

Genpolymorphismen und erektile Dysfunktion

Eisenhardt A, Rübber H

Siffert W, Sperling H

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (1)

12-15

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Genpolymorphismen und erektile Dysfunktion

A. Eisenhardt^{1,2}, W. Siffert², H. Rübber¹, H. Sperling¹

Die erektile Dysfunktion (ED) ist eine häufige Erkrankung des alternden Mannes. Als Risikofaktoren wurden unter anderem Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie Hypercholesterinämie, aber auch exogene Noxen wie Alkohol und Rauchen identifiziert. Da bekannt ist, daß das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch genetische Faktoren (z. B. GNB3-C825T, ACE-I/D- und eNOS3-G894T-Polymorphismen) beeinflusst wird, beschreiben wir hier den Einfluß der Genotypen dieser drei Polymorphismen auf das Risiko zur Entwicklung einer erektilen Dysfunktion und das Ansprechen auf den oralen Phosphodiesterase-5-(PDE-5)Hemmer Sildenafil in der ED-Therapie. Bei 113 ED-Patienten wurde keine Assoziation zwischen dem Genotyp des GNB3-C825T, ACE-I/D- sowie eNOS3-G894T-Polymorphismus und dem Risiko zur Entwicklung einer ED detektiert. Andererseits scheint ein Zusammenhang zwischen den Genotypen des GNB3-C825T- und ACE-I/D-Polymorphismus und dem Ansprechen auf eine Therapie mit Sildenafil (Viagra®) zu bestehen. Patienten mit Genotyp TT des GNB3-C825T-Polymorphismus weisen nach Sildenafilinnahme eine Ansprechrate von 90,9 % auf, während Patienten mit Genotyp TC und CC zu 48,9 % und 50,9 % positiv ansprechen. Parallel dazu demonstrierte die Analyse des ACE-I/D-Polymorphismus, daß nur 49,5 % der D-Allel-Träger eine ausreichende Erektion nach Sildenafilinnahme zeigten, während 75 % der Patienten Genotyp II ein positives Ansprechen aufwiesen. Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die bisher untersuchten genetischen Faktoren nicht das Risiko zur Entwicklung einer erektilen Dysfunktion, wohl aber das Ansprechen auf Sildenafil bei ED-Patienten beeinflussen. Aufgrund der Tatsache, daß Sildenafil zu einer Senkung des Blutdrucks führt, wäre es interessant zu untersuchen, ob das Nebenwirkungsprofil dieses Medikaments durch genetische Faktoren beeinflusst wird.

Erectile dysfunction (ED) is a frequent chronic disorder which affects up to 52 % of men between 40–70 years. Established ED-risk factors comprise diabetes mellitus, hypertension, and hypercholesterolemia as well as external noxae such as smoking and alcohol. Recent evidence pointed out that cardiovascular diseases such as coronary heart disease and hypertension are influenced by common genetic host factors e. g. the GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms. In this overview we describe the association between the risk to develop ED as well as the association between the drug response to sildenafil and genotypes of the GNB3 C825T, ACE I/D and eNOS3 G894T polymorphism. In 113 ED-patients no association between genotypes of the GNB3 C825T, ACE I/D and eNOS3 G894T polymorphisms was evident. On the other hand, the drug response to sildenafil was dependent on GNB3 C825T and ACE I/D genotypes. While only 48.9 % and 50.9 % of patients genotype TC and CC of the GNB3 C825T polymorphism showed a positive drug response to sildenafil, 90.9 % of the patients genotype TT demonstrated a positive drug response. Moreover 75 % of the patients genotype II of the ACE I/D polymorphism responded positively to sildenafil while only 49.5 % of ACE D-allele carriers (genotypes DD+ID) showed an adequate drug response after sildenafil intake. In conclusion, there is no association between genotypes of the GNB3 C825T, ACE I/D and eNOS3 G894T polymorphisms and the risk to develop erectile dysfunction. On the other hand, the drug response to the oral phosphodiesterase inhibitor sildenafil was associated with the GNB3 C825T and ACE I/D polymorphism. Considering the fact that one side effect of sildenafil is a lowering of the systemic blood pressure, it would be interesting to determine if the side effect profile of this drug is dependent on genetic factors. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (1): 12–15.**

