzible Unterform unterschieden werden. Die konstitutiven Formen sind die endotheliale NOS (eNOS) und die neuronale NOS (nNOS), die Calmodulin in einer reversiblen  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängigen Reaktion binden. Die induzible NOS (iNOS) bindet hingegen Calmodulin unabhängig von  $\text{Ca}^{2+}$  (32, 33).

Die physiologische Bedeutung von NO für die Aufrechterhaltung eines normalen Vasotonus konnte im Tierexperiment nach Ausschaltung der NOS durch die Applikation eines falschen Substrates gezeigt werden, die von einem sofortigen Anstieg des PAP gefolgt wurde. Diese Beobachtungen werden durch den Nachweis erhöhter PAP-Werte nach Gabe von "NO-Fängern" wie Hämoglobin gestützt (34, 35).

NO wird im Gefäßbett vornehmlich von Endothelzellen synthetisiert. Erkrankungen, die zu einer Störung der endothelialen Funktion führen, zeichnen sich bereits in der Frühphase durch einen Anstieg des Gefäßwiderstandes aus, der auf eine verminderte NO-Produktion zurückzuführen ist (36). Die Mikrozirkulation wird zudem durch eine vermehrte Rollenbildung sowie eine erhöhte Adhäsivität der Leukozyten gestört (37). Diese Phänomene induzieren eine zunehmende Stase in der Mikrozirkulation mit konsekutiver Hypoperfusion der abhängigen Organareale. Neuere Studien weisen darauf hin, daß insbesondere die Schäden nach Ischämie-Reperfusion auf eine verminderte endotheliale NO-Produktion zurückzuführen sind. NO scheint ebenfalls "No reflow"-Phänomene zu unterdrücken, da es die Leukozytenaggregation hemmt (38). Hieraus wurden therapeutische Konzepte zur Behandlung von Schockfolgen abgeleitet, die einerseits die systemische Gabe von NO-Donatoren und andererseits die inhalative NO-Applikation vorsehen. Tierexperimentell konnte mikroverkapseltes NO bereits erfolgreich eingesetzt werden. Die inhalative NO-Applikation befindet sich noch im Stadium der klinischen Evaluation und ist als Ultima ratio schweren pulmonalen Funktionsstörungen vorbehalten, weshalb sie nur in wenigen Zentren durchgeführt wird (39).

## Histamin

Histamin wird in der Lunge von in der Adventitia der pulmonalen Gefäße lokalisierten Mastzellen freigesetzt und entfaltet seine Wirkung sowohl prä- als auch postkapillär, wobei die postkapilläre Wirkung dominiert (1). Das Wirkspektrum reicht von Vasokonstriktion bis zu Vasodilatation in Abhängigkeit vom kontraktilem Ausgangszustand der Gefäße. Die durch die Wirkung von Norepinephrin oder aufgrund Hypoxie enggestellten Gefäße werden durch Histamin dilatiert (40). Vasokonstriktion wird durch die auf glatten Muskelzellen der Gefäße befindlichen  $\text{H}_1$ -Rezeptoren vermittelt, während Vasodilatation sowohl durch

$\text{H}_2$ -Rezeptoren der glatten Muskelzellen als auch durch auf lokalisierten Endothelzellen befindlichen  $\text{H}_1$ -Rezeptoren verursacht wird (41, 42). Die durch  $\text{H}_2$ -Rezeptoren ausgelöste relaxierende Wirkung von Histamin interferiert mit der NO- und  $\text{PGI}_2$ -Freisetzung (43). Obwohl einige  $\text{H}_1$ - und  $\text{H}_2$ -Rezeptorantagonisten zur Verfügung stehen, ist ein therapeutisches Eingreifen im Rahmen einer pulmonalen Komplikation mit PAP-Anstieg schwierig und fraglich sinnvoll, da durch Histaminfreisetzung, wie bereits dargestellt, sowohl eine Vasokonstriktion als eine Vasodilatation verursacht werden kann.

