

Urologe 2009 · 48:764–769
 DOI 10.1007/s00120-009-1970-z
 Online publiziert: 9. April 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion
 R. Hautmann, Ulm

S. Ückert¹ · K. Sigl² · E.S. Waldkirch¹ · P. Sandner³ · E. Ulbrich³ · M. Oelke¹ · C.G. Stief² · M.A. Kuczyk¹

¹ Klinik für Urologie und Uro-Onkologie, Zentrum Chirurgie, Medizinische Hochschule Hochschule (MHH), Hannover

² Urologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Fakultät, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München

³ Geschäftsbereich Urologie/Andrologie, Bayer HealthCare AG, Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Bedeutung von Phosphodiesterase-isoenzymen in der Kontrolle der humanen Detrusormuskulatur

Eine immunhistochemische und funktionelle In-vitro-Studie

Hintergrund und Fragestellung

Benigne Erkrankungen der Prostata haben in der männlichen Bevölkerung der Industrienationen der westlichen Hemisphäre aufgrund des demographischen Wandels inzwischen den Charakter einer Volkskrankheit. Um das pathophysiologisch sehr dynamische Modell, das die irritative Miktionssymptomatik („lower urinary tract symptomatology“, LUTS), die histologisch-pathologisch manifeste benigne Prostatohyperplasie (BPH/pBPH), eine Obstruktion des Blasenauflasses („bladder outlet obstruction“, BOO) als Folge einer Vergrößerung der Prostata (BPE) und die Tatsache der variablen Manifestation dieser Aspekte einschließt, korrekt zu beschreiben und die Terminologien in einen Zusammenhang zu stellen, wird heute die Bezeichnung benignes Prostatasyndrom (BPS) verwendet [1].

Die dem BPS zugrunde liegende Pathogenese konnte bisher nicht eindeutig definiert werden, es wird jedoch vermutet, dass, neben anderen Faktoren, auch eine Beeinträchtigung der lokalen Stickoxide (NO-)cGMP-Signaltransduktion im unteren Harntrakt eine Rolle im Mechanismus der Manifestation des BPS spielt. Grundlage dieser Hypothese sind Arbei-

ten, die mit immunhistochemischen Methoden die Expression von Stickoxidsynthasen (NOS) in varikosen Nervenfasern des fibromuskulären Stromas, glandulären Strukturen der Transitionalzone und in kleinen Gefäßen, welche drüsige Bereiche perfundieren, zeigten [2, 3, 4].

Diese Beobachtungen, der Nachweis der Phosphodiesterase (PDE) 5 (cGMP-PDE) im Stroma und den Drüsen der Übergangszone sowie die Ergebnisse funktioneller Untersuchungen lassen vermuten, dass die Aufrechterhaltung der lokalen Durchblutung, die Sekretionsfunktion der Prostata und der Tonus der glatten Muskulatur der Transitionalzone wenigstens z. T. unter der Kontrolle von NO und der nachgeordneten Signaltransduktion stehen [5, 6, 7]. Diese Hypothese wird durch die Resultate randomisierter, placebokontrollierter klinischer Studien unterstützt, die in Patienten mit BPS-Symptomatik unter der Therapie mit PDE-5-Inhibitoren eine Verbesserung der irritativen Symptomatik, des „International Prostatic Symptom Scores“ (IPSS) sowie eine Zunahme des mittleren Harnflusses (Q_{max}) zeigten [8, 9, 10, 11]. Unklar ist bisher jedoch, ob die PDE-5-Inhibitoren ausschließlich auf die glatte Mus-

kulatur der Prostata oder auch auf den Detrusor wirken.