Die erektile Dysfunktion (ED) ist eine häufige Erkrankung des alternden Mannes, die nach den Daten der „Massachusetts Male Aging Study“ in ihren verschiedenen Ausprägungsgraden bis zu 52 % der Männer im Alter von 40–70 Jahren betrifft [1]. Die Erektion ist das Ergebnis der Interaktion verschiedener physiologischer Systeme, zu denen das zentrale und das periphere Nervensystem sowie die Endothelzellen und glatten Muskelzellen der penilen Schwellkörper gehören [2]. Die Erschlaffung der Corpora cavernosa wird durch die Freisetzung sympathischer Transmitter wie Adrenalin und Noradrenalin und Aktivierung der α -Adrenozeptoren mit einer konsekutiven Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen induziert [3]. Die Aktivierung der parasympathischen Nervenfasern führt zur Freisetzung von NO aus Nervenendigungen sowie Endothelzellen, welches dann die Guanylylzyklase aktiviert und damit zu einer gesteigerten Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) aus zyklischem Guanosintriphosphat (GTP) führt [4]. Die intrazelluläre cGMP-Erhöhung resultiert in einem erhöhten Ca^{++} -Ausstrom aus der Zelle, dadurch kommt es zur Erschlaffung glatter Muskelzellen mit dem Ergebnis eines vermehrten Bluteinstroms in die Corpora cavernosa und Auslösung einer Erektion [5].

Etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion umfassen hormonelle Störungen, Gefäßerkrankungen, arterielle Hypertonie, Hypercho-

lesterinämie, Diabetes mellitus, psychologische Störungen, neurologische Läsionen nach operativen Eingriffen sowie Nebenwirkungen von Strahlentherapie und medikamentöser Therapie [6–12]. Exogene Noxen, wie Alkohol oder Zigarettenkonsum, sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für erektile Dysfunktion assoziiert [12]. Viele dieser Risikofaktoren führen zu einer endothelialen Dysfunktion, neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß der endothelialen Dysfunktion mit einer gestörten Freisetzung von NO eine Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie der ED zukommt [13]. Parallel zeigen mehrere Studien, daß Genotypen in Einzelbasenpaarpolymorphismen mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen. Diese Polymorphismen (z. B. ACE-I/D-Polymorphismus oder NOS3-G894T-Polymorphismus) sind in Genen lokalisiert, die bei der Regulation des Gefäßmuskeltonus eine Rolle spielen [14, 15]. Aufgrund der Tatsache, daß die Pathophysiologie der ED viele Parallelen zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie der koronaren Herzerkrankung oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, aufweist, werden wir im folgenden die Assoziation zwischen den Genotypen verschiedener Polymorphismen mit der erektilen Dysfunktion sowie mit dem Ansprechen auf orale Phosphodiesterase-5-Hemmer bei ED-Patienten schildern und diskutieren.

Assoziation zwischen dem GNB3-C825T-Polymorphismus und der erektilen Dysfunktion

G-Proteine sind heterotrimere, ubiquitär exprimierte Signaleiweiße, die eine Schlüsselfunktion in der Signal-

Von der ¹Urologischen Klinik und dem ²Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Essen

Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Eisenhardt, Urologische Klinik, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, D-45122 Essen; E-Mail: Andreas.Eisenhardt@uni-essen.de

übertragung multipler Signalwege einnehmen und die aus jeweils einer α -, einer β - und einer γ -Untereinheit zusammengesetzt sind [16, 17]. An Position 825 von Exon 10 des Gens der G-Proteinuntereinheit G β 3 (GNB3) wurde ein C \rightarrow T-Polymorphismus (Genotypen TT, TC, CC) detektiert [18]. Das T-Allel ist mit einem alternativen Spleißen von Exon 9 und der Expression einer um 41 Aminosäuren verkürzten G β 3-Untereinheit (G β 3s) assoziiert [18]. In der kaukasischen Bevölkerung wurde in verschiedenen Studien eine Assoziation des T-Allels mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankung und Adipositas gefunden [18–21]. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, daß die GNB3-825T-Allel-Träger (Genotypen TT/TC) im Vergleich zu Individuen homozygot CC mit einer stärkeren Blutdrucksenkung auf Thiaziddiuretika reagieren und eine gesteigerte Vasokonstriktion auf Adrenozeptoraktivierung durch Azepexol zeigen [22, 23]. Diese gesteigerten Reaktionen sind wahrscheinlich auf eine verstärkte intrazelluläre Signaltransduktion bei GNB3-825T-Allel-Trägern zurückzuführen [18, 22, 23].

