

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Von Nobel bis Viagra: Die
Geschichte eines kleinen Moleküls
mit großer Wirkung:
Stickstoffmonoxyd (NO)**

Philipp T

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2010; 14

(3), 22-29

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

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.

Von Nobel bis Viagra: Die Geschichte eines kleinen Moleküls mit großer Wirkung: Stickstoffmonoxyd (NO)

T. Philipp

Kurzfassung: Es wird kurzgefasst die Geschichte des Nitroglycerins und von Alfred Nobel dargestellt. Nitroglycerin war als explosiver Bestandteil von Dynamit der gewaltigste Sprengstoff seiner Zeit und wurde von Alfred Nobel weiterentwickelt und kommerzialisiert, der später den Nobelpreis stiftete. Gleichmaßen ist Nitroglycerin in ölgiger Dispersion und in geringsten Mengen seit > 100 Jahren als „Koronardilatator“ eingeführt und weiterhin nahezu unersetzlich.

Der Mechanismus, mit dem Nitroglycerin Gefäße erweitert, wurde erst vor 25 Jahren von Furchgott, Ignarro und Murad vollständig aufgeklärt, indem sie die große Bedeutung des Endothels und des gefäß-erweiternden Stickstoffmonoxyds beschrieben.

Die 3 Forscher erhielten 1998 den Nobelpreis für Medizin zu gleichen Teilen „für die Entdeckung des

NOs als Signalmolekül für das kardiovaskuläre System“.

Schlüsselwörter: Nitroglycerin, Alfred Nobel, Ascanio Sobrero, Bertha von Suttner, Vasodilatation, Stickstoffmonoxyd.

Abstract: From Nobel to Viagra: The History of the Small Molecule Nitric Oxide (NO) With Great Potency. This is a summary of the histories of nitroglycerine and Alfred Nobel.

Nitroglycerine is the explosive component of dynamite which was the most explosive agent at that time. It was further developed and commercialized by Alfred Nobel, who donated the Nobel Prize later on.

Moreover, nitroglycerine in oily dispersion and

given in very small amounts has been a well-known coronary dilator for more than 100 years and still plays an important role.

The vasodilatory mechanism of nitroglycerine was discovered 25 years ago by Furchgott, Ignarro, and Murad, who described the importance of the endothelium and particularly of the small molecule nitric oxide, which is released from nitroglycerine, and its action on the vascular smooth muscle. These 3 researchers obtained in 1998 the Nobel Prize for medicine „for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system“. **J Hyperton 2010; 14 (3): 22-9.**

Key words: Nitroglycerine, Alfred Nobel, Ascanio Sobrero, Bertha von Suttner, vasodilatation, nitric oxide.

■ Einleitung

Die Geschichte des Nitroglycerins, des gewaltigsten Sprengstoffs seiner Zeit und gleichermaßen eines segensreichen Koronardilatators, ist eine der spannendsten der Medizingeschichte. Sie zeichnet zudem einen denkwürdigen Kreisbogen von Alfred Nobel, der mit der Kommerzialisierung von Nitroglycerin die Basis für sein sagenhaftes Vermögen legte, das die Grundlage der Nobelpreise war, zum Nobelpreis für Medizin, der für die Beschreibung des Wirkprinzips von NO (dem Wirkstoff des Nitroglycerins) am Endothel verliehen wurde.

■ Alfred Nobel und die Entwicklung von Nitroglycerin

Alfred Nobel (Abb. 1) wurde 1833 in Stockholm als Sohn eines wohlhabenden Unternehmers geboren und erhielt eine Ausbildung in Chemie, die er 1850 in Paris vervollständigte.

Dort begegnete er 1857 dem italienischen Chemiker Ascanio Sobrero (Abb. 2) und ging bei ihm in die Lehre. Sobrero gilt als eigentlicher Erfinder des Nitroglycerins (damals Sprengöl genannt), das er bei Experi-

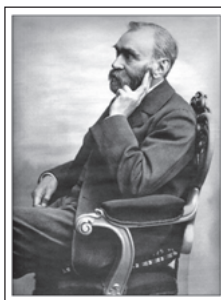


Abbildung 1: Alfred Nobel – * 1833 Stockholm, † 1896 San Remo. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei.

menten mit Schießbaumwolle (Zellulosenitrat, auch Grundbestandteil des Zelluloids) entdeckte und es zuerst „Pyroglycerin“ nannte. Hierbei wird Glycerin unter Kühlung in Nitriersäure (Schwefel-/Salpetersäure) getropft und es entsteht ein gelbliches Öl, das in kleinen Mengen gefahrlos abbrennt, während es in größeren Mengen bei plötzlicher Erhitzung oder Stoß explodiert.

Bei seinen Experimenten mit Nitroglycerin erlitt Sobrero schwere Gesichtsverletzungen und betrachtete den Sprengstoff daher als zu gefährlich für die praktische Anwendung. Er war gegen die kommerzielle Nutzung, wie sie durch seinen Schüler Nobel erfolgte. Nach dem Erfolg des von Nobel erfundenen Dynamits fühlte er sich dann jedoch um den Ruhm und den finanziellen Erfolg betrogen, obwohl Nobel ihn offen als Erfinder des Nitroglycerins zitierte und ehrte.

Nach seiner Rückkehr aus Paris arbeitete Alfred Nobel in der väterlichen Maschinenfabrik in St. Petersburg und befasste sich ab 1859 mit der Entwicklung von Sprengstoffen. Hierbei versuchte Nobel, zahlreiche neue und sichere Wege im Umgang mit Nitroglycerin zu finden. 1863 kehrte er nach Stockholm zurück. In diesem Jahr wurde durch seine Arbeit die „Initialzündung für Nitroglycerinsprengstoff“ eingeführt [2, 3].