Truss et al. (1996) [12] beschreiben die hydrolytische Aktivität der PDE-Isoenzyme 1 (cAMP/cGMP-PDE, Ca^{2+} /Calmodulin-stimuliert), 2 (cAMP-PDE, cGMP-stimuliert), 3 (cAMP-PDE, cGMP-inhibiert), 4 (cAMP-PDE) und 5 (cGMP-PDE) in zytosolischen Überständen von Gewebehomogenaten der Detrusormuskulatur. Molekularbiologische Untersuchungen bestätigten die Expression der PDE5 im Detrusormuskel [13]. Auf der Grundlage der Ergebnisse funktioneller Experimente, die den PDE-1-Inhibitor Vinpocetin, PDE-3-Inhibitor Milrinon, PDE-4-Inhibitor Rolipram und die PDE-5-Inhibitoren Zaprinast und Dipyridamol verwendeten, postulieren Truss et al. [14] eine regulatorische Relevanz der PDE1 in der Kontrolle der Funktion des Detrusors. Diese Hypothese wurde später durch eine initiale klinische Studie zur Wirkung des PDE-1-Inhibitors Vinpocetin (CAVIN-TON®) bei Patienten mit Urge-Sympto-

Die in diesem Manuskript zusammengefassten Ergebnisse wurden im wissenschaftlichen Programm des 19. Arbeitstreffens des Forum Urodynamicum e.V., Amsterdam, Niederlande, 07.03. und 08.03.2008, präsentiert.

Urologe 2009 · 48:764–769 DOI 10.1007/s00120-009-1970-z
© Springer Medizin Verlag 2009

S. Ückert · K. Sigl · E.S. Waldkirch · P. Sandner · E. Ulbrich · M. Oelke · C.G. Stief · M.A. Kuczyk

Bedeutung von Phosphodiesteraseisoenzymen in der Kontrolle der humanen Detrusormuskulatur. Eine immunhistochemische und funktionelle In-vitro-Studie

Zusammenfassung

Hintergrund. Klinische Studien zeigten positive Effekte der Phosphodiesterase- (PDE-) 5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil auf die irritative Symptomatik des benignen Prostatasyndroms. Unklar ist bisher, ob diese Substanzen auf die glatte Muskulatur in der Transitionalzone der Prostata und/oder auf den Detrusormuskel wirken. Das Ziel der Studie war die Darstellung der Expression der PDE-Isoenzyme 1, 4 und 5 in der Detrusormuskulatur und die Untersuchung der Effekte selektiver PDE-Inhibitoren auf die muskarinerge Tension isolierter glatter Muskulatur des humanen Detrusors.

Methoden. Die Darstellung der Expression von PDE-Isoenzymen erfolgte mit immun-

histochemischen Methoden. Mit der Organbad-Technik wurden die Effekte der PDE-Inhibitoren Vinpocetin, Rolipram, Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil auf die durch Carbachol induzierte tonische Kontraktion isolierter Streifenpräparate des Detrusors untersucht.

Ergebnisse. Immunreaktionen gegen die PDE-Isoenzyme stellten sich ausschließlich in der glatten Muskulatur dar. Intensiven Signalen, die spezifisch für die PDE4 und PDE5 waren, standen nur schwache Signale, welche die Expression der PDE1 zeigten, gegenüber. Die muskarinerge Kontraktion isolierter Streifenpräparate der Detrusormuskulatur wurde lediglich durch supraphysiolo-

gische Konzentrationen der PDE-Inhibitoren antagonisiert.

Schlussfolgerung. Die Studie zeigt die Expression der PDE-Isoenzyme 1, 4 und 5 im humanen Detrusor. Die relativ schwachen funktionellen Effekte der PDE-Inhibitoren lässt jedoch nicht zwangsläufig auf eine Bedeutung der PDE-Isoenzyme 1, 4 oder 5 in der Kontrolle der Relaxation der Detrusormuskulatur schließen.

Schlüsselwörter

Benignes Prostatasyndrom (BPS) · LUTS · Detrusormuskel · Phosphodiesterase 5 (PDE5) · PDE-5-Inhibitoren

Significance of phosphodiesterase isoenzymes in the control of human detrusor smooth muscle function. An immunohistochemical and functional study

Abstract

Objectives. The use of inhibitors of phosphodiesterase (PDE) isoenzymes 1 and 5 to treat overactive bladder has been suggested. To further evaluate the significance of PDE isoenzymes in detrusor smooth muscle relaxation, we investigated the effects of selective PDE inhibitors on the tension induced by carbachol of isolated human detrusor tissue. Using immunohistochemical methods, the expression of PDE1, PDE4, and PDE5 in human detrusor was also investigated.

