

Aktuelle Urologie

Herausbergremium

D. Jocham, Lübeck
K. Miller, Berlin
S. Roth, Wuppertal

Rubrikherausgeber

D. Jocham, Lübeck
K. Miller, Berlin
Übersichten
P. Albers, Düsseldorf
A. Heidenreich, Aachen
H. Leyh, Garmisch-Partenkirchen
Operative Techniken
A. Schröder, Mainz
R. Stein, Mainz
Referiert und kommentiert
K. P. Jünemann, P. Braun,
S. Hautmann, Kiel
Fragen für den Facharzt
S. Roth, Wuppertal
B. Ubrig, Dortmund
Tipps und Tricks
M. Schostak, Berlin
Online aktuell
W. Thon, J. Stein, Hannover
Qualitätsmanagement
D. Schultheiss, Gießen
F. Moll, Köln
Klassiker der Urologie

Wissenschaftlicher Beirat

P. Alken, Mannheim
E. Becht, Frankfurt a. M.
K. Dreikorn, Bremen
J. Fichtner, Oberhausen
R. Hofmann, Marburg
M. Hohenfellner, Heidelberg
G. Jakse, Aachen
K.-P. Jünemann, Kiel
T. Kälble, Fulda
D. Kröpfl, Essen
A. Lampel, Villingen-Schwenningen
S. C. Müller, Bonn
B. Schmitz-Dräger, Fürth
J. Schubert, Jena
J. Steffens, Eschweiler
C. Stief, München
M. Stöckle, Homburg/Saar
J. W. Thüroff, Mainz
W. Weidner, Gießen
M. Wirth, Dresden

● Sonderdruck für private Zwecke des Autors

● Sonderdruck für private Zwecke des Autors

40. Jahrgang 2009

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20
D-70451 Stuttgart

Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit
Genehmigung des Verlages

Stickstoffmonoxid(NO)- und Arginin-Stoffwechsel und deren Bedeutung in der Männergesundheit

Metabolism of Nitric Oxide (NO) and Arginine: Significance for Male Health

Autoren

M. J. Mathers¹, A. S. Brandt², F. v. Rundstedt², S. Roth², F. Sommer³, T. Klotz⁴

Institute

¹ Urologische Gemeinschaftspraxis Remscheid, Kooperationspraxis der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Wuppertal, Universität Witten / Herdecke

² Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Wuppertal, Universität Witten / Herdecke

³ Institut für Männergesundheit, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

⁴ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Weiden

Schlüsselwörter

- Stickstoffmonoxid
- L-Arginin
- Männergesundheit
- Therapie für periphere Durchblutungsstörungen

Key words

- nitric oxide
- l-arginine
- men's health
- peripheral vascular disease therapy

Zusammenfassung

Seit der Erstbeschreibung des „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) 1980 hat sich die Funktion des Endothels zu einem eigenen Forschungsgebiet entwickelt. Der wichtigste endotheliale Faktor ist das Stickstoffmonoxid (NO), das durch die NO-Synthase (NOS) aus der Vorstufe L-Arginin gebildet wird. Störungen der Endothelfunktion spielen eine bedeutende Rolle in der Männergesundheit bei der Atherogenese und erektilen Dysfunktion und gehen den morphologischen Gefäßveränderungen voraus. Desweiteren spielt NO eine wichtige Rolle z.B. bei LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) und der männlichen Fertilität.

Abstract

Since the first description of the „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) in 1980 the function of the endothelium has developed into a field of research of its own. The most important endothelial factor is nitric oxide (NO), which is formed from l-arginine with the help of NO synthase (NOS). Disturbances of the endothelial function play an important role in men's health such as atherogenesis and erectile dysfunction and are also followed by morphological vessel changes. Furthermore, NO seems to play an important role in LUTS (lower urinary tract symptoms) and male fertility.

Einleitung

Die Aminosäure L-Arginin ist in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung, nachdem Palmer et al. [1] für Endothelzellen nachgewiesen haben, dass L-Arginin die endogene Vorstufe für die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) ist. In der Folge wurde L-Arginin als pharmakologisches Werkzeug gebraucht, um die Beteiligung der endogenen NO-Synthese an verschiedenen physiologischen Prozessen zu prüfen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass L-Arginin darüber hinaus eigene pharmakologisch-therapeutische Wirkungen entfalten kann [2]. Endothelzellen kleiden als Monolayer alle Gefäße des Körpers aus, wobei sie in ihrer Morphologie den lokalen mechanischen Aufgaben angepasst sind. Im Gehirn bilden Endothelzellen eine fast impermeable Grenzschicht, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke; in der Niere ist über die fenestrierten Kapillaren z.B. eine Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen durchaus möglich. Neben diesen mechanischen Aufgaben erfüllt das Endothel durch Produktion auto- para-, und endokrin

wirksamer Substanzen zahlreiche weitere Aufgaben. Neben dem lokalen Gefäßtonus, den Gerinnungsvorgängen und deren fibrino- und thrombolytische Gegenregulation ist das Endothel mitverantwortlich für die Steuerung lokaler Entzündungsabläufe und auch das vaskuläre Remodeling. Es ist bekannt, dass Störungen in diesem komplizierten System zu einer Endotheldysfunktion führen können. Unter anderem ist zum Beispiel eine Endotheldysfunktion charakteristisch für die frühe Atherosklerose und damit auch eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die penilen Gefäße sowie das Endothel des Corpus cavernosum unterliegen denselben atherosklerotischen Prozessen wie die übrigen Gefäße. Zudem ist die NO-Produktion essenziell für eine physiologische Erektion.