In einem Patientenkollektiv von 113 Männern mit erektiler Dysfunktion haben wir die Assoziation der Genotypen des GNB3-C825T-Polymorphismus mit dem Risiko zur Entwicklung einer ED sowie dem Ansprechen auf den oralen PDE-5-Hemmer Sildenafil untersucht [24]. Die Patienten der Studiengruppe wurden mittels der Routineabklärung der ED (Anamnese, körperliche Untersuchung, pharmako-stimulierte intrakavernöse Dopplersonographie, Serumspiegel von Testosteron und Prolaktin) evaluiert. Eine Bestimmung des Genotyps des GNB3-C825T-Polymorphismus wurde nach DNS-Extraktion aus Vollblut mit Hilfe von Polymerasekettenreaktion und Restriktionsenzymverdauung durchgeführt. Die Genotypenverteilung im Kollektiv der ED-Patienten (11 TT, 49 TC, 53 CC) war ähnlich zur Genotypenverteilung im Kontrollkollektiv gesunder Männer (12 TT, 47 TC, 52 CC) (Tab. 1). Da gleichzeitig das mediane Alter bei Erstdiagnose in den Genotypgruppen vergleichbar war, scheint das Risiko zur Entwicklung einer ED nicht durch den Genotyp im GNB3-C825T-Polymorphismus determiniert zu sein. Sildenafil (Viagra[®]) führt über eine Hemmung der Phosphodiesterase V zu einer Steigerung des cGMP-Spiegels in den glatten Muskelzellen der Schwellkörper und verbessert dadurch die Erektion [25, 26]. Das Ansprechen auf Sildenafil ist dosisabhängig. Eine neuere Studie berichtet über ein positives Ansprechen bei 40 % der ED-Patienten nach einer Dosis von 50 mg und bei 77 % der Patienten nach einer Dosis von 100 mg Sildenafil. Betrachtet man das Ansprechen auf Sildenafil in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, so zeigte sich, daß 90,9 % der Patienten Genotyp TT ein positives Ansprechen auf Sildenafil aufwiesen, während nur 48,9 % der Patienten Genotyp TC und 50,9 % der Patienten Genotyp CC eine ausreichende Erektion nach Sildenafil entwickelten. Wie kommt es zu diesen unterschiedlichen Ansprechraten?

Zieht man die Tatsache in Betracht, daß die Erschlaffung der Corpora cavernosa durch eine Stimulation der α -Adrenozeptoren vermittelt wird, die zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören, und parallel eine verstärkte Vasokonstriktion der Koronararterien nach Stimulation von β -Adrenozeptoren bei GNB3-825T-Allel-Trägern bekannt ist, so wäre ein schlechte-

res Ansprechen von T-Allel-Trägern auf Sildenafil zu erwarten gewesen [2, 23]. Andererseits gibt es Hinweise auf eine gesteigerte Vasodilatation nach Infusion von Glyceroltrinitrat in Handvenen von GNB3-825T-Allel-Trägern [27]. Möglicherweise kommt das verbesserte Ansprechen durch diesen Effekt kombiniert mit einer gesteigerten Signaltransduktionsrate bei GNB3-825T-Allel-Trägern zustande. Da unter der Therapie mit Sildenafil über eine Sympathikusaktivierung berichtet wurde, streben wir in Zukunft eine Untersuchung an, die den Zusammenhang zwischen der Sympathikusaktivität unter Sildenafil-Therapie und den Genotypen des GNB3-C825T-Polymorphismus analysiert [28].

Assoziation zwischen dem ACE-I/D-Polymorphismus und der erektilen Dysfunktion

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist eine wichtige Determinante der systemischen und lokalen Blutdruckregulation. Aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere wird nach Abfallen des systemischen Blutdrucks Renin freigesetzt, welches Angiotensin I aus der Vorstufe Angiotensinogen abspaltet. Angiotensin I wird durch die Kininase Angiotensinkonversionsenzym (ACE) zum aktiven Vasokonstriktor Angiotensin II umgesetzt [29].

