

**Freie Radikale und
sexuelle Dysfunktion**

Sommer F

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)

31-35

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

Freie Radikale und sexuelle Dysfunktion

F. Sommer

In den USA sind 52 % aller Männer zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr unfreiwillig mit Potenzstörungen konfrontiert und dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Die Erektion ist von der Relaxation der glatten Muskelzellen des penilen Gewebes und der penilen Arterien abhängig. Der entscheidende Mediator dieser Relaxation ist Stickstoffoxid (NO). Oxidativer Stress (OS), welcher durch Superoxidradikale und ROS (reactive oxygen species) impliziert wird, scheint eine zentrale Rolle in der Beeinträchtigung der kavernalen Funktion zu spielen. Antioxidantien könnten allem Anschein nach einen nützlichen Einsatz in der Therapie bzw. Prävention der erektilen Dysfunktion haben.

In the USA 52 % of all men between the ages of 40 and 70 are confronted by potency problems that reduce their quality of life. Penile erection is dependent upon vascular smooth muscle relaxation in erectile tissue and penile arteries. Nitric oxide (NO) is the principle mediator of relaxation. Oxidative stress (OS) mediated through the superoxide radical and other reactive oxygen species (ROS) may be central to impaired cavernosal function in erectile dysfunction (ED). Antioxidants may be of benefit in the therapy and prevention of ED. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 31–35.**

Im Kontext von Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen erhalten alterskorrelierte Erkrankungen eine immer größere Bedeutung. Dazu gehören die Störungen der Sexualfunktion wie z.B. die erektile Dysfunktion. Im neuen Millennium ist die Sexualmedizin nicht mehr das Stiefkind, das sie einmal war, und das vielfach von der Forschung und der praktischen Medizin vernachlässigt worden ist [1]. Die Erforschung der Sexualfunktion bzw. deren Dysfunktion und ihrer Behandlungsmöglichkeiten erfährt schon seit einiger Zeit ein entsprechendes wissenschaftliches Interesse, dem zunehmend auch öffentliche Aufmerksamkeit entgegengebracht wird. Große epidemiologische Studien aus der jüngsten Vergangenheit haben die notwendigen Basisdaten geliefert, die Forscher und Kliniker für ihre Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der sexuellen Dysfunktion benötigen [1].

Die erektile Dysfunktion (ED) ist eine Sexualstörung, bei der durch Nachlassen der Tumescenz und Rigidität des Penis ein befriedigender Geschlechtsakt nur noch eingeschränkt oder gar nicht möglich ist. In den USA sind 52 % aller Männer zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr unfreiwillig mit Potenzstörungen konfrontiert und dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [2]. In Deutschland zeigten kürzlich durchgeführte Untersuchungen ähnliche Ergebnisse (Abb. 1) [3]. Weitere Studien dokumentieren den sozialen Nutzen eines normalen, gesunden Sexuallebens auch bei älteren Menschen, seine Bedeutung für das emotionale Wohlbefinden und die Kraft und den Erhalt der partnerschaftlichen Beziehungen [4]. Gravierend wirkt sich aus, daß die erektile Dysfunktion immer zwei Menschen beeinträchtigt. Über 87 % der betroffenen Männer und fast 60 % der betroffenen Paare sahen in der Erkrankung eine Einschränkung ihrer Lebensqualität [5].

Die Prävalenz der ED korreliert mit dem Lebensalter [2]. Durch die drastische Veränderung der Alterspyramide der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen gewinnt diese Erkrankung besondere Bedeutung.

Die „Entdeckung“ der Erektionsstörung als signifikantes Gesundheitsproblem des Mannes führte zu großen Fortschritten im Bereich der Diagnostik und

Grundlagenforschung auf dem Gebiet der erektilen Dysfunktion. Die Chance, Krankheiten, wie z. B. die Erektionsstörung, medikamentös oder apparativ beherrschen zu können, beflügelte Forschung und Pharmaindustrie in den letzten Jahren gleichermaßen. Als Beispiel sei hier nur Sildenafil (Viagra®) als eine Substanz aus der Klasse der Phosphodiesterasehemmer genannt.