NO in biologischen Systemen

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein kurzlebiges, lipophiles, gasförmiges Radikal, das als toxischer Bestandteil bei Verbrennungsprozessen zur Luftver-

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1098910
Aktuel Urol 2009; 40: 235–241
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 001-7868

Korrespondenzadresse

Dr. med. M. J. Mathers
Urologische Gemeinschaftspraxis Remscheid
Kooperationspraxis der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Wuppertal
Universität Witten / Herdecke
Fastenrathstr. 1
42853 Remscheid
Dr.Mathers@t-online.de

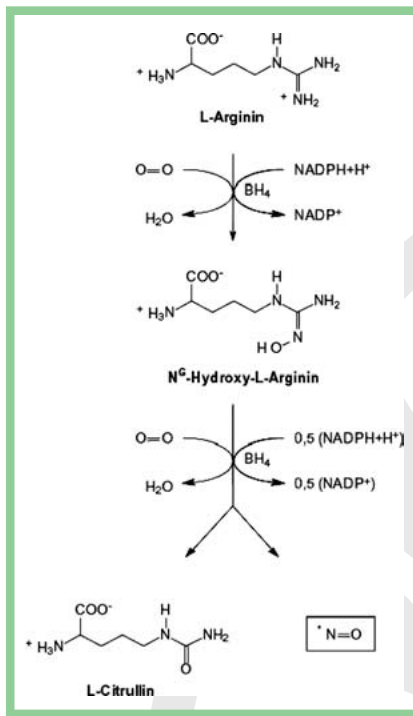


Abb. 1 Reaktionsweg des L-Arginin-NO-Stoffwechsels.

schmutzung beiträgt. Es ist aber auch eine biologisch bedeutsame Substanz mit vielfältigen physiologischen Funktionen und pathophysiologischen Implikationen.

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden NO-Donoren wie Nitroglycerin zur Behandlung von Angina Pectoris und Hypertonie eingesetzt, jedoch ohne dass NO als der eigentliche Wirkstoff erkannt war. Der Wirkmechanismus wurde erst von Robert Furchgott und Louis J. Iguarro aufgeklärt [3]. Sie berichteten 1980, dass das Endothel der Blutgefäße einen diffusiblen Vasodilatator produziert, den sie zunächst als EDRF (endothelium derived relaxing factor) bezeichneten, bevor er 1987 als NO identifiziert wurde [4]. Für die Erforschung des Zusammenhangs von Arginin und NO erhielten sie den Nobelpreis für Medizin.

Nachdem NO als biologisch aktive Substanz erkannt war, wurden weitere Funktionen entdeckt. Neben der Beteiligung an der Regulation des Blutgefäßtonus wirkt NO als Neurotransmitter und ist als toxische Substanz Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr gegen Pathogene [5]. Entsprechend der weiten Verbreitung im Organismus spielt NO auch bei zahlreichen pathophysiologischen Prozessen eine Rolle z.B. Atherosklerose, erektile Dysfunktion, Diabetes mellitus, LUTS, männliche Fertilität, neurodegenerativen Erkrankungen, Schlaganfall und Sepsis [6].

NO-Synthasen

Die NO-Synthasen (Stickoxidsynthase, NOS) katalysieren die Oxidation von L-Arginin zu L-Citrullin und NO (► **Abb. 1**). Sowohl in einem Teil der molekularen Struktur als auch beim Reaktionsmechanismus bestehen Ähnlichkeiten mit den Cytochrom-P450-Reduktasen. Die Oxidation von Arginin zu Citrullin und NO läuft in zwei Monooxygenase-Schritten ab. Beide Schritte werden von der NOS katalysiert. Es gibt 3 verschiedene Isoformen der NO-Synthase, die genetisch festgelegt sind: Eine induzierbare Form (iNOS) und die beiden konstitutiven Formen, die endotheliale

NOS (eNOS) und die neuronale (nNOS). Vereinfacht lässt sich sagen, dass die eNOS in Endothelzellen als paradigmatische Enzyme angesehen werden, während die iNOS in der Regel nicht in gesundem Gewebe vorkommt, sondern erst nach Induktion durch pathologische Reize in Makrophagen, Astrozyten und Endothelzellen exprimiert wird [7]. Es gibt eine Vielzahl Regulationsmechanismen für die NO-Synthase auf allen Ebenen von der Gen-Transkription bis zur kovalenten Modifizierung und allosterischen Regulation des exprimierten Enzyms [7].

Physiologie und Pathophysiologie von NO

Einen großen Teil seiner biologischen Wirkung entfaltet NO indirekt durch die Reaktion mit Superoxid (O_2^-) oder molekularem Sauerstoff zu reaktiven Stickstoffverbindungen ($ONOO^-$, N_2O_3). Beispiele für die biologische Wirkung von NO sind die Schädigungen von Mitochondrien und das Auslösen von Apoptose. Die wichtigste physiologische Funktion ist die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase [8, 9].