## Serotonin

Serotonin (5-HT) wird von aktivierten Thrombozyten in der Lungenstrombahn freigesetzt und ist für die Auslösung einer pulmonalen Hypertonie nach Embolie mit verantwortlich (44, 45). 5-HT hat sowohl konstriktorische als auch dilatatorische Wirkung, die über spezifische Rezeptoren entfaltet wird.  $5\text{-HT}_{1-}$  und  $5\text{-HT}_{2-}$  Rezeptoren sind für Vasokonstriktion verantwortlich, während die Vasodilatation nur über  $5\text{-HT}_{1-}$  Rezeptoren vermittelt wird (46, 47). Über eine  $5\text{-HT}_{1-}$  Rezeptoruntergruppe, die  $5\text{-HT}_{1c-}$  Rezeptoren, wird die Freisetzung von NO getriggert, was seinerseits zu einer Vasodilatation führt (48). Vasokonstriktorische Effekte werden sowohl bei Gefäßen mit normalem Vasotonus als auch nach Präkonstriktion beobachtet, wobei hierzu auch kontroverse Befunde berichtet werden. Zudem besitzt 5-HT einen Einfluß auf die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (49). Da Serotonin einerseits rezeptorabhängig sowohl eine Vasodilatation als auch eine Vasokonstriktion hervorrufen kann, die Vasokonstriktion allerdings über  $5\text{-HT}_{1-}$  und  $5\text{-HT}_{2-}$  Rezeptoren ausgelöst wird, ist hier eine therapeutische Einflußnahme schwierig. Lediglich die Entwicklung von spezifischen  $5\text{-HT}_{1c-}$  Rezeptor-Agonisten wäre durch die sekundäre Freisetzung von NO mit konsekutiver Vasodilatation von therapeutischem Nutzen.

## Bradykinin

Die Kinine gehören wie die Lipidmediatoren zu den lokal aktiven Substanzen, bei denen der Ort der Synthese und der Wirkung zusammenfallen. Bradykinin, der wichtigste Vertreter dieser Gruppe in der Lungenstrombahn, entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über  $\text{B}_2$ -Rezeptoren, wobei die Existenz von drei Rezeptoren ( $\text{B}_{1-3}$ ) beschrieben wurde (50). Bradykinin ist einer der potentesten Mediatoren der NO-Freisetzung aus den Endothelzellen der Gefäße sowohl des kleinen als auch des großen Kreislaufes (51). In der Lungenstrombahn bewirkt Bradykinin eine Vasokonstriktion und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität sowie eine Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus, insbesondere eine Freisetzung der Prostacycline (52). Ebenso wurde eine Stimulation vagaler afferenter C-Fasern, die die Freisetzung von

Neuropeptiden bewirken, durch Bradykinin beschrieben. Die Bedeutung des Kininsystems ist insbesondere bei inflammatorischen Reaktionen in der Induktion der Störung der endothelialen Barrierefunktion zu sehen. Die Effekte auf den Vasotonus sind im Vergleich zu ET-1 und TXA<sub>2</sub> von eher untergeordneter Bedeutung, da der PAP-Anstieg beim experimentell induzierten inflammatorischen Lungenschaden durch COX-Inhibitoren und ET-Rezeptorantagonisten komplett inhibiert werden kann, wodurch hier ein therapeutisches Eingreifen wenig sinnvoll erscheint.

### Vasopressin

Vasopressin, ein zirkulierendes Neuropeptid, ist ein potenter systemischer Vasokonstriktor. In der pulmonalen Zirkulation ist seine Wirkung uneinheitlich, da eine moderate Vasokonstriktion ebenso beschrieben wurde wie eine Vasodilatation, letztere insbesondere in aufgrund der Wirkung von Vasokonstriktoren oder Hypoxie präkonstringierten Pulmonalarterien (53). Die vasopressin-induzierte Dilatation ist endothelabhängig und verläuft über sogenannte V<sub>1</sub>-Rezeptoren und die sekundäre Freisetzung von NO (54). Die beschriebene dilatatorische Wirkung konnte experimentell durch V<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und NO-Synthaseinhibitoren gesichert werden. Dennoch existieren zur Zeit keine gesicherten Daten über die physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Vasopressin in der pulmonalen Zirkulation, weshalb hier bisher keinerlei therapeutische Ansatzpunkte bezüglich pulmonalen Versagens untersucht wurden.

### Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY) ist ein aus einer Sequenz von 36 Aminosäuren bestehender sympathischer Cotransmitter, der in der Adventitia der Pulmonalgefäße lokalisiert ist. NPY besitzt direkte vasokonstringierende Wirkung, potenziert die Effekte von Norepinephrin und besitzt die Fähigkeit, die Produktion von Prostacyclinen zu stimulieren (55). In der Lungenstrombahn löst NPY eine dosisabhängige Vasokonstriktion aus, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen sympathischer Aktivität und den konsekutiv erhöhten Plasma-NPY-Spiegeln und dem pulmonalarteriellen Vasotonus beobachtet werden, so daß die physiologische Bedeutung von NPY für die Kontrolle des PAP fraglich ist (56). In der Therapie des Lungenversagens kann daher von einer Einflußnahme auf die Wirkung von NPY mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit abgesehen werden.