Nicht zuletzt durch die Markteinführung von Viagra® im Jahr 1997 in den USA und das damit verbundene mediale und gesellschaftliche Interesse wurde deutlich, wie aktuell und verbreitet die Problematik der Erektionsstörungen ist. Viagra® (Sildenafil) hemmt die Typ-V-Phosphodiesterase spezifisch und greift so in den Stickstoffmonoxid-Erektions-Signalweg ein, was im Endeffekt den Abbau des für die Erektion unabhängigen Enzyms cGMP verhindert. Auf diese Weise kann eine natürlich eingeleitete Erektion verstärkt und über längere Zeit gehalten werden. In Abbildung 2 sind

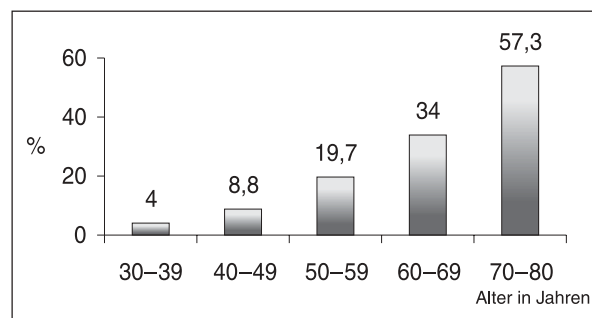


Abbildung 1: Prävalenz der erektilen Dysfunktion in Deutschland

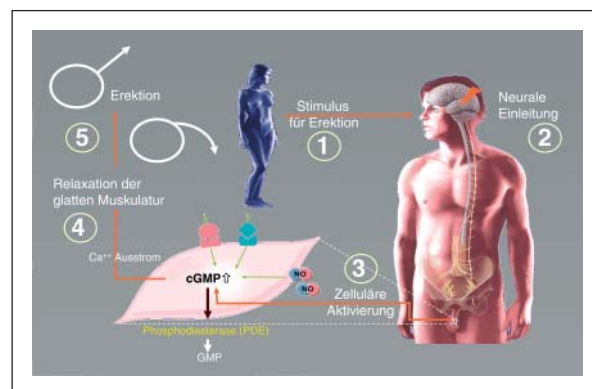


Abbildung 2: Mechanismen der Erektion und Ansatz der PDE-5-Hemmung

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Sommer, Leiter der Sektion Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie der Medizinischen Einrichtung zu Köln, Joseph-Stelzmann Straße 9, D-50931 Köln; E-Mail: Frank.Sommer@uni-koeln.de

der physiologische Erektionsablauf und die PDE-5-Inhibition graphisch dargestellt.

Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß beispielsweise nicht nur das gesamte Gefäßsystem durch radikalische und oxidative Sauerstoffverbindungen geschädigt wird, sondern auch das komplexe penile System in all seinen Facetten.

Die Bedeutung von Cyclo-Guanosin-5-Monophosphat- (cGMP-) Kinase als zellulärer Second Messenger

Die zyklische Guanosin 5-Monophosphat-Kinase (cGMP-Kinase) ist als intrazellulärer Second Messenger an der Regulation der Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur beteiligt. Die Aktivierung der membrangebundenen Guanylzyklase erfolgt über membrangebundene G-Proteine nach NO-Freisetzung aus NANC-Nervenendigungen oder aus dem Endothel nach ACH-Freisetzung aus parasymphatischen Nervenendigungen [6].

Ebenso wie das andere bedeutsame zyklische Nucleotid 3,5-zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), aktiviert es spezifische Proteinkinasen, die ihrerseits verschiedene, zum Teil gleichsinnige Effekte ausüben [7]. Es leitet so das Signal, das mittels NO von einer Zelle zu benachbarten Zellen übertragen wird, innerhalb der Zielzellen weiter und stößt auf diese Weise die physiologischen, intrazellulären Reaktionen an [8].

Die Guanylzyklase spaltet 3'5'-cGMP aus GTP ab und – vergleichbar mit 3'5'-cAMP – aktiviert 3'5'-cGMP die Proteinkinase G, welche durch Stimulation der Maxi-K⁺-Kanäle mit Hyperpolarisation und Hemmung der L-Typ-Ca²⁺-Kanäle zur intrazellulären Ca²⁺-Abnahme und somit zur Relaxation und Erektion führt [9]. In Abbildung 3 ist die Interaktion zwischen K⁺- und Ca²⁺-Kanälen in der Schwellkörpermuskulatur dargestellt.