Eine wichtige Rolle spielt NO bei der Regulation des Gefäßtonus. NO wird vom Gefäßendothel produziert, diffundiert in die benachbarten glatten Muskelzellen und bindet dort an die lösliche Isoform der Guanylzyklase, die dadurch aktiviert wird. Die Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) durch die Guanylzyklase führt schließlich zur Relaxation der glatten Muskulatur (► **Abb. 2**). Kommt es durch atherosklerotische Veränderungen zu einem Untergang des Endothels, fällt dessen vasodilatatorische Wirkung weg, und es resultiert eine Vasokonstriktion [10]. Weiterhin ist NO ein wichtiger Mediator der Wundheilung [11] und im Rahmen von vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn und rheumatoide Arthritis wird eine Induktion beschrieben [6]. NO hat auch eine Funktion als Neurotransmitter. Man vermutet, dass NO sowohl an der Regulation des Gedächtnisses (Long term potentiation/-depression) und dem räumlichen Lernvermögen als auch an der Plastizität des Gehirns, beteiligt ist [12]. Auch im peripheren Nervensystem wird NOS gefunden und ist Transmitter der so genannten „NANC-Nerven“ (NANC, non adrenergic non cholinerge) [13]. Dieses „NANC-System“ wurde auch in zahlreichen Studien als maßgeblich in der Physiologie des Penis beschrieben.

Regulation der NO-Synthase

Die Regulation der NOS erfolgt in erster Linie über die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration und dem Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex, während bei der Ca^{2+} -unabhängigen NOS die Steuerung der Gen-Expression über verschiedene Transkriptionsfaktoren eine zentrale Rolle spielt. Induktoren des NOS-Gens sind proinflammatorische Zytokine (IFN- γ , TNF- α , IF-1 β u. a.), LPS und reaktive Sauerstoffverbindungen. Inhibitoren sind IFN- β , Angiotensin II und TGF- β [14]. Durch TGF- β wird die Halbwertszeit, die normalerweise 2–3 Stunden beträgt, verkürzt. Außerdem werden die NO-Synthasen im Sinne eines negativen Feedbacks durch ihr Produkt NO inhibiert. Ein weiterer Kontrollmechanismus besteht darin, dass die NO-Produktion über die Versorgung der NO-Synthase mit ihrem Substrat Arginin reguliert wird.

ADMA oder asymmetrisches Dimethylarginin ist ein methyliertes Derivat der Aminosäure Arginin, das im Blutplasma des menschlichen Organismus zu finden ist. ADMA ist an der Stickstoff-

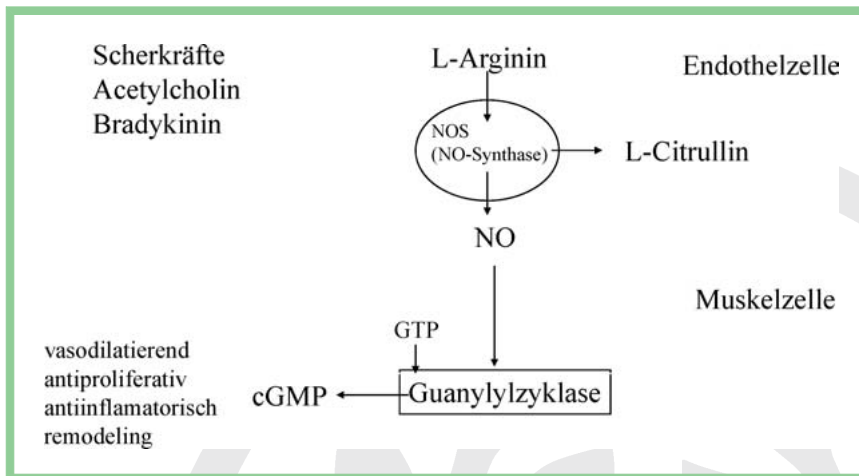


Abb. 2 NO-Synthase und -Wirkung.

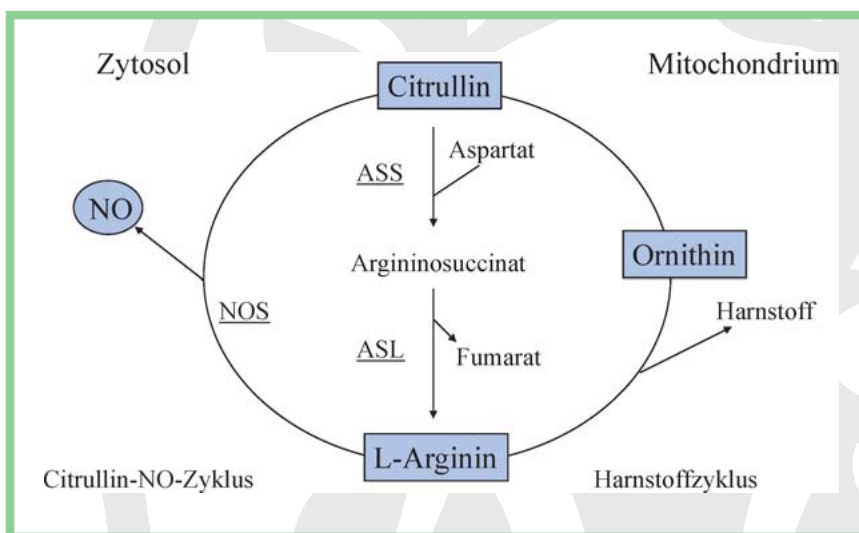


Abb. 3 Argininmetabolismus als Schnittstelle von Zitruillin-NO-Zyklus und Harnstoffzyklus.