Material and Methods. The expression of PDE1, PDE4, and PDE5 was evaluated by means of conventional immunohistochemistry (IHC). Using the organ bath technique, the

effects of the PDE inhibitors vinpocetine, rolipram, sildenafil, tadalafil, and vardenafil on the tension induced by the muscarinic agonist carbachol (1 μ M) were investigated.

Results. The tension induced by carbachol was dose-dependently reversed by the PDE inhibitors; the maximum reversal of tension ranged from 7% (tadalafil) to 34% (vardenafil). IHC revealed that the expression of PDE isoenzymes was limited to the smooth musculature of the detrusor. While there was prominent expression of PDE4 and PDE5, immunoreactions indicating the presence of PDE1 were less abundant.

Conclusion. Despite the fact that inhibitors of PDE1, PDE4, and PDE5 exerted only a weak relaxant response on detrusor strips precontracted by carbachol, our findings indicate that both the cAMP and cGMP pathways might be involved in the relaxation mechanism of human detrusor smooth muscle.

Keywords

Benign prostatic syndrome (BPS) · Lower urinary tract symptomatology (LUTS) · Detrusor smooth muscle · Phosphodiesterase 5 (PDE5) · PDE5 inhibitors

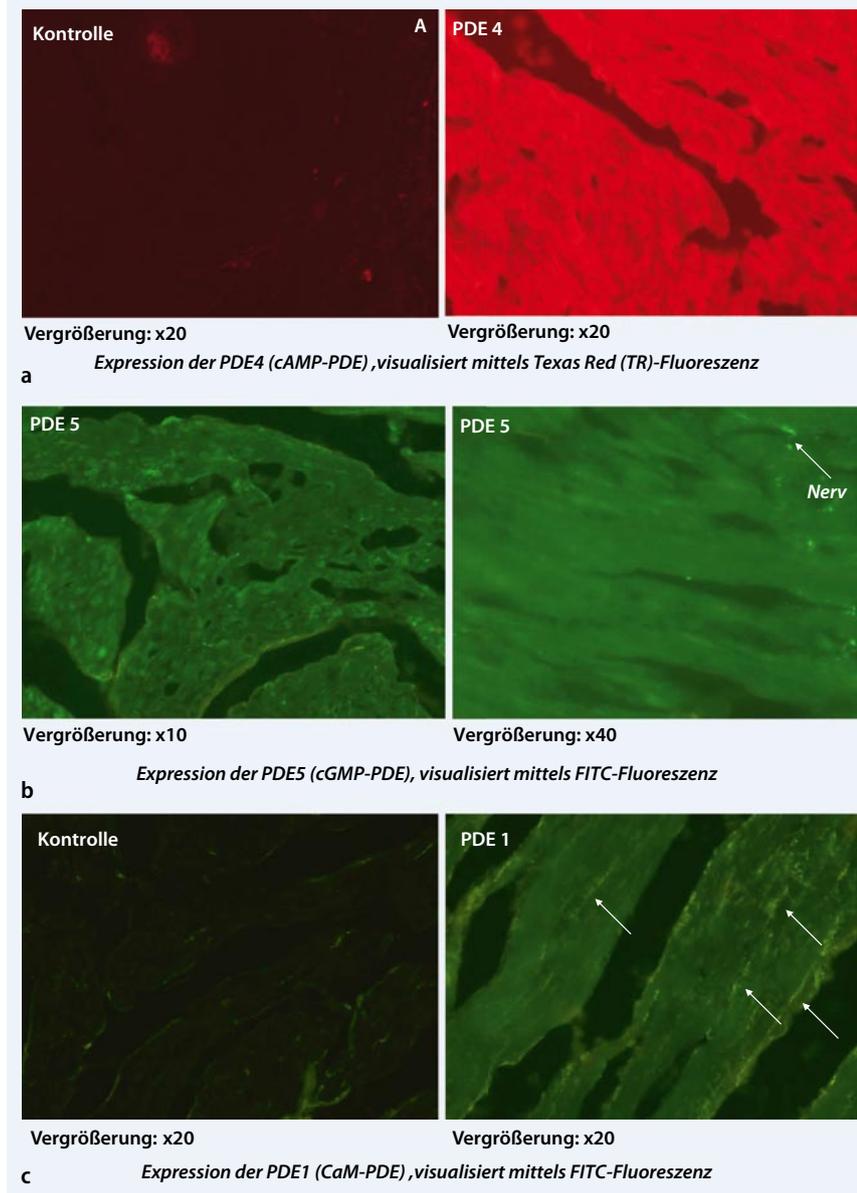


Abb. 1 ▲ Laserfluoreszenzmikroskopie: Expression der PDE-Isoenzyme PDE4 (cAMP-PDE, **a** linke Bildhälfte: Kontrolle), PDE5 (cGMP-PDE **b** und PDE1 (cAMP/cGMP-PDE, Ca^{2+} /Calmodulin-abhängig, **c** rechte Bildhälfte: Kontrolle) in Kryostat-Dünnschnitten der glatten Muskulatur des humanen Detrusors. Pfeile markieren einzelne, ungefärbte varikose Nervenfasern, welche in die Schnittebenen projizieren (*CaM* Ca^{2+} /Calmodulin, *FITC* Fluoreszeinisothiocyanat, *TR* Texas Red)

matik und einer „low compliance bladder“ unterstützt [15].