Für die Aktivierung der cGMP-Synthese ist ein System membrangebundener Proteine verantwortlich, das aus einem Rezeptor, einem Bindungsprotein und den Enzymen Adenylatzyklase und Guanylzyklase besteht. Die cGMP-Kinase ist identifiziert als ein Dimer, bestehend aus zwei identischen Untereinheiten mit einer Molekülmasse von 78 kDa [10].

Bedeutung der löslichen Guanylzyklase (sGC) als entscheidendes Agens im NO-cGMP-Stoffwechsel

Die lösliche Guanylzyklase (sGC) spielt die entscheidende Rolle auf dem Stoffwechselweg vom NO zum zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP). Die lösliche Guanylzyklase ist der einzige bisher vollständig nachgewiesene Rezeptor für NO, welches von der NO-Synthetase aus der Aminosäure L-Arginin produziert wird [11].

Die lösliche Guanylzyklase katalysiert die Umwandlung von Guanosin-5'-Triphosphat (GTP) zum

zyklischen Guanosin-3'5'-Monophosphat (cGMP) und Pyrophosphat (Ppi) [11, 12]. Die sGC spielt im NO-cGMP-Stoffwechsel eine bedeutende Rolle, beispielsweise bei der Blutdruckregulation, bei der Thrombozytenaggregationshemmung, bei der neuronalen Signalübertragung, bei der NO-induzierten Hypotonie im septischen Schock sowie bei der Relaxation der glatten Muskulatur [12].

Einige Arbeiten befassen sich mit potentiellen Aktivatoren der löslichen Guanylzyklase neben dem bekannten NO. Es ist bekannt, daß eine kontinuierliche Nitratzufuhr zur Toleranzentwicklung führt, d. h., es kommt zur Abschwächung der Nitratreffekte. Um diese Nitrattoleranz zu vermeiden, sucht man nach geeigneten NO-unabhängigen Aktivatoren für sGC. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-Benzyl-Indazol (YC-1) zusammen mit CO als NO-unabhängiger Aktivator agiert und die lösliche Guanylzyklase in vergleichbaren Mengen aktivieren kann wie das bekannte NO [12].

Bedeutung der MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) und der Serin-/Threonin-spezifischen Proteinkinase Akt/PKB im NO-Stoffwechsel

Stickoxid (NO) wird von Nerven sowie Endothelzellen des Corpus cavernosum hauptsächlich durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) gebildet [13]. Neueste Forschungen haben gezeigt, daß die NO-Freisetzung über eNOS durch Enzymphosphorylierung beeinflusst wird, welche durch MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) und Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB vermittelt wird [14]. An anderen Organen wurde gezeigt, daß die Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB eine wichtige Rolle in der Aktivierung von eNOS spielt. Die Nachahmung der Phosphorylierung von Ser 1177 steigert unmittelbar die Enzymaktivität und verändert die Enzymsensitivität für Ca²⁺. Somit stellt die eNOS-Phosphorylierung durch Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB einen neuen Ca²⁺-unabhängigen Regulationsmechanismus für die eNOS-Aktivierung dar. Im Gegensatz zur inaktiven Kinase stimuliert konstitutive, aktive, Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB die eNOS-Phosphorylierung, während inaktivierte Kinase dieses nicht bewirkt. Während aktivierte Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB die eNOS-vermittelte Freisetzung von NO erhöht, vermindert die aktivierte MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) die eNOS-Aktivität durch einen bis jetzt unbekanntem Phosphorylierungsprozeß [14]. Eine direkte Wechselwirkung zwischen diesen Kinasen scheint unwahrscheinlich, weil die Inaktivierung der mutmaßlichen Akt/PKB-Phosphorylierung nicht die eNOS-Phosphorylierung durch MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) blockiert [14]. Die NO-Produktion in Endothelzellen kann eine Antwort auf verschiedene Stimuli sein, wie auf Acetylcholin, Scherbeanspruchung, Bradykinin, Substanz P und Adenosindiphosphat (ADP). Für Acetylcholin wurde bislang auch eine durch eNOS hervorgerufene Stimulation der NO-Freisetzung außerhalb des Endothels gefunden.