1864 zeigte sich erneut die Unkontrollierbarkeit des Nitroglycerins. Bei einem Experiment in der Fabrik seiner Familie am

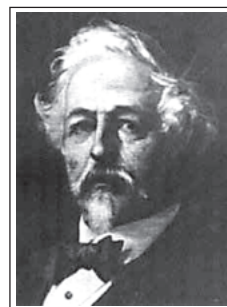


Abbildung 2: Ascanio Sobrero, der „eigentliche“ Erfinder des Nitroglycerins: „When I think of all the victims killed during nitroglycerine explosions, and the terrible havoc that has been wreaked, which in all probability will continue to occur in the future, I am almost ashamed to admit to be its discoverer“ [1]. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei.

Eingelangt und angenommen am 12. April 2010.

Aus der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Philipp, Klinik für Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, D-45122 Essen, Hufelandstraße 55; E-Mail: thomas.philipp@uk-essen.de

Stockholmer Hafen wurden 150 kg dieses Sprengstoffs ungewollt zur Explosion gebracht. Bei diesem Unfall kamen 5 Menschen (darunter der Bruder und Schwager von Nobel) ums Leben und das Labor wurde völlig zerstört. Daraufhin beschloss die schwedische Regierung ein Verbot für die Produktion und die Erforschung von Sprengstoffen in bewohnten Gebieten.

Mit dem Wiederaufbau 1865 entstand die erste Nitroglyzerinfabrik der Welt außerhalb Stockholms. Ebenfalls in diesem Jahr begannen die Bauarbeiten der Nitroglyzerinfabrik Krümmel bei Geesthacht an der Elbe, weshalb sich Nobel vorübergehend in Hamburg niederließ.

1867 gelang es Alfred Nobel, das bisher unkontrollierbare Nitroglyzerin sicher handhabbar zu machen, indem er es in Kieselgur aufsaugte. So erhielt er das feste und biegsame Dynamit. Später erfand er die Sprenggelatine (Nitroglyzerin in Nitrozellulose), das langsam abbrennende (rauchlose) Ballistit-Pulver und viele andere Sprengstoffe; er war auch mit der Weiterentwicklung von Panzerplatten, mit elektrolytischer Alkalimetallherstellung, mit der Synthese von Edelsteinen und der chemischen Weiterentwicklung der Fotografie beschäftigt. Insgesamt wurden ihm 355 Patente zugesprochen.

Bereits 1885 wurden Dynamit und andere Sprengstoffe in 20 Ländern weltweit (Dynamit-Nobel-Fabriken) hergestellt. Hierdurch verdiente er ein riesiges Vermögen, das ihm ein exklusives Leben mit allen materiellen Vorzügen erlaubte.

Dennoch blieb Nobel lebenslang ein Einzelgänger, fast schon ein melancholischer Misanthrop, der darunter litt und mit einigen Personen auch darüber reflektierte, was mit seinem „Erfolg“ erreicht wurde und wie ambivalent er alles beurteilte.

In seinem „Pariser“ Testament von 1895 legte er auch als Konsequenz seiner Lebensreflexion den Grundstein für die meistbeachtete Auszeichnung der modernen Welt:

„Mit dem ganzen Rest meines realisierbaren Vermögens ist folgendermaßen zu verfahren: Das Kapital, von Testamentvollstreckern in sicheren Wertpapieren realisiert, soll einen Fonds bilden, dessen jährliche Zinsen als Preise denen zugeteilt werden, die im verflossenen Jahr der Menschheit den größten Nutzen gebracht haben.

Die Zinsen werden in 5 gleiche Teile geteilt:

- ein Teil soll dem zufallen, der auf dem Gebiete der Physik die wichtigste Entdeckung gemacht hat;
- ein Teil dem, der die wichtigste chemische Entdeckung oder Verbesserung gemacht hat;
- ein Teil dem, der die wichtigste Entdeckung auf dem Gebiete der Medizin gemacht hat;
- ein Teil dem, der in der Literatur das beste in idealistischer Richtung geschaffen hat;
- ein Teil dem, der am meisten oder am besten für die Verbrüderung der Völker gewirkt hat, für die Abschaffung oder Verminderung der stehenden Heere sowie für die Bildung und Verbreitung von Friedenskongressen.

Die Preise für Physik und Chemie werden von der Schwedischen Akademie der Wissenschaften verteilt; die für medizinische Arbeiten vom Karolinska Institut in Stockholm und die für die Eifrigsten im Kampf um den Frieden von einem Ausschuss von 5 Personen, die vom norwegischen Storting gewählt werden. Es ist mein ausdrücklicher Wille, dass bei der Preisverteilung keinerlei Rücksicht auf die Nationalität genommen werden darf, sodass nur der Würdigste den Preis erhält, ob er nun Skandinavier ist oder nicht ...“

Dieses Vermächtnis Alfred Nobels ist sicher auch von seiner tiefen Freundschaft zu der führenden Pazifistin dieser Zeit, Bertha von Suttner, beeinflusst, die er bereits 1873 kennenlernte und mit der er bis zu seinem Tode in intensivem Briefwechsel stand.

■ Bertha von Suttner und die Entwicklung des Pazifismus

Baronin Bertha von Suttner (Abb. 3) wurde 1843 bei Prag als Gräfin Kinsky als posthume Tochter eines Feldmarschalls und einer Mutter aus dem niederen Adel geboren. Ihre Herkunft aus aristokratischer Gesellschaft mit großer militaristischer Tradition akzeptierte sie nur im ersten Drittel ihres Lebens. Später änderte sich ihre Einstellung vollständig.



Abbildung 3: Bertha von Suttner auf dem früheren 1000-Schilling-Schein. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei.

Nach einer Gesangsausbildung in Paris und Mailand und „vollkommener Beherrschung des Französischen, Englischen und Italienischen“ erhielt Bertha eine Anstellung als Erzieherin im Hause des Barons von Suttner in Wien. Eine sich anbahnende Beziehung zum dritten Sohn, Artur von Suttner, wurde von den Eltern missbilligt. Bertha musste deshalb die Familie von Suttner verlassen.