monooxid-Produktion beteiligt und daher eine wichtige Substanz für die Funktion von Endothelien und Blutgefäßen. Es entsteht durch Protein-Methyl-Transferasen (PRMTs), die in Proteinen gebundenes Arginin methyliert. Diese Methylarginine werden durch Proteolyse freigesetzt. Der Abbau der methylierten Argininderivate wie ADMA erfolgt durch Dimethylarginin-dimethylaminohydrolasen (DDAHs). ADMA gilt als Risikofaktor für Arteriosklerose [15, 16].

Arginin und die Regulation der NO-Synthase

Arginin ist eine semi-essenzielle Aminosäure, deren De-novo-Synthese im menschlichen Körper zwar möglich ist, aber nur bei gesunden Individuen ausreicht, den Bedarf zu decken. Bei gesteigertem Bedarf, wie z. B. bei Krankheit, muss Arginin über die Nahrung zugeführt werden. Die Synthese von Arginin findet im Harnstoffzyklus statt. Die Ausstattung mit den Enzymen des Harnstoffzyklus variiert von Gewebe zu Gewebe, entsprechend kommen ihm unterschiedliche Aufgaben zu. In der Niere beispielsweise, wo dieses Enzym nur schwach oder gar nicht exprimiert wird, dominiert die Argininsynthese aus Zitruillin. Die Synthese von Arginin aus Zitruillin wird von 2 Enzymen katalysiert, der Argininosuccinat-Synthetase (ASS) und der Arginino-

succinat-Lyase (ASL) (Abb. 3). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist dabei die Reaktion von Zitruillin zu Aspartat zu Argininosuccinat, katalysiert durch ASS.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Produktion von NO durch die Verfügbarkeit von Arginin reguliert wird. Die NO-Produktion wird in vielen Zellen, bei denen NOS induziert wird, zusätzlich durch den Arginintransport und ASS hochreguliert. Diese Hochregulation wird vor allem in Gefäßmuskelzellen [17], Makrophagen [18] und menschlichen Tumorzelllinien gefunden [19]. Gleichzeitig variiert die intrazelluläre Argininkonzentration dadurch, dass die NOS durch intrazelluläre Kompartimentierung vom allgemeinen zellulären Argininpool ferngehalten wird und dadurch eine Regulation durch den Zitruillin-NO-Zyklus und den Arginintransport erreicht wird. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl in Makrophagen als auch in Endothelzellen 2 voneinander getrennte Argininpools gefunden werden [20]. Zusätzlich ist die NOS in den so genannten Caveolae der Plasmamembran von Endothelzellen direkt mit der ASS [21] und dem Arginintransporter assoziiert [22]. Neben der Kontrolle der NO-Produktion könnte die Argininversorgung der NOS auch deren Produktspezifität bestimmen, da bei Argininmangel von der NOS nicht mehr NO, sondern O_2^- , das mit NO zu Peroxinitrit reagiert, gebildet wird [7]. Durch Peroxinitrit wird ein großer Teil der schädlichen biologischen Wirkungen von NO vermittelt.

Endothelfunktion und -dysfunktion

Das Endothel ist durch die sekretorischen Leistungen (z. B. endothelial vasodilatierender Faktor) aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt. Es reguliert durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen den lokalen Gefäßtonus, die Adhäsivität für Leukozyten und Thrombozyten und die Proliferation glatter Muskelzellen [23]. Der wichtigste Faktor ist NO.

Der Begriff der Endotheldysfunktion bezeichnet im engeren Sinne jene Störungen, die auf eine verringerte Aktivität von NO zurückgehen und zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation führen. Die Endotheldysfunktion ist charakteristisch für die frühe Atherosklerose und damit auch eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren [24, 25]. Die wichtigsten physiologischen Stimuli zur NO-Bildung sind die pulsatile Dehnung der Gefäßwand sowie die Scherkräfte des Blutstroms, die auf das Endothel einwirken. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren haben eine gestörte Endothelfunktion. Neuere sowohl experimentelle als auch klinische Befunde zeigen, dass dies in erster Linie auf einen erhöhten NO-Metabolismus durch die vermehrte Bildung freier Radikale (Superoxid anionen = oxidativer Stress) zurückzuführen ist. Superoxid reagiert rasch mit NO. Dabei bilden sich hochtoxische Metaboliten, die wiederum in der Lage sind, das Endothel zu schädigen. Wichtigste Stimuli für die Bildung freier Radikale sind nach neueren Befunden Cholesterin und Angiotensin. Die Endotheldysfunktion ist das erste klinisch fassbare Korrelat für die Entwicklung der Atherosklerose. Inzwischen ist es möglich, nicht invasiv die Endothelfunktion zu messen. Hierzu wird der basale Durchmesser der A. brachialis mit einem 7,5-MHZ-Schallkopf bestimmt. Anschließend wird die Zirkulation des Unterarms für einen Zeitraum von 5 min mithilfe einer Blutdruckmanschette unterbunden. Das Ablassen der Blutdruckmanschette bewirkt eine reaktive Hyperämie. Ein gesteigerter Blutfluss wiederum führt zu einer Zunahme der Scherkräfte auf das Endothel, zu einer verminderten NO-Freisetzung und damit zu einer endothelabhängigen Dilatation. Die Dilationsfähigkeit des Gefäßes korreliert gut mit der Endothelfunktion [26, 27]. Offen ist die Frage, inwieweit die Messung der Endothelfunktion zur Abschätzung des Atherosklerose-Risikos beitragen kann und ob sie prognostische Aussagekraft besitzt.