### Vasoaktives intestinales Polypeptid

Das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) gehört zu einer Familie vasoaktiver Neuropeptide. Zahlreiche VIP-immunoreaktive Neurone wurden in der Lunge

gefunden. Mittels Autoradiographie konnte eine hohe VIP-Rezeptordichte auf der glatten Muskulatur der Pulmonalgefäße nachgewiesen werden (57). VIP löst eine starke Vasodilatation der Lungengefäße aus, die im Vergleich zu anderen Dilatatoren um einige Potenzen effektiver als die durch Acetylcholin oder Isoproterenol, jedoch schwächer als die durch cholinerge oder  $\beta$ -adrenerge Antagonisten verursachte Dilatation ist. Diese dilatatorische Wirkung ist fraglich endothelunabhängig, verläuft jedoch sicher ohne die sekundäre Beteiligung von NO (58). Eine detaillierte Beurteilung der Wertigkeit von VIP als vasoaktive Substanz in der Lungenstrombahn ist vom derzeitigen Wissensstand her nicht möglich. In der Therapie des akuten Lungenversagens spielt eine Beeinflussung der VIP-Wirkung daher eine untergeordnete Rolle.

### Calcitonin gene-related Peptide

Calcitonin gene-related Peptide (CGRP) ist ein in zwei Unterformen,  $\alpha$ -CGRP und  $\beta$ -CGRP, vorkommendes Neuropeptid, das aus einer Sequenz von 37 Aminosäuren besteht. CGRP-immunoreaktive Neurone finden sich in großer Zahl in der Umgebung der Lungengefäße (59). Autoradiographisch wurde nachgewiesen, daß auf den glatten Muskelzellen der Gefäße CGRP-Rezeptoren abundant exprimiert sind, nicht jedoch auf den Endothelzellen, was auf einen endothel-unabhängigen CGRP-Wirkmechanismus hinweist (60). In der pulmonalen Zirkulation bewirkt CGRP eine massive Vasodilatation und scheint der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion entgegenzuwirken. Die vasodilatierende Wirkung von CGRP ist bei großen pulmonalen Gefäße stärker ausgeprägt als bei kleineren (61), ebenso konnte eine größere Effektivität in präkonstringierten Gefäßen nachgewiesen werden (84). Die Aktivierung von c-AMP-abhängigen CGRP-Rezeptoren erhöht den c-AMP-Spiegel im Gewebe, was wiederum zu einer Vasodilatation führt (62). Des weiteren bewirkt CGRP die Freisetzung von NO, das seinerseits vasodilatiert wirkt, und erhöht die Konzentration an cGMP in Endothelien großer Gefäße (63). Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist die Infusion von CGRP zur pulmonalen Vasodilatation eher von experimenteller und wissenschaftlicher Bedeutung.

### Substanz P

Substanz P gehört zur Familie der Tachykinine, zu der auch NK-A, NK-B, NK-K und NK-y gehören. Die Exprimierung ist vornehmlich in vagalen und unmyelinisierten capsaicin-sensitiven Nervenfasern, die sich entlang der Lungengefäße finden. Tachykinin-Aktivität wird über spezifische Rezeptoren (NK<sub>1-3</sub>) vermittelt, wobei NK<sub>1</sub>-Rezeptoren bevorzugt durch Substanz P aktiviert werden. Während NK<sub>2</sub>-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen nachgewiesen wurden, befinden sich NK<sub>1</sub>-Rezeptoren auf Endothelzellen der Pulmonalgefäßen (64). Substanz P vermittelt eine

Vasokonstriktion von Lungengefäßen mit normalem basalem Vasotonus, relaxiert aber präkonstringierte Gefäße via  $NK_2$ -Rezeptoren (65). Die Effekte von Substanz P werden sowohl via NO als auch über die Freisetzung von Cyclooxygenaseprodukten vermittelt (65, 66). Aufgrund der vom Ausgangszustand des Gefäßes abhängigen vasodilatatorischen oder vaso-konstriktorischen Wirkung von SP dürfte ein therapeutisches Eingreifen unter der Indikation eines drohenden Lungenversagens nahezu unmöglich sein.

### Sonstige Peptide

Neuropeptide wie Bombesin, Gastrin-releasing-Peptide, Calcitonin oder Somatostatin sind ohne wesentliche vasoaktive Effekte, oder es konnte lediglich eine in vitro Aktivität nachgewiesen werden. Lediglich für Somatostatin konnte ein protektiver Effekt bei hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion nachgewiesen werden (67).