Nach der Kündigung durch die Suttners 1876 bewirbt sie sich um eine Stellung als Sekretärin/Hausdame bei dem Multimillionär Alfred Nobel in Paris. Nobel will sie längerfristig binden, doch sie kehrt 1877 nach Wien zurück und heiratet dort heimlich Artur von Suttner. Beide ziehen (nahezu fluchtartig) einer Einladung folgend für 9 Jahre an den Hof der Fürstin von Mingrelien in den Kaukasus, wo sie beide oft unter prekären Lebensbedingungen durch Nachhilfeunterricht in Sprachen und Musik und schließlich zunehmend erfolgreich durch das Schreiben von Essays lebten.

Während dieser Zeit produzierte die Baronin ihre ersten gesellschaftskritischen Romane („Hanna“ erscheint als Fort-

setzungsroman in der Zeitschrift „Die Gartenlaube“; in „Inventarium der Seele“ [1883] wird bereits die Frage nach der Berechtigung des Krieges behandelt).

Im Jahr 1885 kehren beide durch Nachgeben des Barons Suttner nach Wien zurück, wo Bertha von Suttner die meisten ihrer Bücher schrieb, u. a. „Das Maschinenzeitalter“ (1888), in denen sie viele Aspekte der Zeit, die Rüstungsexplosion, die Ergebnisse des übersteigerten Nationalismus und den beginnenden Antisemitismus, kritisierte.

Sie trifft wiederholt Alfred Nobel, der ihr pazifistisches Engagement zunehmend unterstützt, und nimmt erstmalig 1886 in Paris Kontakt mit dem Friedens- und Schiedsgerichtsverein auf.

1889 erscheint (nach mehrfacher Ablehnung) ihr berühmter Roman „Die Waffen nieder!“, der als ihr größter literarischer Erfolg später in 37 Auflagen und über 12 Übersetzungen erscheint.

1890/1891 nimmt sie am 3. Weltfriedenskongress in Rom teil und gründet anschließend die Österreichische Friedensgesellschaft, deren Präsidentin sie bis 1914 bleibt.

In den Jahren 1894–1907 organisiert sie viele Friedenskongresse in Antwerpen, Budapest, Paris, Monaco und Boston, in diesen Zeitraum fällt auch 1899 ihre maßgebliche Mitwirkung bei der „Ersten Haager Friedenskonferenz“, auf der erstmalig über Möglichkeiten der Abrüstung beraten und erste Schritte zur Einrichtung eines internationalen Schiedsgerichts (später Idee des Völkerbundes, nachfolgend der UNO) vereinbart wurden.

Bertha von Suttner beeinflusste Nobel in vielen Treffen und Schriftwechseln so stark, dass er (zu spät) zu der Einsicht gelangte, seine Erfindungen würden nur Tod und Zerstörung bringen und dass alle Waffen verboten werden sollen.

Er vermachte sein Vermögen der „Nobel-Stiftung“, die u. a. den Preis für eine Person oder Organisation zur Verfügung stellt, die sich um den Frieden verdient macht.

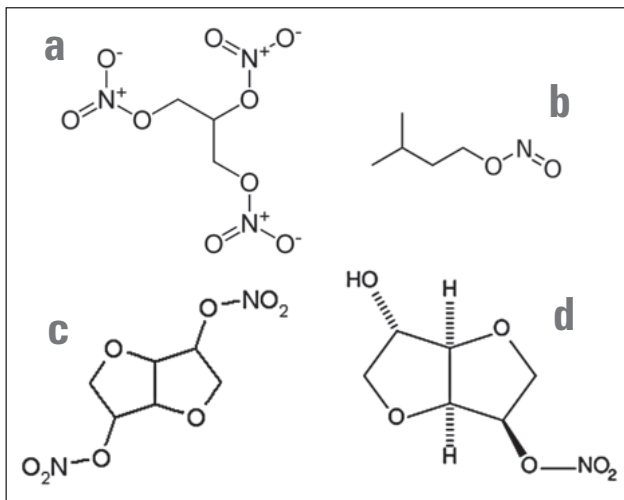


Abbildung 4: Nitroglycerin und Derivate als NO-Donatoren: (a) Nitroglycerin, (b) Amylnitrit, (c) Isosorbide dinitrate, (d) Isosorbide mononitrate. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Public Domain.

Die erste Preisträgerin des „Friedens-Nobelpreises“ wurde 1905 Bertha von Suttner, 9 Jahre nach dem Tode Alfred Nobels.

Nach geradezu triumphalen Vortragsreisen durch 50 amerikanische Städte stirbt Bertha von Suttner 1914 wenige Wochen vor Beginn des Ersten Weltkriegs in Wien.

■ Die Geschichte des Stickstoffmonoxyds (NO)

Dass Nitroglycerin nicht nur eine todbringend explosive Wirkung besitzt, sondern (in kleinsten Mengen) gefäßerweiternd und blutdrucksenkend wirkt, ist seit > 100 Jahren bekannt. Bond [4] beschrieb 1910, dass es in geringsten Mengen und in öligem Dispersion nicht explodiert und schnell über die Zunge, die Haut und auch über die Lunge aufgenommen werden kann.

Viele der Arbeiter in Nobels Fabriken klagten am Wochenanfang über Kopfschmerzen und Herzklopfen, die während der Woche verschwanden. Vermutlich war dieses bereits die erste Beschreibung von Nebenwirkungen des Nitroglycerins und die erste Beobachtung einer raschen „Gewöhnung“ [2].

Von 1900 bis heute wurde „Nitro“ vielfach modifiziert (Abb. 4) und gilt als Standard in der Therapie der koronaren Herzerkrankung. Bis zur Entdeckung (1987) des Wirkmechanismus von Nitroglycerin vergingen jedoch > 100 Jahre.