Allerdings sind die In-vitro-Effekte der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil auf die muskarinerge Tension isolierter Streifenpräparate des humanen Detrusors bisher ebenso wenig untersucht worden wie die klinische Effektivität von PDE-5-Inhibitoren in der Therapie von BPS-bedingten Störungen der Speicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mit immunhistochemischen Methoden die Expression und Distribution von PDE-Isoenzymen im Detrusor darzustellen und in einem In-vitro-Modell die Effekte verschiedener PDE-Inhibitoren, darunter Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, auf die durch den Muskarinagonisten Carbachol induzierte tonische Kontraktion isolierter glatter Muskulatur des humanen Detrusors zu untersuchen.

Methoden

Gewebeasservierung

Makroskopisch normale Detrusormuskulatur aus dem Bereich des Blasendaches und der lateralen Wände wurde während radikalchirurgischer Eingriffe von 5 männlichen und 3 weiblichen Patienten entnommen und sofort in eine eiskalte organprotektive Lösung (CUSTODIOL, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach) verbracht. Nach der Entfernung von Urothel und Bindegewebe wurden quaderförmige Gewebestreifen (8×4×3 mm) präpariert.

Organbad-Experimente: Registrierung mechanischer Aktivität

Die Detrusorstreifen wurden unter Standardbedingungen (Ringer-Krebs-Lösung, temperiert auf 37°C, Oxygenierung mit 95% O_2 und 5% CO_2) in den Messkammern (Volumen 10 ml) eines Organbadsystems (IOA 5306, Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim) fixiert. Dem Anlegen einer Vorspannung von 1 gr. folgte eine Äquilibrierungsphase von 1 h. Anschließend wurde die kontraktile Aktivität der Streifenpräparate durch Zugabe von 1 μ M Carbachol stimuliert und nach dem Erreichen eines stabilen Kontraktionsplateaus die Testsubstanzen – Vinpocetin (PDE-1-Inhibitor), Rolipram (PDE-4-Inhibitor), Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil (PDE-5-Inhibitoren) und BAY 41-2272 (NO-unabhängiger Aktivator der zytosolischen Guanylatzyklase) – in kumulativer Dosierung (1 nM bis 10 μ M) zugegeben. Isometrische Spannungsänderungen wurden mit Kraftaufnehmern (FT 3, Grass Instruments Inc., Quincy, MA, USA) registriert und mit einem Analog-digital-Wandler (MacLab, AD Instruments, Castle Hill, Australien) aufgezeichnet.