### Angiotensin

Die Fähigkeit von Angiotensin II (A-II) zur Kontraktion isolierter Pulmonalgefäße via G-Protein gekoppelter Signaltransduktion ist bereits lange bekannt (68). Sowohl exogen zugeführtes als auch endogen produziertes A-II kontrahiert arterielle und venöse Gefäße der Lungenstrombahn und scheint an den Pathomechanismen der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion beteiligt zu sein. In der Folgezeit wurde jedoch postuliert, daß A-II nicht zur hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion beiträgt (69), sondern ihr sogar entgegenwirkt (70). Neuere Untersuchungen weisen jedoch auf einen diskreten Effekt von A-II bei der Induktion der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion hin (71). Obwohl die Bedeutung von A-II für die Aufrechterhaltung des PAP kontrovers diskutiert wird, besitzt die Lunge die höchste Organkapazität zur Konversion von A-I in A-II, die auf 75% der Gesamtkonversionskapazität des Organismus quantifiziert wurde (72). Diese Beobachtung legt nahe, daß A-II einen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Homöostase in der pulmonalen Zirkulation leistet.

### ANP (Atrial natriuretic peptide)

Die natriuretischen Peptide bilden eine Familie, die aus drei Peptiden, ANP, BNP und CNP besteht, und deren Expression auch beim Menschen nachgewiesen werden konnte. Huanes ANP besitzt eine Sequenz aus 28 Aminosäuren. Die ANP-Synthese wurde zuerst im Vorhof und danach auch in zahlreichen anderen Geweben nachgewiesen (73). BNP, das aus einer 32 Aminosäuresequenz besteht, wird vornehmlich im Ventrikel (74, 75) und CNP von Endothelzellen synthetisiert (76). Für die natriuretischen Peptide konnten drei selektive Rezeptoren nachgewiesen werden, die sich hinsichtlich ihrer Affinität zu den Peptiden unter-

scheiden. Alle Rezeptoren sind in hoher Dichte in den Lungengefäßen exprimiert (77).

ANP ist das am intensivsten untersuchte Peptid der Familie, das neben Natriurese und Inhibition der Renin- und Aldosteron-Sekretion Vasodilatation vermittelt (78). Die Wirkung von ANP in der Lungenstrombahn ist vielfältig. ANP bewirkt eine direkte endothelunabhängige Vasorelaxation (79), antagonisiert aber endothelabhängige Vasorelaxanzien (80). Von pathophysiologischer Bedeutung ist ANP im Verlauf der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion, bei der es als gegenregulatorischer Faktor freigesetzt wird (81). Zudem hat ANP wahrscheinlich einen Einfluß auf die Anpassungsfähigkeit des Organismus in großen Höhen und wirkt der Entstehung des sog. HAPE (high altitude pulmonary edema) entgegen (82).

### Purine

Zur Gruppe der Purine gehören Adenosin, AMP, ADP und ATP. Die Purine entfalten ihre vasoaktive Wirkung über spezifische Rezeptoren, die in  $P_1$ - und  $P_2$ -Rezeptoren unterteilt werden können, die jeweils selektiv für Adenosin bzw. ATP sind. Adenosin-selektive  $P_1$ -Rezeptoren können in  $A_{1-3}$ -Rezeptoren subklassifiziert werden (83). Die Expression von Purinrezeptoren konnte in der Lungenstrombahn sowohl in Muskelzellen als auch in Endothelzellen nachgewiesen werden (84). Sowohl Adenosin als auch ATP haben duale Effekte auf die Lungengefäße, die vom kontraktile Ausgangszustand abhängig sind (85). Hierbei erfolgt die adenosin-vermittelte Vasokonstriktion  $TXA_2$ -abhängig (86), wohingegen ATP zu einer NO-Freisetzung mit konsekutiver Vasodilatation führt (64). Eine physiologische Rolle wird Adenosin und ATP bei der sauerstoff-induzierten pulmonalen Vasodilatation unter der Geburt zugeschrieben. Bei Patienten mit COPD konnte eine Senkung des PAP durch ATP nachgewiesen werden. Aufgrund der bereits erwähnten dualen Effekte auf die Lungengefäße der Purine, die vom kontraktile Ausgangszustand abhängig ist, ist die therapeutische Möglichkeit zur Einflußnahme sehr begrenzt und eher von experimentellem Interesse.