1977 wird erstmalig von Murad et al. beschrieben [5], dass Nitroglycerin, Natriumnitroprussid und NO gleichermaßen das cGMP stimulieren.

Erste Hinweise auf eine aus dem Endothel freigesetzte Substanz, die vasodilatierend wirkt, wurden 1980 von Furchgott und Zawadzki [6] publiziert, die fanden, dass an isolierten Gefäßpräparaten zahlreiche vasodilatierende Substanzen ihre Wirkung verlieren, wenn das Endothel der untersuchten Gefäßpräparate entfernt wurde.

Dies führte zu dem Schluss, dass diese Substanzen nicht direkt an der glatten Gefäßmuskulatur angreifen, sondern aus dem Endothel eine gefäßerweiternde Substanz freisetzen, die „Endothelium-Derived Relaxing Factor“ (EDRF) genannt wurde [7]. Sie wiesen auf die große Dimension des gesamten Endothels hin, das bei einem 70 kg schweren Menschen > 2,5 kg umfasst und eine Gesamtfläche von 1–2 Fußballfeldern erreicht.

Der Mechanismus der EDRF-Wirkung war zunächst unbekannt, hatte aber Ähnlichkeiten mit dem der „Nitrovasodilatoren“ (Nitroglycerin, Natriumnitroprussid etc). Für diese war gezeigt worden, dass sie biologisch inaktiv sind, aber in den glatten Muskelzellen zu NO metabolisiert werden. NO stimuliert die lösliche Guanylatzyklase (sGC) und erhöht so den intrazellulären Gehalt an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP); cGMP führt dann zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur [5, 8]. Danach fanden mehrere Arbeitsgruppen,

dass auch Acetylcholin und andere endothelabhängige Vasodilatoren eine Erhöhung des cGMP-Gehalts in der glatten Gefäßmuskulatur hervorriefen. Dies führte zu dem Schluss, dass also auch EDRF – aus dem Endothel freigesetzt – die sGC stimulieren kann. Schließlich gelang es 3 Gruppen unabhängig voneinander in den Jahren 1986/1987 zu zeigen, dass EDRF sehr wahrscheinlich NO ist [9–11].

Für diese Entdeckungen wurde Furchgott, Ignarro und Murad (ungerechterweise nicht auch Palmer) 1998 der Nobel-Preis für Medizin verliehen (Abb. 5).

■ Grundlagen zum NO-L-Arginin-System

NO wird aus der Aminosäure L-Arginin durch das Enzym „Nitric Oxide Synthase“ (NOS) gebildet. Dabei entsteht die Aminosäure L-Citrullin. Als Kofaktoren werden benötigt: reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADPH), 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH_4) und Flavin-nukleotide (Flavinmono- [FMN] und Flavindinucleotid [FAD]). Es existieren 3 Isoformen der NOS: neuronale NOS (nNOS oder NOS I), induzierbare NOS (iNOS oder NOS II) und endotheliale NOS (eNOS oder NOS III). nNOS und eNOS sind konstitutiv exprimiert (d. h. sie sind unter physiologischen Bedingungen exprimiert), während iNOS unter physiologischen Bedingungen nicht exprimiert ist. Sie wird bei pathologischen Bedingungen, abhängig vom Zelltyp, durch Endotoxine oder Zytokine zur Expression stimuliert.

Pathophysiologisch spielt iNOS eine besondere Rolle beim septischen Schock. Dabei entstehen große Mengen an NO (mikromolare Konzentrationen, d. h. 1000× mehr als die durch nNOS und eNOS produzierten nanomolaren NO-Konzentrationen), die zu einer kaum zu durchdringenden Vasodilatation und damit massiven Blutdruckabfällen führen. Darüber hinaus sind nNOS und eNOS Ca^{2+} -abhängig, d. h. sie werden durch Anstiege der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration aktiviert, während iNOS Ca^{2+} -unabhängig ist [12]. Die NO-Synthese hängt also von den oben genannten Kofaktoren und natürlich von der Verfügbarkeit des Substrats (L-Arginin) ab (Abb. 6).

NO hat zahlreiche Wirkungen [13]: Es relaxiert Blutgefäße, hemmt die Thrombozytenaggregation, hemmt die Adhäsion von Leukozyten an die Gefäßwand sowie die Proliferation glat-



ter Muskelzellen, also eine Vielzahl von Schlüsselprozessen in der Atherogenese. Darüber hinaus kann NO als Neurotransmitter wirken. So finden sich im Zentralnervensystem, im autonomen Nervensystem und im Darmnervensystem NO-produzierende Neurone. Im peripheren autonomen Nervensystem findet man NO als einen wesentlichen Neurotransmitter der nicht-adrenergen nicht-cholinergen (NANC) Nerven, die z. B. die Speiseröhre, den Darm, aber auch Blutgefäße innervieren. Schließlich sind die Schwellkörper des Penis von einem Netzwerk an NO-synthesehaltiger Nervenfasern durchzogen. Die Erektion scheint wesentlich durch NO-Freisetzung gesteuert zu werden. Sildenafil (Viagra) ist ein selektiver Hemmer der Phosphodiesterase 5 und verhindert so den Abbau von cGMP, was letztendlich zu einer Verstärkung des NO-Effekts führt.