Auswertung der In-vitro-Experimente

Zur Kalkulation der inhibitorischen Wirkungen der Testsubstanzen auf die tonische Kontraktion des Gewebes wurde die durch 1 μ M Carbachol induzierte kontraktile Kraftentwicklung der Streifenprä-

parate zunächst zu 100% gesetzt. Die Reversion der Kontraktion durch die kumulative Zugabe der Testsubstanzen ist in % Relaxation der maximalen Tension angegeben. Für jede Dosis-Wirkungs-Kurve wurden n=8–10 isolierte Streifenpräparate verwendet, die aus mindestens zwei verschiedenen Organexzidaten stammten. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung vom Mittelwert (MW \pm SD) angegeben. Die relaxierenden Effekte der Testsubstanzen wurden um die unspezifische Relaxation solcher Streifenpräparate korrigiert, die nach Zugabe von Carbachol und der Einstellung des Tensionsplateaus keiner pharmakologisch aktiven Substanz exponiert wurden. Die Prüfung der Substanzeffekte auf relevante Abweichungen von der Nullhypothese (als Vergleichsgröße diente hier die durch die niedrigste Konzentration einer Testsubstanz induzierte Relaxation) wurde mit dem Gossett-t-Test für ungepaarte Stichproben geprüft, ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant akzeptiert.

Immunhistochemie

Gewebesegmente des Detrusormuskels wurden unverzüglich in eine eisgekühlte 4%ige Formaldehydlösung (in phosphatgepufferter Kochsalzlösung, PBS, pH=7,4) verbracht, in Abhängigkeit von der Größe der Präparate zunächst für 4–8 h bei +4°C fixiert, sodann über einen Zeitraum von 24 h mindestens 3-mal mit eisgekühlter PBS, die 15% Sukrose enthielt, gewaschen, anschließend in Tissue-Tec (Miles Laboratories Inc., Elkhart, USA) eingebettet und bei –80°C eingefroren. Dünnschnitte (Mächtigkeit ca. 10 μ M) der Gewebelöcke wurden auf Objektträger aufgebracht, postfixiert und zunächst für 2 h mit PBS, der 0,2% Triton X-100 und 0,1% BSA zugesetzt waren, präinkubiert. Es folgte die Exposition über 24 h gegen die primären Antikörper (Anti-PDE1A, -PDE4A und -PDE5A) in geeigneter Verdünnung (1:250). Sodann, nach dem Auswaschen der nichtgebundenen Primärantikörper, wurden die Dünnschnitte für 2 h entweder mit Fluoreszein-Isothiocyanat (FITC)- oder Texas Red-(TR-)konjugierten sekundären Anti-IgG-Antikörpern (FITC 1:80; TR 1:160) inkubiert. Nach dem Einbetten der Objekte in Phe-

nylendiamin erfolgte die digitale Visualisierung mit einem Laserfluoreszenzmikroskop (Olympus Corp., Osaka, Japan). In Kontrollexperimenten wurden Schnitte einem Medium, das kein primäres Antiserum enthielt, exponiert und anschließend ebenfalls mit den entsprechenden sekundären Anti-IgG-Antikörpern inkubiert.

Chemikalien und Antikörper

Carbachol und NNP wurden von der SIGMA-Aldrich Chemie GmbH (Taufkirchen), das Diterpen Forskolin von Tocris Cookson Ltd. (Avonmouth, England) und der PDE-4-Inhibitoren Rolipram von der Biomol GmbH (Hamburg) bezogen. BAY 41-2272 und die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil wurden von der Bayer-Schering AG (Geschäftsbereich Bayer Vital GmbH, Leverkusen) überlassen, Vinpocetin von Gedeon Richter Ltd., Chemische Fabrik (Budapest, Ungarn), zur Verfügung gestellt. Die Antikörper gegen die PDE1, PDE4 und PDE5 stammten von FabGennix Inc. (Frisco, TX, USA). Alle anderen Laborchemikalien waren, soweit im Text nicht anders erwähnt, von der Merck KGaA (Darmstadt).

Ergebnisse

Immunhistochemie

In der optischen Darstellung der Dünnschnitte zeigte sich Immunreaktivität gegen die PDE4 (cAMP-PDE) gleichmäßig in der glatten Muskulatur des Detrusors verteilt (■ **Abb. 1a**). Das Muster der immunhistochemischen Distribution der PDE5 (cGMP-PDE) entsprach demjenigen der PDE4, Abschnitte einzelner variköser Nervenfasern, welche in die Schnittebene projizierten, und kollagene Anteile präsentierten keine Immunreaktionen, es wurde lediglich eine unspezifische Autofluoreszenz beobachtet (■ **Abb. 1b**). Dünnschnitte des Detrusormuskels, die Antikörpern gegen die PDE1 (cAMP/cGMP-PDE, Ca²⁺/Calmodulin-stimuliert) exponiert worden waren, präsentierten ebenfalls deutliche Fluoreszenzsignale. Einzelne Nervenfasern, die sich in räumlicher Beziehung zu den PDE-1-immunreaktiven Bereichen darstellten, erschienen

ungefärbt, es wurde keine Immunreaktivität registriert (■ **Abb. 1c**).