Acetylcholin, das einer der Haupttransmitter für die erektile Funktion ist [6], dient im Corpus cavernosum von Ratten als relaxierender Stimulus durch die Akti-

vierung der durch nNOS und eNOS hervorgerufenen NO-Freisetzung. Studien haben gezeigt, daß Acetylcholin einen aktivierenden Einfluß auf die Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase Akt/PKB und MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) ausübt. Eigene Untersuchungen zeigten bei impotenten Patienten eine größere Menge an aktivierter MAP-Kinase 1/2 (Erk 1/2-CT) in der glatten Muskulatur des cavernösen fibromuskulären Stromas als bei Potenten [15].

Ätiologie der altersbedingten erektilen Dysfunktion

Folgende altersbedingt zunehmende Veränderungen sind mitentscheidend für einen entsprechenden Anstieg der Prävalenz von ED:

Zunahme von Risikofaktoren wie

- Hypertonie,
 - Hyperlipidämie,
 - Adipositas,
 - Nikotinabusus mit Begünstigung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen,
- Faktoren, die auch durch Freie Radikale verstärkt induziert werden [16].

Nachlassende NO-Synthese in den Schwellkörpern [17]. Dadurch bedingt kommt es – im Rattentierversuch – zu einer verminderten und verzögerten Reaktion des Schwellkörpergewebes auf zentrale und periphere erektionsinduzierende Nervenimpulse mit Abnahme der maximal erreichbaren intrakavernösen Druckwerte.

Der Kollagenfasergehalt, welcher von dem penilen **Sauerstoffpartialdruck** abhängt, nimmt sowohl in den intrakavernösen Trabekeln als auch in der Tunica albuginea deutlich zu, während die Verbindungen zwischen den Kollagenfaserbündeln eine Lockerung erfahren. Bei Patienten mit erektiler Dysfunktion war bei arterieller Ätiologie der Kollagen-Typ-I-Gehalt und bei venöser (kavernöser Insuffizienz) der Kollagen-Typ-IV-Gehalt signifikant erhöht. Schließlich konnten Wespes et al. anhand von Schwellkörperbiopsaten bei 58 Pati-

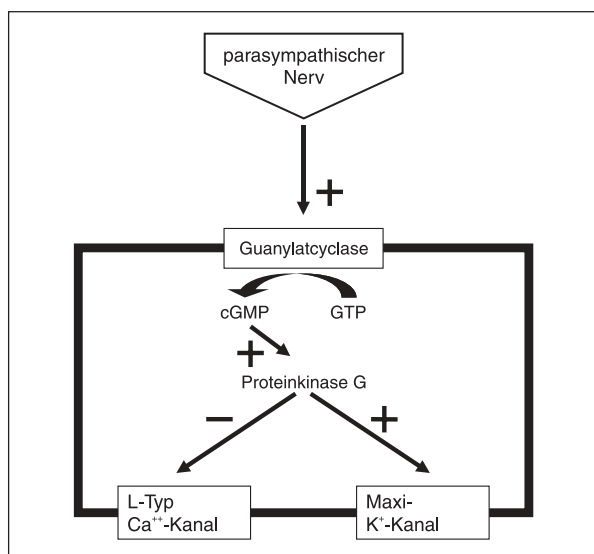


Abbildung 3: Interaktion zwischen K⁺ und Ca⁺⁺-Kanälen

Tabelle 1: Altersabhängige Abnahme der penilen Durchblutung, dargestellt mittels des systolischen Spitzenflusses während der Erektion.

Alter (Jahre)	Mittlerer systolischer Spitzenfluß (cm/s) ± SD	Mittlerer Widerstandsindex ± SD
< 30	65,8 ± 17,1	1,11 ± 0,12
30–39	54,3 ± 18,4	1,13 ± 0,20
40–49	51,3 ± 16,9	1,17 ± 0,11
> 50	49,1 ± 13,0	1,13 ± 0,13

enten mit normalem Erektionsmechanismus nachweisen, daß es mit zunehmendem Alter zu einer Konzentrationsabnahme der glatten Muskelzellen (Abb. 4) in den Schwellkörpern kommt [18].

Abnahme der maximalen penilen Durchblutung während der Erektion. Chung et al. konnten anhand von dopplersono- und angiodynographischen Untersuchungen an gesunden Probanden, die in der Lage waren, gute Erektionen zu erzielen, zeigen, daß der systolische Spitzenfluß mit dem Alter abnimmt [19]. In Tabelle 1 ist die altersabhängigen Veränderung der penilen Durchblutung während der Erektion dargestellt.