Wie oben beschrieben, ist NO ein endogenes antiatherogenes Molekül. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass eine endotheliale Dysfunktion mit einer verminderten Freisetzung und/oder einer verminderten Aktivität von NO zu einem kardio-



Abbildung 6: Das Arginin-NO-System

vaskulären Phänotyp führt, der sehr empfänglich für Atherosklerose ist. In der Tat wurde bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine verminderte NO-Aktivität (nachgewiesen als verringerte endothelabhängige Vasodilatation) gefunden, noch bevor sich strukturelle Veränderungen in der Gefäßwand zeigten [14]. Dass NO eine antiatherogene Wirkung hat, zeigen auch Untersuchungen über die Effekte einer chronischen eNOS-Hemmung bei hypercholesterinämischen Kaninchen. Unter diesen Bedingungen ist die endothelabhängige acetylcholininduzierte Vasodilatation deutlich abgeschwächt [15].

Eine eingeschränkte Endothelfunktion (und damit verminderte NO-Wirkung) findet man u. a. in Kombination mit zahlreichen Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung wie Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und Hyperhomocysteinämie sowie bei chronischen Rauchern, aber auch bei manifesten Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankung (PAVK) und chronischer Niereninsuffizienz (Übersichten siehe [16, 17]).

■ Grundbedingungen für eine reduzierte NO-Wirkung

Zu einer Verminderung der NO-Wirkung kann es kommen (Abb. 7), wenn

- essenzielle Kofaktoren fehlen, wie z. B. ein Mangel an BH_4 bei Patienten mit Insulinresistenz oder auch bei chronischen Rauchern.
- endogene NOS-Hemmer vorhanden sind, in erster Linie asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) [18, 19]. ADMA hemmt NOS kompetitiv, indem dieses methylierte L-Arginin anstelle von L-Arginin an NOS bindet, aber nicht zu NO umgesetzt wird. Eine erhöhte ADMA-Konzentration wurde zunächst bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gefunden [18]. Dieser Befund wurde inzwischen von zahlreichen Untersuchern bestätigt. Darüber hinaus scheinen aber auch bei nahezu allen oben aufgeführ-

ten Risikofaktoren und Erkrankungen, die mit einer endothelialen Dysfunktion einhergehen, pathologisch erhöhte ADMA-Konzentrationen vorzuliegen (Übersichten siehe [17, 19]). Außerdem mehrten sich die Befunde, die darauf hindeuten, dass ADMA nicht nur ein Marker für endotheliale Dysfunktion ist, sondern auch ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor sein könnte [19]. Diese Annahme wird durch die Beobachtung unterstützt, dass eine Hemmung der NO-Synthese (wie ADMA das tut) die Progression der Atherosklerose beschleunigt [20], während die Wiederherstellung der NO-Biosynthese die Progression der Atherosklerose hemmt.

- durch oxidativen Stress eine erhöhte (beschleunigte) Inaktivierung von NO erfolgt. Gefäße setzen unter physiologischen Bedingungen „reaktive Sauerstoffspezies“ (ROS) frei. Unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei nahezu allen oben aufgeführten Risikofaktoren und Erkrankungen, die mit einer endothelialen Dysfunktion einhergehen, ist die ROS-Bildung pathologisch erhöht. Dies führt zu einer raschen Inaktivierung von NO und damit zu einer Verringerung der endothelabhängigen Vasodilatation. Ein Teil dieser ROS-Bildung könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei nicht ausreichender Menge des Substrats L-Arginin z. B. durch die erhöhten ADMA-Konzentrationen eNOS „entkoppelt“ wird, d. h. eNOS oxidiert L-Arginin nicht mehr zu L-Citrullin und NO, sondern produziert jetzt ROS [17]. ROS können auch den essenziellen Kofaktor BH_4 oxidieren. Dies führt ebenfalls zu einer eNOS-„Entkopplung“, was die ROS-Bildung weiter verstärkt [21]. Die große Bedeutung von oxidativem Stress für endotheliale Dysfunktion wird daran deutlich, dass Antioxidantien wie Vitamin C oder „Superoxid Dismutase“ (SOD) die verminderte Funktion des Endothels (zumindest teilweise) wiederherstellen können.

Interessanterweise scheint eine erhöhte ROS-Produktion mit einer erhöhten ADMA-Konzentration einherzugehen, vielleicht, weil die Aktivität des Enzyms, das den Abbau von ADMA hervorruft, die Dimethylarginin-dimethylaminohydrolase (DDAH), durch oxidativen Stress