### Zusammenfassung

Die Regulation der Lungendurchblutung beruht auf einem differenzierten Zusammenspiel zahlreicher Mediatorsysteme, die zu einer Balance von Vasokonstriktoren auf der einen Seite und von Vasodilatoren auf der anderen Seite führt. Wesentliche Vasokonstriktoren der Lungenstrombahn sind die Endotheline, unter denen ET-1 von zentraler Bedeutung ist. Des Weiteren kommt dem Arachidonsäuremetaboliten  $TXA_2$  eine bedeutende vasokonstringierende Potenz zu. Unter den Vasodilatoren sind insbesondere NO und  $PGI_2$  hervorzuheben. All diesen Substanzen ist eine lokal begrenzte Wirkung gemeinsam, da sie ent-

weder sehr rasch metabolisiert werden oder chemisch instabil sind. Dies impliziert eine ausgeprägte räumliche Nähe von Synthese- und Wirkort. Weitere Mediatoren tragen zur Homöostase in der Lungenstrombahn bei, indem sie in Abhängigkeit vom kontraktile Ausgangszustand entweder vasokonstriktorisch wirken oder eine Vasodilatation induzieren.

Detaillierte Studien werden noch notwendig sein, um das komplexe Geflecht der Mediatorkaskaden aufzuklären. Die Entdeckung weiterer vasoaktiver Substanzen kann in der Folgezeit das derzeitige Verständnis der Regulation der Lungendurchblutung grundlegend modifizieren. Die Bedeutung von neuronalen Regulationsmechanismen in der Lungenstrombahn bleibt ebenfalls unklar, da die Lungengefäße über eine gut ausgebildete Innervation verfügen und auch Rezeptoren für zahlreiche Neurotransmitter auf den glatten Muskelzellen und den Endothelzellen der Pulmonalgefäße exprimiert sind, jedoch physiologische Experimente derzeit hinsichtlich der Wertigkeit nervaler Impulse für die Regulation des pulmonalen Vasotonus uneinheitlich sind.

**Summary: Acute lung injury continues to be a severe complication of critically ill patients despite advances in intensive care medicine. Systemic inflammatory reactions following severe trauma lead to increased pulmonary arterial pressure and capillary leakage by the modulation of mediator expression in the lung. Pulmonary perfusion pressure is regulated by a balance of vasoconstrictive mediators on the one hand and vasodilators on the other hand. Endothelin-1 (ET-1) and thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) are the predominant vasoconstrictors in the pulmonary circulation whereas nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGL<sub>2</sub>) are the main vasodilators. Furthermore, platelet activating factor (PAF), neuropeptides, angiotensin, purines, histamine, serotonin, and kinines have an influence in pulmonary vascular tone.**

**Key-words:**

**Pulmonary disease;**

**Endothelins;**

**Cyclooxygenase Inhibitors;**

**Vasoconstriction;**

**Vasodilation.**

**Literatur**

1. Shirai M, Shindo T, Ninomiya I: Beta-Adrenergic mechanisms attenuate hypoxic pulmonary vasoconstriction during systemic hypoxia in cats. *Am J Physiol* 1994; 266 (5 Pt 2): H1777-H1785
2. Takachi T, Maeda M, Shirakusa T, Hayashida Y: Sympathetic reinnervation of unilaterally denervated rat lung. *Acta Physiol Scand* 1995; 154(1):43-50
3. Koch T, Duncker HP, Axt R, Schiefer HG, Van Ackern K, Neuhofer H: Effects of hemorrhage, hypoxia, and intravascular coagulation on bacterial clearance and translocation. *Crit Care Med* 1993; 21(11):1758-64
4. Balk RA, Bone RC: The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin* 1989; 5(1):1-8
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (see comments). *Chest* 1992; 101(6):1644-55
6. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332(6163):411-5
7. Fleming G, Bouso-Mittler D, Bdolah A, Kloog Y, Sokolovsky M: Immunological and structural characterization of sarafotoxin/endothelin family of peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162(3):1317-23
8. Michael JR, Markewitz BA: Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):555-81
9. Bonvallet ST, Oka M, Yano M, Zamora MR, McMurtry IF, Stelzner TJ: BQ123, an ETA receptor antagonist, attenuates endothelin-1-induced vasoconstriction in rat pulmonary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(1):39-43
10. Saeki T, Ihara M, Fukuroda T, Yano M: Structure-activity relationship for ETB agonism in truncated endothelin-1 analogs. *Biochem Int* 1992; 28(2):305-12
11. Roos M, Soskic V, Poznanovic S, Godovac-Zimmermann J: Post-translational modifications of endothelin receptor B from bovine lungs analyzed by mass spectrometry. *J Biol Chem* 1998; 273(2):924-31
12. Schmeck J, Krafft P, Groschler A, Heller A, Neuhofer H, van Ackern K, Koch T: Characterization and distribution of endothelin receptors in the pulmonary circulation: investigation of isolated, perfused, and ventilated rabbit lungs. *Shock* 1999; 12(4):247-54
13. Schmeck J, Gluth H, Mihaljevic N, Born M, Krafft P: ET-1 induced pulmonary vasoconstriction is shifted from an ETA to an ETB receptor mediated reaction after precontraction. Investigations in isolated, ventilated, and perfused rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1999; 87:2121-2127
14. Minkes RK, Bellan JA, Higuera TR, Kadowitz PJ: Comparison of responses to sarafotoxins 6a and 6c in pulmonary and systemic vascular beds. *Am J Physiol* 1992; 262(3 Pt 2):H852-61
15. Crawley DE, Liu SF, Barnes PJ, Evans TW: Endothelin-3 is a potent pulmonary vasodilator in the rat. *J Appl Physiol* 1992; 72(4):1425-31
16. Kjekshus H, Smiseth OA, Klinge R, Oie E, Hystad ME, Attramadal H: Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(4):H1299-310
17. Neuhofer H: Zur Rolle der Mediatoren bei der Sepsis. *Intensivmed* 1989; 26(1):3-9
18. Gerritsen ME: Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996; 32(4):720-32
19. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR: TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiaa 3t3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266:12866-12872
20. Meade E, Smith W, De Witt D: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268:6610-6614
21. Freston JW: Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse effect. *Am J Med* 1999; 107: 78-88