Die Atherosklerose entsteht nach heutigem Wissensstand bereits im jugendlichen Alter und durchläuft ein mehrere Jahrzehnte dauerndes, asymptomatisches Stadium, bevor es durch stenosierende Veränderungen oder akute thrombotische Prozesse zu klinischen Manifestationen kommt. Die frühesten Merkmale der Atherogenese sind funktionelle Veränderungen des Endothels. Dies trägt zur Pathophysiologie der vaskulären erektilen Dysfunktion (ED) bei. Diese Störungen betreffen entweder die Synthese von NO, die Signalübertragung durch die Zellmembran ins Zellinnere, oder den Abbau bzw. die Antagonisierung von NO. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass der funktionelle Mangel an NO weniger aus einer verminderten Produktion, sondern eher aus einem verstärkten Abbau des Moleküls resultiert. Dieser Mechanismus wird vor allem bei Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und manchen Formen der Hypertonie beobachtet.

Die Assoziation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Entstehung einer ED könnte die erhöhte Prävalenz der erektilen Dysfunktion als Symptom einer generalisierten Atherosklerose bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung erklären.

Epidemiologische Studien zeigen eine hohe Korrelation der erektilen Dysfunktion mit anderen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Gefäßerkrankungen, arterieller Hypertonie, (koronaren) Herzerkrankungen und Diabetes mellitus [28]. Dieses wird anhand der Daten der MMAS bestätigt. Patienten mit koronarer Herzerkrankung litten mit einer Wahrscheinlichkeit von 39% an einer kompletten erektilen Dysfunktion [29]. Die COBRA-Studie zeigte, dass 83% aller Männer mit KHK – in diesem untersuchten Kollektiv – eine ED durchschnittlich 26 Monate vor anderen kardiovaskulären Symptomen entwickelten [30]. Obwohl es nachweislich verschiedene Ursachen der ED gibt, legen diese Zusammenhänge den Schluss nahe, dass einige Formen der ED, wie andere kardiale Erkrankungen, auch vaskuläre Erkrankungen sind, verursacht durch eine endotheliale Dysfunktion.

Maßnahmen zur Verbesserung der Endothelfunktion

Die Annahme, dass Änderungen der vaskulären NO-Wirkungen eine zentrale Rolle im atherosklerotischen Prozess spielen, führt zu der Hypothese, dass die Wiederherstellung der normalen NO-Wirkung die Atherogenese verlangsamen könnte.

Verschiedene Ansätze werden in Betracht gezogen, in diesen Mechanismus einzugreifen, um die Endothelfunktion zu optimieren. Vitamin C und E werden diskutiert, wobei Studien wie z. B. HOPE, keine überzeugenden Vorteile unter Vitaminsubstitution erbrachten [31].

Die Östrogensubstitution, ursprünglich hinsichtlich kardiovaskulärer Prognose positiv eingestuft, wurde durch die Ergebnisse der „Women's Health Initiative“ [32] und der „Million Women Study“ [33] bezüglich eines positiven Einflusses auf das kardiovaskuläre Risiko in Frage gestellt. Lebensstilmodifikationen, wie z. B. Nikotinkarenz, Zufuhr „gesunder“, d. h. antioxidativ wirkender Nahrungsmittel und sportliche Betätigung sind erwiesene Mechanismen zur Verbesserung der Endothelfunktion. Des Weiteren ist der Einsatz von Statinen und ACE-Hemmern als positiv zu bewerten.

L-Arginin stellt das Substrat für die NO-Synthese dar und ist normalerweise in ausreichender Konzentration im Organismus vorhanden. Dennoch scheint die intrazelluläre Verfügbarkeit dieser Substanz bei Hypercholesterinämie vermindert zu sein, da die Gabe von L-Arginin die Endothelfunktion verbessert [34–36]. Im Tiermodell eines mit Cholesterin gefütterten Kaninchens bewirkte die chronische orale Supplementierung mit L-Arginin eine Verbesserung der endothelabhängigen Relaxation isolierter Aortensegmente ex vivo [37]. In der Folge konnte gezeigt werden, dass die Gabe von L-Arginin die Intimaproliferation in der thorakalen Aorta des Kaninchens vermindert [38]. L-Arginin modifiziert in diesem Tiermodell durch Stimulation der endogenen NO-Produktion verschiedene Teilmechanismen des atherogenen Prozesses: Es hemmt die Thrombozytenaggregation ebenso wie die Adhäsion mononukleärer Zellen am hypercholesterinämischen Endothel.