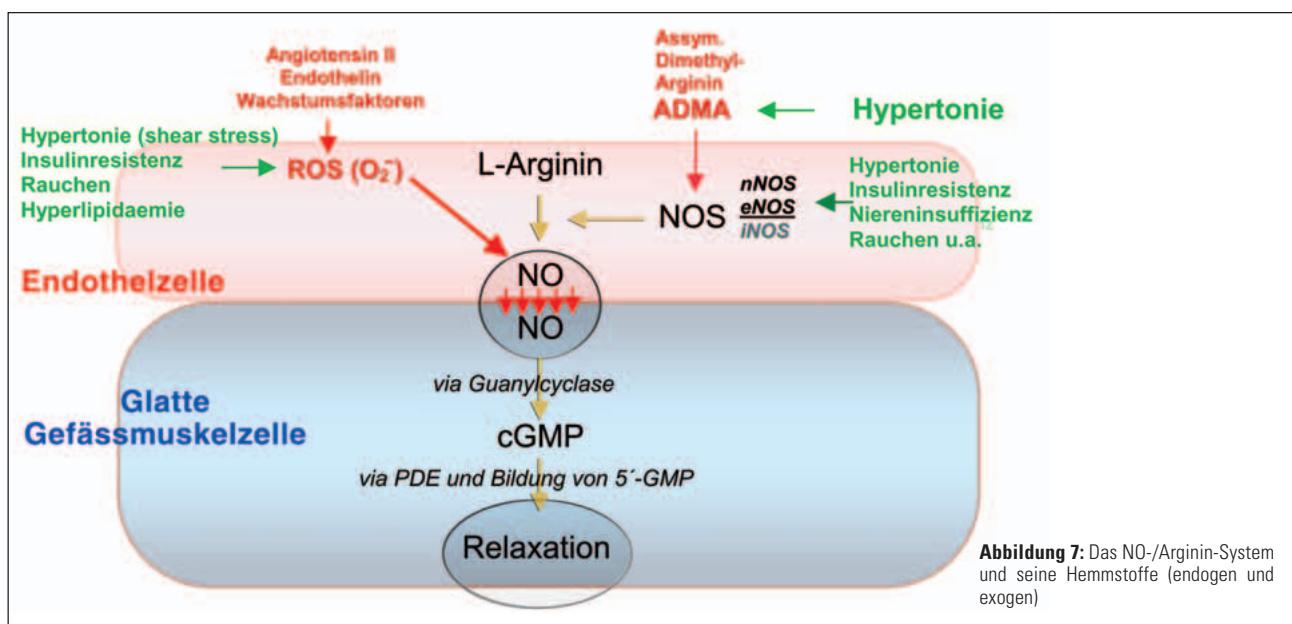


Abbildung 7: Das NO-/Arginin-System und seine Hemmstoffe (endogen und exogen)

und ROS gehemmt wird (Übersicht siehe [17, 22, 23]. Dies führt dann zu einem verringerten Abbau von ADMA und damit zu erhöhten ADMA-Plasmakonzentrationen.

- d) ein Mangel an Substrat (L-Arginin) für die NOS herrscht: Ein endogener Mangel an L-Arginin, einer semi-essenziellen Aminosäure, sollte eigentlich unter normalen Bedingungen nicht auftreten, da die intrazelluläre Konzentration von L-Arginin bei Weitem den Bedarf an eNOS übersteigt [12]. Allerdings kann eine erhöhte Aktivität des Enzyms Arginase, das L-Arginin zu Harnstoff und L-Ornithin metabolisiert, und mit der NOS um L-Arginin in Konkurrenz steht [24, 25], zu einem Substratmangel für NOS führen (siehe [25]).

■ Therapeutische Möglichkeiten zur Wiederherstellung der NO-Wirkung

Die therapeutischen Möglichkeiten, die es gibt, diese pathologisch verminderte NO-Wirkung wiederherzustellen, sind ausführlich diskutiert worden [26] und sollen hier nur kurz zusammengefasst werden (Abb. 8):

1. Standardtherapie ist der Einsatz von Nitraten und Nitriten. Zu diesen „Nitrovasodilatoren“ gehören Nitroglyzerin, Isosorbidmono- und -dinitrat sowie Pentaerythritoltetranitrat. Sie alle werden in der glatten Muskulatur enzymatisch in Nitrite metabolisiert. Diese bilden dann mit SH-Gruppen instabile Nitrosothiole, die in NO zerfallen. Aus Nitrovasodilatoren gebildetes NO umgeht also den eNOS-Weg und kann direkt die sGC stimulieren. Somit können diese Substanzen den bei endothelialer Dysfunktion bestehenden Mangel an endogenem NO kompensieren.
2. Eine weitere Möglichkeit ist die exogene Zufuhr von L-Arginin. Da die Aktivität der eNOS in nicht unerheblichem Ausmaß von der Verfügbarkeit des Substrats L-Arginin abhängig ist, sollte eine exogene Zufuhr von L-Arginin eine reduzierte Endothelfunktion wiederherstellen oder zumindest verbessern können. Dies konnte in der Tat

in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, aber auch in Studien am Menschen gezeigt werden (Übersichten siehe [17, 27]). Allerdings sind dazu große Mengen an L-Arginin p.o. notwendig, die zu gastrointestinalen Beschwerden führen können.

3. Da oxidativer Stress eine sehr bedeutende Rolle für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion spielt, sollten Antioxidantien, wie z. B. Vitamin C und E, eine geschädigte Endothelfunktion verbessern. Antioxidative Wirkungen scheinen auch an den positiven Wirkung von Nebivolol beteiligt zu sein.
4. Aber auch Pharmaka, die primär einen anderen Angriffspunkt haben, können eine endotheliale Dysfunktion normalisieren. Dazu gehören z. B. Statine und Angiotensin-AT₁-Rezeptorblocker. Statine stimulieren die eNOS-Expression und hemmen gleichzeitig NADPH-Oxidasen, eine Enzymfamilie, die für die ROS-Bildung in Gefäßen eine bedeutende Rolle spielt. So führen Statine zu einer gesteigerten NO-Bildung. AT₁-Rezeptorantagonisten scheinen ebenfalls die Expression der eNOS zu stimulieren und damit die Endothelfunktion zu normalisieren (Übersicht siehe [16, 28]).

■ Bedeutung des NO-Systems für die Nebivolol-Wirkung

Nebivolol ist eine racemische 1:1-Mischung aus 2 Isomeren, D- und L-Nebivolol. Nebivolol ist ein hochselektiver β_1 -Adrenozeptorantagonist; diese β_1 -adrenozeptorblockierende Wirkung ist dem D-Isomer des Nebivolol zuzuschreiben, das eine ca. 100× höhere Affinität zu β_1 -Adrenozeptoren besitzt als das L-Isomer.