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß ACE, Angiotensin II und der Angiotensin-II-Rezeptor auch im humanen Corpus cavernosum exprimiert werden und ihnen eine funktionelle Bedeutung bei der Regulation des Schwellkörperonus zukommt [30]. Funktionelle *in vivo*-Studien und Messungen der penilen Angiotensin II-Spiegel während der verschiedenen Phasen der Erektion lassen darauf schließen, daß Angiotensin II ähnlich den Katecholaminen zur Initiation der Detumeszenz beiträgt [31, 32]. Im ACE-Gen, welches auf Chromosom 17 lokalisiert ist, wurde ein Insertions/Deletionspolymorphismus im Intron 16 beschrieben [33]. Humane ACE-Serumspiegel-Messungen weisen darauf hin, daß der Serum-ACE-Spiegel mit dem Genotyp im ACE-I/D-Polymorphismus assoziiert ist, wobei Individuen mit Genotyp DD den höchsten, Individuen mit ID einen intermediären und Individuen mit Genotyp II den niedrigsten Serum-ACE-Spiegel haben [34]. Parallel wurde das D-Allel des ACE-I/D-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert [33, 35].

Tabelle 1: Genotypenverteilung der ACE I/D-, NOS G894T- und GNB3 C825T-Polymorphismen in der Kontrollgruppe und den Patienten mit erektiler Dysfunktion.

| Genotyp | Kontrolle | ED-Patienten |
|--------------|-----------|--------------|
| ACE DD | 29 | 32 |
| ACE ID | 62 | 61 |
| ACE II | 17 | 20 |
| ACE DD + ID | 91 | 93 |
| NOS3 TT | 10 | 12 |
| NOS3 GT | 52 | 49 |
| NOS3 GG | 46 | 52 |
| GNB3 TT | 12 | 11 |
| GNB3 CT | 47 | 49 |
| GNB3 CC | 52 | 53 |
| GNB3 CT + CC | 99 | 102 |

Betrachtet man die Assoziation zwischen dem Risiko zur Entwicklung einer ED und dem ACE-I/D-Polymorphismus, so zeigte eine Studie an koreanischen ED-Patienten, daß das Risiko zur Entwicklung einer ED nicht mit Genotypen des ACE-I/D-Polymorphismus assoziiert ist, was sich in unserem Kollektiv von 113 ED-Patienten bestätigte [36, 37]. Andererseits zeigte sich in unserem Kollektiv eine Assoziation zwischen dem Ansprechen auf Sildenafil und dem ACE-I/D-Genotyp [37]. Hier wiesen 15 von 20 Patienten mit Genotyp II eine für die Penetration ausreichende Erektion auf, während nur 46 von 93 D-Allel-Trägern (Genotyp DD+ID kombiniert) über ein positives Ansprechen auf Sildenafil berichteten. Setzt man diese Ergebnisse in Beziehung zu den Beobachtungen, daß der Serum-ACE-Spiegel mit dem Genotyp im ACE-I/D-Polymorphismus zusammenhängt, so ist möglicherweise auch der penile ACE-Spiegel durch den Genotyp im ACE-I/D-Polymorphismus determiniert. Folglich führt der bei ACE-I/D-Allel-Trägern erhöhte ACE-Spiegel zu einer Erhöhung des penilen Angiotensin-II-Spiegels, was die Erschlaffung der Corpora cavernosa begünstigt.

Assoziation zwischen dem eNOS3-G894T-Polymorphismus und der erektilen Dysfunktion