In-vitro-Organbad-Experimente

Etwa 30% der in den funktionellen Organbadstudien verwendeten Streifenpräparate der Detrusormuskulatur zeigten nach dem Anlegen der Vorspannung von 10 mN spontane mechanische Aktivität, deren Intensität während der Äquilibrationsphase jedoch abnahm. Eine eventuelle Sensibilität dieser spontanen phasischen Aktivität gegen Tetrodotoxin (TTX) wurde nicht geprüft. BAY 41-2272 (NO-unabhängiger Aktivator der zytosolischen Guanylatzyklase), der PDE-1-Inhibitor Vinpocetin und PDE-4-Inhibitor Rolipram hatten nur geringe relaxierende Effekte ($\leq 10\%$) auf die durch Carbachol induzierte tonische Kontraktion.

Die kumulative Gabe der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führte im Konzentrationsintervall von 1 nM bis 0,1 μ M zunächst zu einer geringen, nicht signifikanten Zunahme der kontraktile Kraftentwicklung der Streifenpräparate, erst bei einer Endkonzentration von 10 μ M wurde eine Reversion der tonischen Kontraktion registriert. Während diese Reversion lediglich im Fall des Vardenafil signifikant unterschiedlich vom Effekt der niedrigsten im Test verwendeten Substanzkonzentration war, resultierte die Zugabe von Sildenafil und Tadalafil nur in einer marginalen Relaxation der Tension ($<20\%$). Die Ergebnisse der Organbad-Experimente sind in der ■ **Abb. 2** zusammengefasst.

Diskussion

Unwillkürliche Kontraktionen des Detrusors infolge einer fortschreitenden kompensatorischen Hypertrophie der glatten Muskulatur der Harnblasenwand und der damit verbundene unkontrollierte Abgang von Urin ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit BPS/BPE/BOO [16, 17]. Die Erhöhung des infravesikalen Auslasswiderstands kann zur Bildung von Restharn und zu einer Stauung und Dilatation der oberen Harnwege führen sowie die Entstehung von rezidivierenden Infektionen und die Steinbildung begünstigen. Bei unbehandelten Patienten kann