22. *Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarrigia J, Rista L, Piombo G, Maglione C, Aramberry L, Sambrano J, Godoy A, Roscaspana A*: Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dis Dig Sci* 2001; 46:779-764
23. *Narumiya S*: Prostanoid receptors. Structure, function and distribution. *Ann NY Acad Sci* 1994; 744:126-138
24. *Schmeck J, Koch T, Patt B, Heller A, Neuhofer H, van Ackern K*: The role of endothelin-1 as a mediator of the pressure response after air embolism in blood perfused lungs. *Intensive Care Med* 1998; 24(6):605-11
25. *Schmeck J, Janzen R, Munter K, Neuhofer H, Koch T*: Endothelin-1 and thromboxane A2 increase pulmonary vascular resistance in granulocyte-mediated lung injury. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1668-1674
26. *Schmeck J, Heller A, Gröschler A, Recker A, Neuhofer H, Urbaschek R, Koch T*: Impact of endothelin-1 in endotoxin-induced pulmonary vascular reactions. *Crit Care Med* 2000; 28(8):2851-2857
27. *Kramer RM, Patton GM, Pritzker CR, Deykin D*: Metabolism of platelet-activating factor in human platelets. *J Biol Chem* 1984; 259:7592-7595
28. *Honda ZI, Nakamura I, Miki M, Minakami T, Watanabe Y, Seyama H, Okado H, Toh H, Ito K, Miyamoto T, Shimizu T*: Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 1991; 349:342-346
29. *Handley DA, Arbeeny CM, Lee ML, Van Valen RG, Saunders RG*: Effect of platelet activating factor on endothelial permeability to plasma macromolecules. *immunopharmacology* 1984; 8:45-52
30. *Chang SW, Feddersen CO, Hensen PM, Voelkel NF*: Platelet activating factor mediates hemodynamic changes and lung injury in endotoxin-rats. *J Clin Invest* 1987; 79:1498-1509
31. *Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA*: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142
32. *Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S*: Induction of calcium-dependent nitric oxide synthase by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5212-5216
33. *Redington AE, Meng QH, Springgall DR, Evans TJ, Creminon C, Maclouf J, Holgate ST, Howarth PH, Polak JM*: Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticoid treatment. *Thorax* 2001; 56:335-336
34. *Heller A, Ragaller M, Schmeck J, Fluth H, Muller M, Albrecht DM, Koch T*: Role of NO and endothelin in hemoglobin-induced pulmonary vasoconstriction. *Shock* 1998; 10(6):401-406
35. *Chabot F, Schrijen F, Saunier C*: Role of NO pathway, calcium and potassium channels in the peripheral pulmonary vascular tone in dogs. *Eur Respir J* 2001; 17:20-26
36. *Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM*: Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res* 1993; 72:403-412
37. *Davenpeck KL, Gauthier TW, Albertine KH, Lefer AM*: Role of P-selectin in microvascular leukocyte-endothelial interaction in splanchnic ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267:H622-H630
38. *Lefer AM, Lefer DJ*: The role of nitric-oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743-751
39. *Murohara T, Margiotta J, Phillips LM*: Cardioprotection by liposome-conjugated sialyl Lewisx-oligosaccharide in myocardial ischaemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1995; 30:965-974
40. *Ohhira A, Ohhashi T*: Effects of aortic pressure and vasoactive agents on the vascular resistance of the vasa vasorum in canine isolated thoracic aorta. *J Physiol* 1992; 453:233-45.