NO, der Schlüsselmediator der Erektion, wird durch 2 verschiedene Wege generiert. Zum einen wird NO von der neuronalen NO-Synthetase nach parasymphathischer Stimulation in den Nervenendigungen parasymphathischer Nerven und des weiteren durch die endotheliale NO-Synthetase aus Endothelzellen nach Stimulation durch Acetylcholin produziert und freigesetzt [2, 3, 38]. Das Gen der endothelialen NO-Synthetase ist auf Chromosom 7 lokalisiert und besteht aus 21 Exonen [39]. An Position 894 in Exon 7 wurde ein G→T-Polymorphismus beschrieben, das T-Allel in diesem Polymorphismus führt zu einem Ersatz der Aminosäure Glutamat durch Aspartat an Position 298 des Proteins [40]. Da diese Aminosäure an der Außenseite des Proteins liegt, vermutete man initial, daß neue Angriffspunkte für Proteasen geschaffen werden und somit das Enzym vermehrt abgebaut wird [41]. Diese These wurde durch experimentelle Studien widerlegt, da die Proteolyse des Enzyms eNOS nicht von einem Aminosäureaustausch an Position 298 beeinflusst wird [42]. Klinische Untersuchungen geben Hinweise auf eine Assoziation des NOS3-894T-Allels mit arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung [40, 43]. Zwei unabhängige Studien haben gezeigt, daß das ED-Risiko nicht durch den NOS3-G894T-Genotyp beeinflusst wird [37, 44]. Andererseits zeigte sich bei der Analyse der Sildenafil-Ansprechraten in dem von uns untersuchten ED-Kollektiv ein Trend dafür, daß Patienten mit Genotyp TT schlechter ansprechen als Patienten mit Genotyp GG im NOS3-G894T-Polymorphismus [37]. Zieht man die Beobachtung in Betracht, daß NOS3-894T-Allel-Träger eine verstärkte Gefäßantwort auf α -adrenerge Stimulation zeigen, so könnte dies die schlechtere Sildenafil-Antwort bei Patienten mit Genotyp TT erklären, da die penile Erschlaffung über α -adrenerge Rezeptoren vermittelt wird [45].

Aufgrund der Tatsache, daß die Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen viele Parallelen zur Pa-

thophysiologie der ED aufweist, erscheint es sinnvoll, nach gemeinsamen genetischen Risikofaktoren zu suchen. Die Analyse der Assoziation von drei unterschiedlichen Polymorphismen (GNB3-C825T-, ACE-I/D- und eNOS3-G894T-Polymorphismen), die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert wurden, zeigte, daß das Risiko für die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion nicht durch die Genotypen in diesen Polymorphismen beeinflusst wird. Die Aussage dieser Studien ist jedoch durch die Tatsache limitiert, daß Physiologie und Pathophysiologie der Erektion durch viele Signalwege und Faktoren beeinflusst werden und hier nur einzelne Komponenten untersucht wurden. Die Erkenntnis, daß die Ansprechrate auf den oralen PDE-5-Inhibitor von genetischen Komponenten abhängt, gibt Hinweise auf Einflüsse genetischer Faktoren auf den Prozeß der Erektion.

Sildenafil hat in der Anwendung ein gutes Sicherheitsprofil gezeigt, jedoch wurden kardiovaskuläre Ereignisse unter der Therapie mit Sildenafil beschrieben [46, 47]. Die weitere Aufklärung der molekularen Mechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen und der ED werden Aufschluß über auslösende genetische Faktoren sowie die Interaktion von Umweltfaktoren und dem menschlichen Genom in der Pathophysiologie dieser Erkrankungen liefern und dadurch zu einer Verbesserung der Beratung betroffener Patienten führen.

Literatur:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54.
2. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191–236.
3. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 417–50.
4. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpora cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90–4.
5. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401–3.
6. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med* 1989; 321: 1648–59.
7. Wabrek AJ, Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. *Arch Sex Behav* 1980; 9: 69–75.
8. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis AW. Beta-Blocker effects on sexual function in normal males. *Arch Sex Behav* 1988; 17: 241–55.
9. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. Radiation-induced impotence: a clinical study of its mechanism. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 903–10.
10. Wein AJ, van Arsdalen K. Drug induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 23–31.
11. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1998; 60: 458–65.
12. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69–74.
13. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Böger RH. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med* 2002; 7: 213–25.
14. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197–205.
15. Wattanapitayakul SK, Mihm MJ, Young AP, Bauer JA. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2001; 22: 361–7.