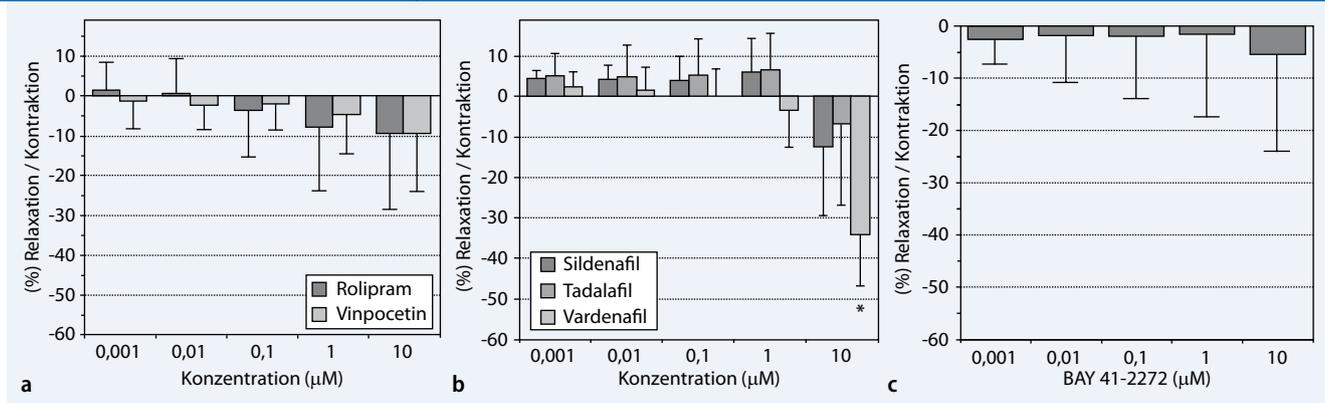


Abb. 2 ▲ Effekte der kumulativen Gabe der PDE-Inhibitoren Vinpocetin (PDE-1-Inhibitor), Rolipram (PDE-4-Inhibitor) (a) Sildenafil (VIAGRA®), Tadalafil (CIALIS®) und Vardenafil (LEVITRA®, PDE-5-Inhibitoren) (b) sowie des NO-unabhängigen Guanylatzyklaseaktivators BAY 41-2272 (c) auf isolierte Streifenpräparate der humanen Detrusormuskulatur [*Asterike markieren solche Substanzeffekte, die signifikant unterschiedlich von denen der niedrigsten Substanzkonzentration sind, negative Achsenskalierung (-) = Reversion der tonischen Kontraktion, positive Achsenskalierung (+) = Zunahme der kontraktile Kraftentwicklung]

es im Endstadium zu einer vollständigen Dekompensation des Detrusors und einer Niereninsuffizienz kommen.

Die Dranginkontinenz bei Detrusorüberfunktion ist neben der Überlaufinkontinenz die häufigste Form der Harninkontinenz bei BPS-Patienten. Die Ziel der Therapie der Dranginkontinenz ist die Unterdrückung unwillkürlicher Detrusor- Kontraktionen und die Erhöhung der Harnblasenkapazität [18, 19]. Die Optionen der Pharmakotherapie des BPS werden gegenwärtig im Hinblick auf ihre Effektivität kritisch analysiert, die klinische und pharmakologische Forschung ist von der Entwicklung neuer Behandlungsstrategien geprägt.

Einige randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien zeigten unter der Therapie mit PDE-5-Inhibitoren eine Verbesserung der irritativen Symptomatik, des „International Prostatic Symptom Score“ (IPSS) und eine Zunahme des mittleren Harnflusses (Q_{max}) in Patienten mit BPS-Symptomatik [8, 9, 10, 11]. Unklar ist bisher jedoch, ob diese Wirksubstanzen ausschließlich auf die glatte Muskulatur in der Transitionalzone der Prostata wirken oder auch Effekte auf den Detrusor haben. Die hydrolytische Aktivität der PDE5 in zytostolischen Überständen von Gewebehomogenaten der humanen Detrusormuskulatur ist ebenso beschrieben worden wie die Expression von mRNS-Transkripten, welche für die PDE5 kodieren, auch die Effekte verschiedener selektiver PDE-Inhibitoren,

darunter die PDE-5-Inhibitoren Zaprinast und Dipyridamol, auf die kontraktile Kraftentwicklung isolierter Streifenpräparate der glatten Muskulatur des Detrusors und den Umsatz der zyklischen Nucleotide cAMP und cGMP wurden bereits untersucht [14]. Bisher hatte jedoch keine Studie die In-vitro-Effekte der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil auf dieses Gewebe und die Expression von PDE-5-Protein im Detrusor zum Gegenstand.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Gabe der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil in vitro nicht zu einer signifikanten Reversion der muskarinergen Tension der isolierten Streifenpräparate führte, die relaxierende Wirkung von Vardenafil war in supraphysiologischer Dosierung, obwohl signifikant unterschiedlich von den Effekten der niedrigsten im Test verwendeten Substanzkonzentration, ebenfalls nur schwach ausgeprägt. Die Ursache dafür kann eine subzelluläre Kompartimentierung dieses Isoenzym sein, sodass es von den Inhibitorsubstanzen nicht oder nur eingeschränkt erreicht werden kann [20]. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass das Protokoll der Organbad-Experimente nur den efferenten Schenkel der Detrusorreflexe berücksichtigt hat. Effekte cGMP-spezifischer PDE-Inhibitoren auf afferente Mechanismen, die durchaus unter der Kontrolle von NO und cGMP stehen können, können daher nicht ausgeschlossen werden [21].