Erhöhung der **β₁-Rezeptordichte** und Sensitivität sowie gleichzeitige Abnahme der **β₂-Rezeptordichte** im Schwellkörper [20]. Diese Veränderungen bewirken im Alter im gesamten Gefäßsystem – und so auch im Endothel des Schwellkörpers – eine Zunahme des Sympathikotonus mit erektionshemmenden Einflüssen.

Abnahme der NOS-Konzentration, Zunahme und Alteration im Kollagenfasergehalt sowie Abnahme des Muskelzellengehaltes finden ihr klinisches Pendant im Praxisalltag in der von den meisten Männern beklagten Abnahme der maximal erreichbaren Rigidität (herabgesetzte Schwellkörpercompliance) und der deutlich erschwerten sexuellen Stimulierbarkeit mit zunehmendem Alter.

Mittlerweile steht nicht mehr der therapeutische Ansatz der ED im wissenschaftlichen Vordergrund, sondern ein „Stop“ im Fortschreiten der ED bzw. die Umkehr der zugrundeliegenden Pathophysiologie. Daß der oxidative Stress (OS) eine entscheidende Rolle in der Ätiologie der ED spielt, kristallisiert sich immer mehr heraus [16]. Alle bisher beschriebenen pathologischen Prozesse, die zur ED führen, können

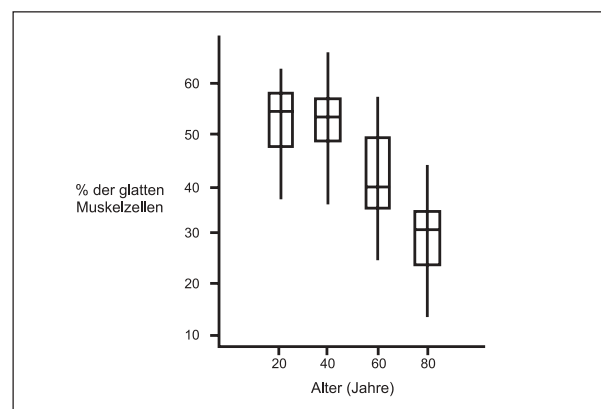


Abbildung 4: Altersabhängige Konzentrationsabnahme der glatten Muskelzellen im Corpus cavernosum (mod. nach [18]).

auch durch Freie Radikale induziert werden. Durch die Reaktion von Superoxid-Anionen mit NO kommt es zu einer Störung in der kavernen Relaxation und einer Vaskulopathie. Im folgenden wird auf den zellulären oxidativen Stress durch die Produktion von reaktiven oxidativen Spezies (ROS) einerseits und der Rolle der antioxidativen Abwehr in der Prophylaxe und Therapie der ED andererseits eingegangen.

Oxidativer Stress und ED

Oxidativer Stress entsteht durch die exzessive Exposition der Zellen entweder zum molekularen Sauerstoff oder ROS (reactive oxygen species), dies ist das Ergebnis einer Imbalance von ROS-generierenden und ROS-protaktiven Systemen [21, 22].

Ausgehend vom Sauerstoffmolekül (O_2) entstehen folgende, zunehmend reduzierte ROS-Verbindungen: Superoxidanionradikal (O_2^-), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxylanion (OH^-) und Hydroxylradikal ($OH\cdot$). Dabei ist das Hydroxylradikal wegen seiner äußerst starken Oxidationskraft die reaktivste ROS-Verbindung. Das membranpermeable Wasserstoffperoxid ist eine zentrale ROS-Verbindung, die im Körper bei vielen enzymatischen Stoffwechselprozessen entsteht und relativ stabil ist. Die bei weitem größte Quelle von intrazellulärem Wasserstoffperoxid sind die Mitochondrien, die fast den gesamten Sauerstoffumsatz tätigen. Dabei entstehen Superoxidanionradikale und nachfolgend Wasserstoffperoxid durch die aus der Atmungskette stets entweichenden Elektronen (Elektronenleckage) [23–25].