41. *Szarek JL, Bailly DA, Stewart NL, Gruetter CA*: Histamine H1-receptors mediate endothelium-dependent relaxation of rat isolated pulmonary arteries. *Pulm Pharmacol* 1992 Sep; 5(3):221
42. *Okpaka DT*: A dual action of histamine on guinea-pig lung vessels. *Br J Pharmacol* 1972; 45:311-321
43. *Ortiz JL, Labat C, Norel X, Gorenne I, Verley J, Brink C*: Histamine receptors on human isolated pulmonary arterial muscle preparations: effects of endothelial cell removal and nitric oxide inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:762-767
44. *Comore JHJ, Lingen BV, Stroud GC, Roncorni A*: Reflex and direct cardiopulmonary effects of t-OH-tryptamine (serotonin). The possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis. *Am J Physiol* 1953; 73:379-386
45. *Sato K, Li J, Metais C, Bianchi C, Sellke F*: Increased pulmonary contraction to serotonin after cardiopulmonary bypass: role of cyclooxygenase. *J Surg Res* 2000; 90:138-143
46. *Neely CF, Haile D, Matot I*: Tone-dependent responses of 5-hydroxytryptamine in the pulmonary vascular bed are mediated by two different feline 5-hydroxytryptamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264:1315-26
47. *MacIntyre NR*: Clinically available new strategies for mechanical ventilatory support. *Chest* 1993 Aug; 104(2):560-5
48. *Glusa ER, Richter M*: Endothelium-dependent relaxation of porcine pulmonary arteries via 5-HT<sub>1c</sub>-like receptors. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993; 347:471-477
49. *Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL*: Regulation of serotonin-induced DNA synthesis of bovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1994; 266:L53-L60.
50. *Schini VB, Katusic ZS, Vanhoutte PM*: Neurohypophyseal peptides and tachykinins stimulate the production of cyclic GMP in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255:994-1000
51. *Archer SL, Peterson D, Nelson DP, DeMaster EG, Kelly B, Eaton JW, Weir EK*: Oxygen radicals and antioxidant enzymes alter pulmonary vascular reactivity in the rat lung. *J Appl Physiol* 1989; 66:102-111
52. *Griesbacher T, Lembeck F*: Effect of bradykinin antagonists on bradykinin-induced plasma extravasation, venoconstriction, prostaglandin E<sub>2</sub> release, nociceptor stimulation and contraction of the iris sphincter muscle in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1987; 92:333-340
53. *Walker BR, Hayes J, Wang HL, Voelkel NF*: Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats. *Am J Physiol* 1989; 257:H415-H422
54. *Russ RD, Walker BR*: Role of nitric oxide in vasopressin-ergic pulmonary vasodilation. *Am J Physiol* 1992; 262:H743-H747
55. *Ekblad E, Edvinsson L, Wahlestedt C, Uddman R, Hakanson R, Sundler F*: Neuropeptide Y co-exists and co-operates with noradrenaline in perivascular nerve fibers. *Regul Pept* 1984; 8:225-235
56. *Lang SA, Maron MB*: Effect of neuropeptide Y on hemodynamics of the rabbit lung. *J Appl Physiol* 1998; 84(2):618-623
57. *Carstairs JR, Barnes PJ*: Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:249-255
58. *Minkes RK, McMahon TJ, Higuera TR, Murphy WA, Coy DH, Kadowitz PJ*: Analysis of systemic and pulmonary vascular responses to PACAP and VIP: role of adrenal catecholamine. *Am J Physiol* 1992; 263:H1659-H1669
59. *Mulderry PK, Ghatei MA, Rodrigo J, Allen JM, Rosenfeld MG, Polak JM, Bloom SR*: Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissues of the rat. *Neuroscience* 1985; 14:947-954