Trotzdem war schon früh aufgefallen, dass die racemische Mischung von D- und L-Nebivolol antihypertensive Wirkungen hatte, die deutlich höher waren als die D-Nebivolols alleine. Der erste Hinweis darauf, dass Nebivolol, vor allem L-Nebivolol, eine endothelabhängige vasodilatierende Wir-

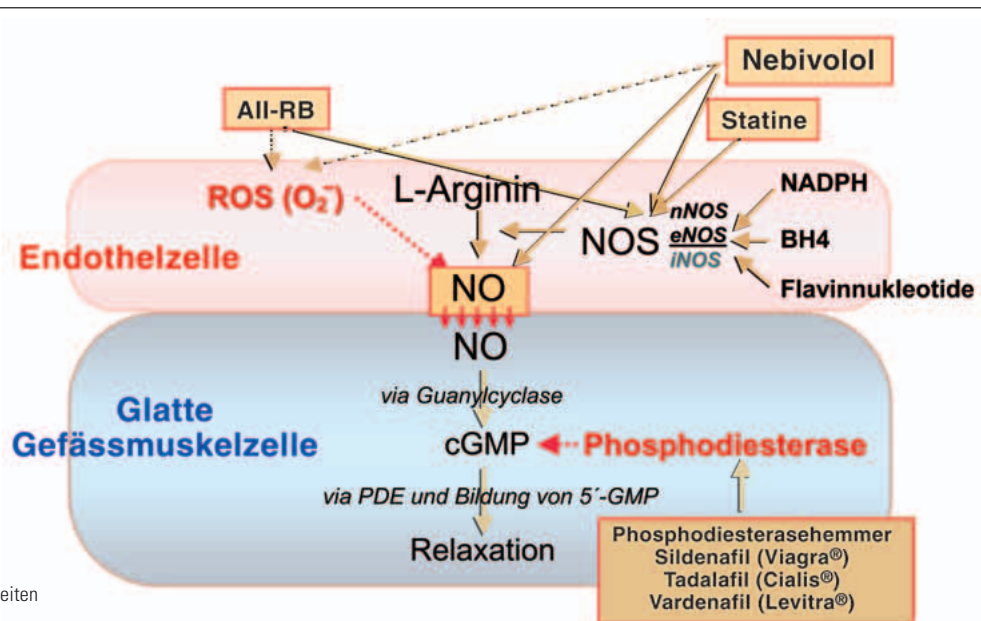


Abbildung 8: Stimulationsmöglichkeiten des NO-/Arginin-Systems

kung besitzt, findet sich in einer Arbeit von Gao et al. [29], die zeigen konnten, dass Nebivolol an isolierten Koronararterien des Hundes eine vasodilatierende Wirkung hat, die durch NOS-Hemmer aufgehoben werden kann. Diese Befunde sind inzwischen in zahlreichen tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen bestätigt worden: Nebivolol ruft eine endothelabhängige Vasodilatation hervor, die auf einer erhöhten Bereitstellung von NO via Aktivierung der L-Arginin/NO-Systems beruht (Übersicht siehe [30]). Auch am Menschen konnte diese endothelabhängige Vasodilatation gezeigt werden: Intraarterielle Infusion von Nebivolol bei gesunden Probanden [31] und hypertensiven Patienten [32] führte zu einer dosisabhängigen Zunahme der Unterarmdurchblutung; dieser Nebivolol-Effekt konnte durch L-NMMA gehemmt werden. Der L-NMMA-Hemmeffekt wiederum konnte durch zusätzliche Gabe von L-Arginin abgeschwächt werden, was ein starker Hinweis auf eine Beteiligung des L-Arginin/NO-Systems an der durch Nebivolol hervorgerufenen Vasodilatation ist.

Zusammenfassend zeigen diese Befunde eindeutig, dass Nebivolol in vitro wie in vivo in der Lage ist, aus dem Endothel über Aktivierung der L-Arginin/NO-Systems NO freizusetzen. Der Mechanismus, der zu dieser Wirkung führt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Nebivolol scheint nicht zu einer erhöhten Expression von eNOS zu führen [30], wie das z. B. für Statine beschrieben wurde.

Spekuliert worden ist über die Beteiligung von endothelialen β_2 -Adrenozeptoren (die Vasodilatation vermitteln können [33]), die durch Nebivolol oder durch Metaboliten des Nebivolols aktiviert werden sollen [34], endotheliale β_3 -Adrenozeptoren [35] oder auch 5-HT_{1A}-Rezeptoren [36], aber überzeugende Untersuchungen fehlen bisher.

In diesem Zusammenhang sollte darauf hingewiesen werden, dass neuere Untersuchungen zeigen, dass Nebivolol auch eine antioxidative Wirkung hat [37]. Eine Reduktion der ROS-Bildung durch Nebivolol würde dazu führen, dass weder die Verfügbarkeit von endothelialem NO unterdrückt wird noch dass eNOS „entkoppelt“ werden kann, sodass insgesamt die Verfügbarkeit an endothelialem NO erhalten (oder wiederhergestellt) werden kann. Es wäre also gut denkbar, dass die erhöhte Verfügbarkeit von endothelialem NO während einer Nebivolol-Therapie zum einen auf einer erhöhten endothelialen Bildung über Aktivierung des L-Arginin/NO-Systems und gleichzeitig auf einem verringerten NO-Abbau über die antioxidative Wirkung beruht.

Zusammenfassend lassen diese Befunde den Schluss zu, dass sich die hämodynamischen Wirkungen von Nebivolol aus (überwiegend) 2 Komponenten zusammensetzen: Den klassischen Wirkungen einer β_1 -Adrenozeptorblockade sowie einer durch das endotheliale L-Arginin/NO-System vermittelten peripheren Vasodilatation.

Dementsprechend führt die Gabe von Nebivolol zu akuten hämodynamischen Effekten, die sich von denen der Betablocker erster/zweiter Generation deutlich unterscheiden: So führt Nebivolol zu einer akuten Senkung des peripheren Widerstandes (über seine NO-abhängige Vasodilatation [38]), während Betablocker erster/zweiter Generation (zumindest initial und passager) den peripheren Widerstand eher

erhöhen. Darüber hinaus führt Nebivolol zwar zu einer Frequenzsenkung (die Betablockerwirkung schlechthin!), die aber nicht so stark ausgeprägt sein sollte, wie die eines Betablockers ohne zusätzliche vasodilatierende Wirkung.