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob sich diese positiven tierexperimentellen Ergebnisse auf Patienten übertragen lassen. Es konnte gezeigt werden, dass intrakoronare Infusionen von L-Arginin eine Vasodilatation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wiederherstellen [32].

Intravenöse Infusionen von L-Arginin bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen führten ebenfalls zu einer Vasodilatation [39, 40]. Zunächst waren die meisten Studien zur

Verbesserung der Vasodilatation mittels L-Arginin-Infusionen durchgeführt worden. Aber nicht nur die einmalige parenterale Verabreichung von L-Arginin, sondern auch die mehrwöchige orale Gabe von L-Arginin an beispielsweise hypercholesterinämische Probanden bewirkt eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation [34]. Die mehrmonatige L-Arginin-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung führt zu einer signifikanten Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik [41]. Die Wiederherstellung der endogenen NO-Produktion durch L-Arginin könnte einen neuen therapeutischen Ansatz in der Therapie der atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen (koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit) darstellen.

Männergesundheit und erektile Dysfunktion

In der Annahme, dass eine Endotheldysfunktion u. a. die Ursache einer erektilen Dysfunktion sein kann, wurden Studien zur Verbesserung der Erektionsfähigkeit nach oraler Einnahme von L-Arginin durchgeführt, wobei es hier nur wenige kontrollierte Studien mit höherem Evidenzgrad gibt. Stanislavov konnte kürzlich in einer kontrollierten Crossover-Studie zeigen, dass sich bei Männern mit einer milden bis moderaten erektilen Dysfunktion durch die orale Gabe von L-Arginin nach einem Monat eine Normalisierung der erektilen Funktion einstellte [42]. Klotz et al. konnten im Gegensatz hierzu in einer plazebokontrollierten Crossover-Studie demonstrieren, dass sich bei einer oralen Einnahme von täglich 3-mal 500 mg L-Arginin in Kapselform, im Vergleich zu Plazebo, keine signifikante Verbesserung der ED erzielen ließ [43]. Die Autoren postulieren, dass das alleinige Vorhandensein des Substrates L-Arginin nicht ausreicht die NO-Synthese so zu beeinflussen, dass eine klinische Wirksamkeit daraus resultiert. Es wäre denkbar, dass nur spezifische Unterformen der ED besser auf L-Arginin ansprechen.

Auch bei dem Wirkungsmechanismus der PDE-5-Inhibitoren spielt NO eine entscheidende Rolle. PDE-5-Enzyme sind vorwiegend in der glatten Muskulatur der Corpora cavernosa des Penis vorhanden. Sie hydrolisieren zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP), welches der intrazelluläre Botenstoff des stickstoffmonoxidvermittelten Stoffwechselweges ist. Stickstoffmonoxid (NO) bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur und eine Erweiterung der Gefäße. PDE-5-Inhibitoren verhindern den Abbau des cGMPs und können dadurch zur Verbesserung der Erektionsfähigkeit beitragen.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Bedeutung der NO-Arginin-Regulation bei der ED ist die Beeinflussung von eNOS. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass durch eine Zufuhr von Tetrahydrobiopterin (BH4) die veränderte katalytische Aktivität von eNOS wiederhergestellt werden kann. Quantitativ immunhistochemisch konnte gezeigt werden, dass 8-Isoprostan im penilen Endothel und der glatten Muskulatur bei impotenten Männern erhöht ist. Durch die Einnahme von BH4 reduzierte sich die 8-Isoprostan-Konzentration ohne die Nitrotyrosin-Konzentration zu verändern. Hierdurch bestätigt sich die Annahme, dass BH4 eine mögliche therapeutische Wirksamkeit bei ED besitzt [8].

Eine weitere Beeinflussung der NO-Physiologie stellt das Konzept der Gentherapie dar. Hier wird genetisches Material in die Zelle eingebracht, um die Bildung eines spezifischen Proteins zu bewirken und das NO-System zu beeinflussen. Im Hinblick auf die ED wäre diese genetische Transferforschung ein Ansatzpunkt:

Mit der Gentherapie ist es potenziell denkbar, die physiologische erektile Funktion unter kurativem Ansatz wieder herzustellen, was eine Bedarfsmedikation vor sexueller Aktivität eliminieren würde.

Weitere interessante urologische Zusammenhänge

In nahezu allen männlichen Genitalstrukturen (Blasenhals, Prostata, vas deferens, vesiculae seminalis und Corpus cavernosum) findet sich eine hohe Ca⁺-abhängige NOS Aktivität [44]. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu normalem Prostatagewebe die nitriergene Innervation in der obstruktiven benignen Prostatatahyperplasie (BPH) vermindert ist [45]. In Elektrofeldstimulationstests konnte, sowohl im tierischen als auch im menschlichen Prostatagewebe, eine durch die verminderte NO-Freisetzung verursachte Erhöhung der Spannung der glatten Muskulatur nachgewiesen werden [46]. Hieraus entwickelte sich die Hypothese, dass NO eine Rolle als dynamische Komponente der BPH spielen könnte. Es wäre möglich, dass die α -adrenerge Innervation und NO vermittelte Relaxation durch „NANC-Nerven“ (nonadrenerge noncholinerge) antagonisiert wird [44]. Ob Stickstoff ein wesentlicher funktioneller Neurotransmitter in der Detrusormuskulatur ist, wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Experimentell ist ein relaxierender Effekt an der Detrusormuskulatur durch exogenes und endogenes NO induzierbar [47].