In einigen Sonderfällen werden von phagozytierenden Zellen, wie Makrophagen und Mikroglia, Superoxidanionradikale bzw. Wasserstoffperoxid über das NADPH-Oxidase-System produziert und dann zur Immunabwehr genutzt. Darüber hinaus entstehen Superoxidanionradikale bzw. Wasserstoffperoxid durch die Aktivität sauerstoffverarbeitender Enzyme wie der Xanthin-Oxidase, bei der Entgiftung toxischer Substanzen durch das Cytochrom p450-System und der peroxisomalen Oxidation von Fett- und Aminosäuren [26, 27].

Das Superoxidanionradikal spielt eine zentrale Rolle in der Inaktivierung von NO – eine Interaktion, die eine gewisse Rolle in der Atherogenese spielt [22, 28]. In Tabelle 2 ist dargestellt, wie aus dieser Reaktion Peroxynitrit entsteht. Einerseits führt die Bildung von Peroxynitrit zur Relaxation der Zellen der glatten Muskulatur der penilen Gefäße – diese Relaxation ist wesentlich schwächer als die NO-induzierte – andererseits führt Peroxynitrit zur Schädigung des Endothels [29]. Durch die Reduktion von NO kommt es zur erhöhten Adhäsion von Plättchen und Leukozyten an der Gefäßwand [22]. Adhärente Plättchen und Leukozyten lösen zusätzlich noch eine Vasokonstriktion aus

Tabelle 2: Schädigung von NO durch das Superoxidanionradikal (O_2^-).

- A. $NO + O_2^- \rightarrow ONOO^-$
 B. $2O_2^- \xrightarrow{KAT} H_2O_2 + O_2$
 C. $2H_2O_2 \xrightarrow{SOD} 2H_2O + O_2$

KAT: Katalase, ONOO⁻: Peroxynitrit, SOD: Superoxiddismutase

[22]. Abläufe und Vorgänge, die sich äußerst negativ auf die erektile Funktion und Integrität auswirken. Auch Superoxidanionradikale führen zu einem direkten mobilisierten Kalzium, durch diese Mobilisation kommt es auch zur Vasokonstriktion [30]. Zusätzlich haben Superoxidanionradikale und Peroxynitrit einen apoptotischen Effekt auf die Endothelzellen, was auch zur Verstärkung der ED führt [29]. Zusammenfassend kann man postulieren, daß eine Antioxidantien-Gabe einen Benefit für den Patienten bzw. in der Prävention der ED darstellt.

Der Einfluß von Superoxidanionradikalen auf das Gewebe des Schwellkörpers ist an Tiermodellen sehr gut untersucht worden. Hier wurde auch eine Störung in der Relaxation der glatten Muskelzellen des Schwellkörpers, die essentiell für eine suffiziente Erektion ist, beobachtet [31].

Antioxidative Therapie und ED

Oxidativer Stress spielt eine große Rolle in der Ätiologie der Atherosklerose. Zur antioxidativen Therapie stehen einige therapeutische Ansätze, wie beispielsweise einige Vitamine (z. B. Vitamin C und E – diesen Vitaminen wird eine antioxidative Komponente zugeschrieben, was teilweise immer noch wissenschaftlich kontrovers diskutiert wird), antioxidative Enzyme (z. B. SOD), pro-oxidative Enzyminhibitoren (z. B. NADPH-Oxidase-Inhibitoren) bis hin zu den Flavonoiden zur Verfügung [16].

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die endotheliale Dysfunktion durch Genterapie mit antioxidativen Komponenten wieder aufgehoben werden konnte. Eine regelmäßige Vitamin E- und Folsäure-Gabe bei Viagra[®]-Non-Respondern konnte durch diese antioxidative Therapie die penilen Zellen wieder sensibel für die PDE-5-Inhibitoren machen [32]. Der geringe Kostenaufwand, die geringe Toxizitätskomponente und der potentielle zusätzliche kardiovaskuläre Vorteil einer antioxidativen Therapie macht diese Therapie-Option der ED bzw. diese Art der Prävention der ED für den Patienten bzw. den Mann, der seine sexuelle Fähigkeit bis ins hohe Alter erhalten möchte, sehr attraktiv. Weitere patientenorientierte Studien in Zentren müssen hier klinische Daten liefern.