Darüber hinaus sei noch darauf hingewiesen, dass Nebivolol – wegen seiner stimulierenden Wirkung auf die NO-Produktion – eine Herabsetzung der Plättchenaggregation sowie eine Verminderung der Mitogenese und Proliferation kardiovaskulärer Zellen bewirken sollte (klassische NO-Wirkungen). Diese zusätzlichen Eigenschaften sollten Nebivolol zu einem gut geeigneten Kandidaten für die Therapie der Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit sowie der chronischen Herzinsuffizienz machen. In der Tat haben die Ergebnisse der SENIORS-Studie an > 2000 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, deren Alter ≥ 70 Jahre war, gezeigt, dass Nebivolol zu einer signifikanten Verringerung der Morbidität und Mortalität führte [39].

TP hat Vortragshonorare erhalten von Novartis, Bayer und Menarini, er verneint Forschungsförderungen, Auftragsforschung oder weitere Interessenkonflikte.

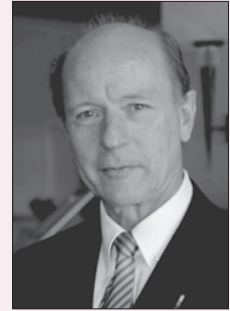
Literatur:

1. MLA Style. Ascani Sobrero. Nobelprize.org. July 13, 2010. http://nobelprize.org/alfred_nobel/biographical/article/life-work/sobrero.html [gesehen 13.07.2010].
2. Pauli HE. Dynamite king, architect of peace. L. B. Fischer, New York, 1942.
3. Krätz O. Gewinner im „großen Spiel“. Alfred Nobel und das Dynamit. Chemie in unserer Zeit 2001; 4: 230–7.
4. Bond GS. Effect of various agents on the blood flow through the coronary arteries and veins. J Exp Med 1910; 12: 575–85.
5. Katsuki S, Arnold WP, Mittal C, Murad F. Effects of sodium nitroprusside, nitroglycerin, and sodium acid on levels of cyclic nucleotides and mechanical activity of various tissues. J Cyclic Nucleot Res 1977; 3: 239–47.
6. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle cells. Nature 1980; 288: 373–6.
7. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. Biosci Rep 1999; 19: 235–51.
8. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling (Nobel Lecture). Bioscience Reports 1999; 19: 133–54.
9. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 9265–9.
10. Khan MT, Furchgott RF. Additional evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In: Rand MJ, Raper E (eds). Pharmacology. Elsevier, Amsterdam, 1987; 341–4.
11. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524–6.
12. Förstermann U, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Kleinert H. Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and experimental control. Biochem Pharmacol 1995; 50: 1321–32.
13. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002–12.
14. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. Lancet 1991; 338: 1546–50.
15. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb 1994; 4: 753–9.
16. Li H, Wallerath T, Münzel T, Förstermann U. Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. Nitric Oxide 2002; 7: 149–64.
17. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. Arteriosclerosis 2003; 4 (Suppl): 41–51.
18. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992; 339: 572–5.
19. Böger RH. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als kardiovaskulärer Risikofaktor. Epidemiologische und prospektive Daten. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 820–4.
20. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherosclerosis: reversal by exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H535–H540.
21. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukui T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. J Clin Invest 2003; 111: 1201–9.
22. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2032–7.
23. Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atherosclerosis 2003; 4 (Suppl): 33–40.
24. Mori M, Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 715–9.
25. Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetic A, Kim S, Burke S, Shoukas AA, Nyhan D, Champion HC, Hare JM. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. Circulation 2003; 108: 2000–6.
26. Brodde OE. Die Bedeutung von L-Arginin und NO für die Behandlung der endothelialen Dysfunktion. Nieren Hochdruckkrankheiten 2004; 33: 679–86.

27. Böger RH, Bode-Böger S. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 79–99.
28. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipidlowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173: 1–12.
29. Gao Y, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 964–9.
30. Ignarro LJ. Experimental evidence of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation β -blocker. *Blood Press* 2004; 13 (Suppl 1): 2–16.
31. Cockcroft JR, Chowieniczky PJ, Brett SE, Chen CPL-H, Dupont AG, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067–71.
32. Dawes M, Brett SE, Chowieniczky PJ, Mant TGK, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460–3.
33. Ritter M, Ferro A, Chowieniczky PJ. Relation between β -adrenoceptor stimulation and nitric oxide synthesis in vascular control. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (Suppl 1): 109–13.
34. Broeders MAW, Doevendans PA, Bekkers BCAM, Bronsaeer R, Van Gorsel E, Heemskerck JWM, Oude Egbrink MGA, Van Breda E, Reneman RS, Van der Zee R. Nebivolol: a third-generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial β_2 -adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000; 102: 677–84.
35. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, Daneua G, Lobysheva IL, Frerart F, Belge C, Jnaoui K, Noirhomme P, Feron O, Balligand JL. Endothelial β_2 -adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation β -blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198–205.
36. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, Nishimatsu H, Suzuki Y, Nagata D, Suzuki E, Kikuchi K, Nagano T, Omata M. Effects of vasodilatory β -adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension* 1999; 33: 467–71.
37. Mollnau H, Schulz E, Daiber A, Baldus S, Oelze M, August M, Wendt M, Walter U, Geiger C, Agrawal R, Kleschyov AL, Meinertz T, Münzel T. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 615–21.
38. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, Reneman RS, Janssen PAJ. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 552–63.
39. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Philipp

Geboren 1942. Studium der Medizin in Mainz und München, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie. 1978 Habilitation über die Pathogenese der essenziellen Hypertonie. 1981 C3-Professor am Klinikum Steglitz der FU Berlin. 1987–1988 Direktor der I. Medizinischen Klinik, Klinikum Karlsruhe, seit 1988 C4-Professor/Lehrstuhl für Innere Medizin und Direktor der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Medizinischen Klinik, Universitätsklinikum Essen. 1998–2001 Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Essen, 2005 Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät Nishny-Novgorod, Russland.



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