Es gibt nur wenige klinische Studien, die den Einfluss von NO-Donatoren auf die Prostata und damit auf das Miktionsverhalten untersuchen. Zystomanometrisch konnte bei gesunden jungen Männern eine Verminderung des Blasenauslassdruckes nach oraler Einnahme von Isosorbiddinitrat nachgewiesen werden [48]. In einer prospektiven, allerdings unkontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass klinische Parameter der Miktions nach oraler Einnahme von organischen Nitraten bei Patienten mit LUTS verbessert werden konnten [49]. Der Effekt scheint denen der Phytotherapie ähnlich zu sein [50]. Ein anderer Aspekt ist die lösliche Guanylatzyklase (sGC), welche als Hauptrezeptor für Stickstoffmonoxid (NO) fungiert, und die sich an der Regulation zahlreicher physiologischer Funktionen beteiligt. NO führt durch die Bindung an die prosthetische Hämgruppe des Enzyms zur Aktivierung der sGC. Als eines der Schlüsselenzyme des NO-Signalweges ist die sGC an einer Vielzahl unterschiedlicher physiologischer Mechanismen beteiligt. Desweiteren scheint die Pathogenese verschiedener Krankheiten mit einer unzureichenden Aktivierung der sGC in Verbindung zu stehen.

Ein positiver immunchemischer Nachweis von sGC und cGMP konnte sowohl in Endothel- als auch in Urothelzellen von normalem und malignem Blasen- und Prostatagewebe nachgewiesen werden [51]. In dem karzinomatös veränderten Gewebe der Blase war die Konzentration jedoch deutlich höher. Auch Nitrotyrosine konnten in Endothelzellen nachgewiesen werden, wobei auch hier die Konzentration in malignem Gewebe höher war im Vergleich zu normalem Gewebe. Das genaue Zusammenspiel dieser beiden Enzyme ist noch nicht gänzlich geklärt. Es scheint aber bei karzinomatös verändertem Gewebe eine Rolle zu spielen.

Die endotheliale NO-Synthese scheint auch einen nicht-immunologischen Einfluss auf die Alloreaktivität bei der Nierentransplantation zu spielen. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Inhibition der NO-Synthese zu einer deutlichen Verschlechterung der Transplantatfunktion und zu einer ausgeprägten vaskulären Abstoßung des Organs führen kann. Inhibitoren der NO-Synthese können beim akuten Nierenversagen

akkumulieren und durch diese Inhibition frühe Rejektionsphänomene verstärken. Die Generation von Superoxid (O_2^-) durch NO-Synthasen kann durch Kofaktoren der NO-Synthase z. B. Tetrahydrobiopterin und durch Supplementierung von Arginin signifikant reduziert werden und hierdurch ein vorteilhafter Einfluss auf Rejektionsprozesse in allogenen Transplantaten erreicht werden [52].

Zunehmend wird die Rolle der verschiedenen reaktiven Oxygene und Kinasen in der Spermatozoen-Aktivierung diskutiert [53]. Antioxidativ wirksame Substanzen wie Folsäure und Zink sollen sowohl die Spermienproduktion als auch die Spermienreifung verbessern [54]. Eine Wiener Arbeitsgruppe konnte in einer prospektiven, allerdings nicht plazebokontrollierten Studie bei 31 Männern mit unerfülltem Kinderwunsch nachweisen, dass eine 3-monatige Behandlung mit Kapseln, welche u. a. L-Carnitin, L-Arginin, Zink, Vitamin E, Glutathion, Selenium, Folsäure und Coenzym Q10 beinhalteten, eine Zunahme der Spermienzahl und Spermien-Motilität signifikant gesteigert werden konnte. Weiterhin wird diskutiert, dass oxidativer Stress eine Ursache für die verminderte Produktion von NO ist, welche auch eine Infertilität bedingen kann. Neuere Untersuchungen unterstützen auch die Annahme, dass die Sekretion der humanen Samenblase NO-reguliert ist und die Samenblase als Produktionsort für NO fungiert [54]. Ein weiterer Ansatz ist die Stimulation der cGMP-Produktion durch eNOS.

Als Beispiel für die Bedeutung von NO und L-Arginin konnte in einer doppelblind, plazebokontrollierten Studie mit Crossoverdesign bei 50 infertilen Männern, die mit L-Arginin und Pycnogenol behandelt wurden, eine Verbesserung des Fertilitätsindex nach einem Monat erzielt werden [55].