16. Hamm HE. The many faces of G protein signalling. *J Biol Chem* 1998; 273: 669–72.
17. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 1995; 80: 249–57.
18. Siffert W, Roszkopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein β_3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45–8.
19. Siffert W, Forster P, Jöckel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, Crookes R, Heyns AD, Epplen JT, Fridey J, Freedman BI, Müller N, Stolke D, Sharma AM, Moutaery KA, Grosse-Wilde H, Buerbaum B, Ehrlich T, Ahma HR, Horsthemke B, Du Toit ER, Tiilikainen A, Ge J, Wang Y, Yang D, Hüsing J, Roszkopf D. Worldwide ethnic distribution of the G protein β_3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese, and black african individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921–30.
20. von Beckerath N, Schusterschitz Y, Koch W, Griesser K, Mehilli J, Gorchakova O, Schomig A, Kastrati A. G protein beta 3 subunit 825T allele carriage and risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 167: 135–9.
21. Brand E, Wang JG, Herrmann SM, Staessen J. An epidemiological study of blood pressure and metabolic phenotypes in relation to the G beta 3 C825T polymorphism. *J Hypertension* 2003; 21: 729–37.
22. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; 37: 739–43.
23. Baumgart D, Naber C, Haude M, Oldenburg O, Erbel R, Heusch G, Siffert W. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999; 85: 965–9.
24. Sperling H, Eisenhardt A, Virchow A, Hauck E, Lenk S, Porst H, Stief C, Wetterauer U, Rübben H, Müller N, Siffert W. Sildenafil response is influenced by the G protein β_3 subunit GNB3 C825T polymorphism: a pilot study. *J Urol* 2003; 169: 1048–51.
25. Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD; Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397–404.
26. Ballard SA, Gingell C, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme. *J Urol* 1998; 159: 2164–71.
27. Mitchell A, Seifert A, Dammer S, Wenzel RR, Siffert W, Philipp T. Local venous response to nitroglycerine is enhanced in carriers of the 825T-allele of the G-protein β_3 subunit. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (Suppl 1): S23.
28. Philips BG, Kato MK, Pesek CA, Winnicki M, Narkiewicz K, Davison D, Somers VK. Sympathetic activation by sildenafil. *Circulation* 2000; 102: 3068–73.
29. Hsueh WA, Tuck ML. Aldosterone and the renin-angiotensin system. In Becker KL (ed.). *Principle and practice of Endocrinology and Metabolism*. JB Lippincott, Philadelphia, 1990; 319–62.
30. Park JK, Kim SZ, Kim SH, Park YK, Cho KW. Renin angiotensin system in rabbit corpus cavernosum: functional characterization of angiotensin II receptors. *J Urol* 1997; 158: 653–8.
31. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157: 1920–5.
32. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology* 2001; 58: 805–10.
33. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for the angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–4.
34. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–6.
35. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085–6.
36. Kim DS, Choi SI, Lee HS, Park JK, Yi HK. Determination of human angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in erectile dysfunction: frequency differences of ACE gene polymorphisms according to the method of analysis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 11–4.
37. Eisenhardt A, Sperling H, Hauck E, Porst H, Stief C, Rübben H, Müller N, Siffert W. ACE Gene I/D and NOS3 G894T polymorphisms and response to sildenafil in men with erectile dysfunction. *Urology* 2003; 62: 152–7.
38. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod* 1995; 52: 485–9.
39. Wattanapitayakul SK, Mihm MJ, Young AP, Bauer JA. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Trend Pharmacol Sci* 2001; 22: 361–7.
40. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A, Haydock S, Hopper RV, Stephens NG, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999; 100: 1515–20.
41. Tesaro M, Thompson WC, Rogliani P, Qui L, Chaudary PP, Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2832–5.
42. Fairchild TA, Fulton D, Fontana JT, Gratton JP, McCabe TJ, Sessa WC. Acidic hydrolysis as a mechanism for the cleavage of the Glu²⁹⁸ → Asp variant of human endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2001; 276: 26674–9.
43. Lacolley P, Gautier S, Poirier O, Pannier B, Cambien F, Benetos A. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1998; 16: 31–5.
44. Park JK, Kim W, Kim SW, Koh GY, Park SK. Gene-polymorphisms of angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 273–6.
45. Philip I, Plantefevre G, Vuillaumier-Barrot S, Vicaut E, LeMarie C, Henrion D, Poirier O, Levy BI, Desmonts JM, Durand G, Benessiano J. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation* 1999; 99: 3096–8.
46. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001; 322: 651–2.
47. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69–74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)