Literatur:

1. Frick J. Erektile Dysfunktion (Editorial). *Wien Med Wochenschr* 2000; 150: 1.
2. Feldmann HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54–61.
3. Sommer F, Klotz T. *Mann intakt*. Cuvillier, Göttingen, 2003.
4. Westheimer RK. Partner and relationship issues in the treatment of erectile dysfunction. *Am J Manag Care* 2000; 6 (Suppl 12): 639–40.
5. Sommer F, Engelmann U. Therapy in management of erectile dysfunction in older men. *Drugs & Aging* 2004 (in press).
6. Andersson KE. The importance of the cholinergic system in neurourology. *Eur Urol* 1998; 34 (Suppl 1): 6–9.
7. Lincoln TM, Corbin JD. Characterization and biological role of the cGMP dependent protein kinase. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1983; 15: 139–92.
8. Lincoln TM, Komalavilas P, Boerth NJ, ManMillan-Crow LA, Cornwell TL. cGMP signalling through cAMP-and cGMP-dependent protein kinases. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 305–22.

9. Christ GJ, Richards S, Winkler A. Integrative erectile biology: The role of signal transduction and cell-to-cell communication in coordinating corporal smooth muscle tone and penile erection. *Int J Impot Res* 1997; 9: 69–84.
10. Keilbach A, Ruth P, Hofmann F. Detection of cGMP dependent protein kinase isoenzymes by specific antibodies. *Eur J Biochem* 1992; 208: 467–73.
11. Denninger JW, Marletta NA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1411: 334–50.
12. Lee YC, Martin E, Murad F. Human recombinant soluble guanylate cyclase: Expression, purification, and regulation. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 20: 10763–8.
13. Bloch W, Klotz T, Sedlacek P, Zumbe J, Engelmann U, Addicks K. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum. *Urol Res* 1998; 26: 129–35.
14. Bernier SG, Halsar S, Michel T. Bradykinin-regulated interactions of the mitogen activated protein kinase pathway with endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 2000; 275: 30707–15.
15. Sommer F, Klotz T, Steinritz D, Schmidt A, Addicks K, Engelmann U, Bloch W. MAP-Kinase1/2 (Erk 1/2-CT) and serine/threonine specific protein kinase Akt/PKB expression and activity in the human corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 2002, 14: 217–25.
16. Jones RWA, Rees RW, Minhas S, Ralph D, Persad RA & Jeremy JY. Oxygen free radicals and the penis. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 889–97.
17. Carrier S, Nagaraju P, Morgan DM, Baba K, Nunes L, Lue TF. Age decreases nitric oxide synthase containing nerve fibers in the rat penis. *J Urol* 1997; 157: 1088–97.
18. Wespes E, de Goes PM, Schulman CC. Age-related changes in the quantification of the intracavernous smooth muscles potent men. *J Urol* 1998; 159 (Suppl 5): 99.
19. Chung WS, Park YY, Kwon SW. The impact of aging on penile hemodynamics in normal responders to pharmacological injection: a Doppler sonographic study. *J Urol* 1997; 157: 2129–31.
20. Christ GJ, Stone B, Melman A. Age dependent alteration in the efficacy of phenylephrine-induced contractions in vascular smooth muscle isolated from corpus cavernosum of impotent men. *Can J Pharmacol* 1991; 69: 905–13.
21. Zalba G, Beaubont J, San Jose G, Fortuno A, Fortuno MA, Diez J. Vascular oxidant stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 57–64.
22. Jeremy JY, Angelini GD, Khan M et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 50–4.
23. Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J* 1973; 134: 707–16.
24. Sohal RS. Aging, cytochrome oxidase activity, and hydrogen peroxide release by mitochondria. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 583–8.
25. Wie YH, Lu CY, Lee HC, Pang CY, Ma YS. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann NY Acad Sci* 1998; 854: 155–70.
26. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7915–22.
27. Davies KJA. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. In: Rice-Evans C, Halliwell B, Lunt GG (eds). *Free Radicals and Oxidative Stress: Environment, Drugs and Food Additives*. Portland Press, London, 1995; 1–31.
28. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176–86.
29. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 40: C1424–C1437.
30. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contraction factor. *Am J Physiol* 1989; 257: H33–H37.
31. Cartledge IJ, Eardley I, Morrison JFB. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU Int* 2000; 85: 735–41.
32. Kuan JK, Brock GB. Oral vitamin E and folic acid supplementation during sildenafil therapy for erectile dysfunction improves salvage in non-responders. *AUA* 2003.

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](#)