60. *McCormack DG, Mak JCW, Coupe MO, Barnes PJ*: Calcitonin gen-related peptide vasodilation of pulmonary vessels: receptor mapping and functional studies. *J Appl Physiol* 1989; 67:1265-1270
61. *Lipton HL, Hao Q, Hauth T, Hyman AL*: Mechanisms of signal transduction for adenosine and ATP in pulmonary vascular bed. *Am J Physiol* 1992; 262:H926-H929
62. *Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG*: Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1187-1198
63. *Joyce CD, Prinz RA, Thomas JX, Fiscus RR, Wang XA, Djuricin G, Jacobs HK*: Calcitonin gene-related peptide increases coronary flow and decreases coronary resistance. *J Surg Res* 1990; 49:435-440
64. *McCormack DG, Salonen RO, Barnes PJ*: Effect of sensory neuropeptides on canine bronchial and pulmonary vessels in vitro. *Life Sci* 1989; 45:2405-2412
65. *Liu SF, Crawley DE, Evans TE, Barnes PJ*: Endothelium-dependent non-adrenergic non-cholinergic neural relaxation in guinea-pig pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:541-548
66. *Selig WM, Burhop KE, Garcia JG, Malik AB*: Substance P-induced pulmonary vasoreactivity in isolated perfused guinea pig lung. *Circ Res* 1988; 62:196-203
67. *Sakai A, Voelkel NF*: Dibutyryl cyclic adenosine monophosphate inhibits pulmonary vasoconstriction. *Lung* 1988; 116:221-231
68. *Boe J, Simonsson BG*: Effects of angiotensin II and bradykinin on isolated human pulmonary arteries. *Eur J Respir Dis* 1981; 62(2):95-101
69. *McMurtry IF*: Angiotensin is not required for hypoxic constriction in salt solution-perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1984; 56(2):375-80
70. *Rabinovitch M, Mullen M, Rosenberg HC, Maruyama K, O'Brodoovich H, Olley PM*: Angiotensin II prevents hypoxic pulmonary hypertension and vascular changes in rat. *Am J Physiol* 1988; 254(3 Pt 2):H500-8
71. *Jeffery TK, Wanstall JC*: Perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in pulmonary hypertensive rats: comparative effects on pulmonary vascular structure and function. *Br J Pharmacol* 1999; 128(7):1407-18
72. *Bauer J, Berthold H, Schaefer F, Ehmke H, Parekh N*: Quantification of conversion and degradation of circulating angiotensin in rats. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 2):R412-8.
73. *Gutkowska J, Nemer M*: Structure, expression, and function of atrial natriuretic factor in extraatrial tissues. *Endocr Rev* 1989; 10(4):519-36
74. *Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H*: Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10(10):1111-4
75. *Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H*: Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; 10(9):907-12
76. *Koller KJ, Lowe DG, Bennett GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Goeddel DV*: Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252(5002):120-3
77. *Anand-Srivastava MB, Trachte GJ*: Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms. *Pharmacol Rev* 1993; 45(4):455-97
78. *Inagami T*: Atrial natriuretic factor. *J Biol Chem* 1989; 264(6):3043-6
79. *Cigarini I, Adnot S, Chabrier PE, Viossat I, Braquet P, Gaujour B*: Pulmonary vasodilator responses to atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside. *J Appl Physiol* 1989; 67(6):2269-75
80. *Hogan JC, Smith JA, Richards AC, Lewis MJ*: Atrial natriuretic peptide inhibits the release of endothelium-derived relaxing factor from blood vessels of the rabbit. *Eur J Pharmacol* 1989; 165(1):129-34
81. *Raffestin B, Levame M, Eddahibi S, Viossat I, Braquet P, Chabrier PE, Cantin M, Adnot S*: Pulmonary vasodilatory action of endogenous atrial natriuretic factor in rats with hypoxic pulmonary hypertension. Effects of monoclonal atrial natriuretic factor antibody. *Circ Res* 1992; 70(1):184-92
82. *Bartsch P, Shaw S, Franciulli M, Gnadinger MP, Weidmann P*: Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1988; 65(5):1929-37
83. *Collis MG, Hourani SMO*: Adenosine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:360-366
84. *McCormack DG, Clarke B, Barnes PJ*: Characterization of adenosine receptors in human pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1989; 256:H41-H46
85. *Yanagisawa M, Masaki T*: Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10(9):374-8
86. *Seeger W, Wolf H, Stahler G, Neuhofer H, Roka L*: Increased pulmonary vascular resistance and permeability due to arachidonate metabolism in isolated rabbit lungs. *Prostaglandins* 1982; 23(2):157-73
87. *Raj JU, Toga H, Ibe BO, Anderson J*: Effects of endothelin, platelet activating factor and thromboxane A2 in ferret lungs. *Respir Physiol* 1992; 88(1-2):129-40
88. *Lang SA, Maron MB*: Effect of neuropeptide Y on hemodynamics of the rabbit lung. *J Appl Physiol* 1998; 84(2):618-623
89. *Koch T, Neuhofer H, Kohler P, Duncker HP, Buse A, van Ackern K*: Effect of hypertonic NaCl-starch-solution on oedema of different pathogenesis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(2):104-9
90. *Imai T, Hirata Y, Emori T, Yanagisawa M, Masaki T, Marumo F*: Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells. *Hypertension* 1992; 19(6 Pt 2):753-7
91. *Michel RP, Hakim TS*: Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships. *J Appl Physiol* 1991; 71(2):601-10.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. *Joachim Schmeck*  
 Institut für Anästhesiologie und  
 Operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Mannheim  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3  
 D-68135 Mannheim.