Literatur

- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-Arginine. *Nature* 1988; 353: 664–666
- Lüscher TF, Haefeli WE. L-arginine in the clinical arena: Tool or remedy? *Circulation* 1993; 87: 1746–1748
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 43: 879–886
- Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem* 1995; 376: 327–343
- Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase in human disease. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 147–156
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition. *Biochem* 2001; 357: 593–615
- Baltrons MA, Pedraza C, Sardon T et al. Regulation of NO dependent cyclic GMP formation by inflammatory agents in neural cells. *Toxicol Lett* 2003; 139: 191–198
- Friebe A, Koesling D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Circ Res* 2003; 93: 96–105
- Napoli C. Nitric oxide and atherosclerotic lesion progression: an overview. *J Card Surg* 2002; 17: 355–362
- Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg* 2002; 183: 406–412
- Bon CL, Garthwaite J. On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci* 2003; 23: 1941–1948
- Bennett MR. Non-adrenergic non-cholinergic (NANC) transmission to the smooth muscle: 35 years on. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 159–195
- Murphy S. Production of nitric oxide by glial cells: regulation and potential roles in the CNS. *Glia* 2000; 29: 1–14
- Teerlink T, Neele SJ, DeJong S et al. Estrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women. *Clin Sci* 2003; 105: 67–71
- Matsuguma K et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2176–2183
- Hattori Y, Campell EB, Gross SS. Argininosuccinate synthase mRNA and activity are induced by immunostimulants in vascular smooth muscle cells. Role in the regeneration of arginine for nitric oxide synthesis. *J Biol Chem* 1994; 269: 9405–9408
- Nussler AK, Billiar TR, Liu ZZ et al. Coinduction of nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase in a murine macrophage cell line. Implications for regulation of nitric oxide production. *J Biol Chem* 1994; 269: 1257–1261
- Nussler AK, Liu ZZ, Hatakeyama K et al. A cohort of supporting metabolic enzymes in coinduced with nitric oxide synthase in human tumor cell lines. *Cancer Lett* 1996; 103: 79–84
- Closs EI, Scheld J, Sharafi M et al. Substrate supply for nitric-oxide synthase in macrophages and endothelial cells: Role of cationic amino acid transporters. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 68–74
- Solomonson LP, Flam BR, Pendleton LC et al. The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. *J Exp Biol* 2003; 206: 2083–2087
- McDonald KK, Zharikow S, Block ER et al. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric oxide synthase may explain the “arginin paradox”. *J Bio Chem* 1997; 272: 31213–31216
- Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 327: 2002–2012
- Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491–497
- Zeher AM, Drexler H, Saurbier B et al. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652–662
- Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: 1145–1149
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–142
- Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the “Cologne Male Survey”. *Int J Impot Res* 2000; 6: 305–311
- Feldmann HA et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54–61
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2632–2639
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al., HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338–1347
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women’s Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427
- Drexler H, Zeher AM, Meinzer K et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546–1550
- Creger MA, Gallagher SJ, Girerd XJ et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248–1253
- Clarkson P, Adams MR, Powe AJ et al. Oral L-arginine improves endothelium dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989–1994
- Cooke JP, Andron NA, Girerd XJ et al. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation* 1991; 83: 1057–1062
- Cooke JP, Singer AH, Tsao P et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168–1172
- Bode-Böger SM, Böger RH, Creutzig A et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Clin Sci* 1994; 87: 303–310

- 40 Bode-Böger SM, Böger RH, Alfke H et al. L-Arginine induces NO-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia – a randomized controlled study. *Circulation* 1996; 93: 85–90
- 41 Lerman A, Burnett JC, Higano ST et al. Long-term L-Arginin supplementation improves small vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123–2128
- 42 Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Int J Impot Res* 2007 [Epub ahead of print]
- 43 Klotz T, Mathers MJ, Braun M et al. Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. *Urol Int* 1999; 63: 220–223
- 44 Ehren I, Adolfsson J, Wiklund NP. Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract. *Urol Res* 1994; 22: 287
- 45 Bloch W, Klotz T, Loch C et al. Distribution of nitric oxide synthase implies regulation of circulation, smooth muscle tone and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *The Prostate* 1997; 33: 1–8
- 46 Takeda M, Tang R, Shapiro E et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995; 45: 440–446
- 47 Chung BH, Seung KC, Ki CC. Effects of nitric oxide on detrusor relaxation. *J Urol* 1996; 155: 2090–2093
- 48 Müntener M, Schurch B, Wefer B et al. Systemic nitric oxide augmentation leads to a rapid decrease of the bladder outlet resistance in health men. *Uro Urol* 2006; 50: 112–117
- 49 Klotz T, Matheus MJ, Bloch W et al. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 335–341
- 50 Lowe FC, James CK. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: A critical review. *Urology* 1996; 48: 12–20
- 51 Ehsan A, Sommer F, Schmidt A et al. Nitric oxide pathways in human bladder carcinoma. The distribution of nitric oxide synthases, soluble guanylyl cyclase, cyclic guanosine monophosphate and nitrotyrosine. *Cancer* 2002; 95: 2293–2301
- 52 Huismann A, Vos I, van Faassen EE et al. Anti-inflammatory effects of tetrahydrobiopterin on early rejection in renal allografts: modulation of inducible nitric oxide synthase. *FASEB J* 2002; 16: 1135–1137
- 53 de Lamirande E, O'flaherty C. Sperm activation: Role of reactive oxygen species and kinases. *Biochim Biophys Acta* 2007 [Epub ahead of print]
- 54 Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 163–174
- 55 Stanislavov R, Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Phytother Res* 2009; 23: 297–302