Dennoch ist auch eine relativ geringe funktionelle Bedeutung der NO/cGMP-Signaltransduktion und der PDE5 im Rahmen der Kontrolle der Relaxation der glatten Muskulatur des Detrusors in Betracht zu ziehen. Dafür spricht die Tatsache, dass der sGC-Aktivator BAY 41-2272 auf die Streifenpräparate der Detrusormuskulatur wesentlich weniger effektiv wirkte als auf den durch Phenylephrin induzierten Tonus glatter Muskulatur des humanen Corpus cavernosum penis [22]. Dennoch weist die homogene Expression der cGMP-spezifischen PDE5 in der glatten Muskulatur auf eine Beteiligung des Isoenzym an der Kontrolle der Relaxation der Myozyten des Detrusors hin. Darauf lassen auch die Ergebnisse einer klinischen Pilotstudie schließen, die urodynamische Effekte von Vardenafil auf die Detrusorfunktion eines Kollektivs spinalisierter Patienten demonstrierte [23]. Der Nachweis von Immunreaktivität gegen die PDE1, die sowohl cGMP als auch cAMP hydrolysiert, und die cAMP-spezifische PDE4 kann als ein Indiz dafür gedeutet werden, dass der physiologische Mechanismus der Relaxation des Detrusors nicht ausschließlich von der NO/cGMP-Kaskade vermittelt wird, sondern möglicherweise auch die cAMP-abhängige Signaltransduktion involviert.

Schlussfolgerung

Die Studie zeigt zum ersten Mal die Expression und Distribution der cAMP- und

cGMP-degradierenden PDE-Isoenzyme 1, 4 und 5 im humanen Detrusor. Die Intensität der funktionellen Effekte der PDE-Inhibitoren Vinpocetin, Rolipram, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil lässt jedoch nicht zwangsläufig auf eine Bedeutung der PDE-Isoenzyme 1, 4 oder 5 in der Kontrolle der Relaxation der Detrusormuskulatur schließen.

Fazit für die Praxis

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse gestatten keine definitive Beurteilung der Bedeutung von Phosphodiesteraseenzymen im Mechanismus der Kontrolle der Detrusorfunktion. Die Durchführung weiterer randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien ist notwendig, um den klinischen Nutzen der Verwendung von selektiven PDE-Inhibitoren, u. a. solchen der PDE5 (Sildenafil, Tadalafil, Udenafil, Vardenafil), in der Therapie von (BPS-bedingten) Störungen der Speicherfunktion der Harnblase bewerten zu können.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. biol. hum. S. Ückert

Klinik für Urologie und Uro-Onkologie,
Zentrum Chirurgie,
Medizinische Hochschule Hochschule (MHH),
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
sue_de_99@yahoo.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Diese Studie wurde mit einem Forschungsstipendium der Bayer Healthcare AG, Geschäftsbereich Bayer Vital GmbH (Leverkusen, Wuppertal), unterstützt. Die Autoren Drs. Peter Sandner und Ernst Ulbrich sind Mitarbeiter der Fa. Bayer Healthcare AG (Bayer Vital GmbH), Leverkusen/Wuppertal. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

Literatur

- Oelke M und der Arbeitskreis BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) (2003) Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik des benignen Prostata-syndroms. *Urologe A* 42: 584–590
- Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL et al (1995) Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology* 45: 435–439
- Bloch W, Klotz T, Loch C et al (1997) Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 33: 1–8
- Hedlund P, Ekstrom P, Larsson B et al (1997) Heme oxygenase and NO synthase in the human prostate - relation to adrenergic, cholinergic and peptide-containing nerves. *J Auton Nerv Syst* 63: 115–126
- Kedia G, Ückert S, Scheller F et al (2006) In vitro functional responses of isolated normal human prostatic tissue to compounds interacting with the cyclic guanosine monophosphate pathway. *Urology* 67: 1292–1297
- Ückert S, Oelke M, Stief CG et al (2006) Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 49: 740–745
- Takeda M, Tang R, Shapiro E et al (1995) Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 45: 440–446
- McVary KT, Monnig W, Camps JL et al (2007) Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 177: 1071–1077
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al (2007) Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 177: 1401–1407
- Stief CG, Porst H, Neuser D et al (2008) A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 53: 1236–1244
- Gülcer C, Tüzel E, Dogantekin E, Kiziltepe G (2008) Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 80: 181–185
- Truss MC, Ückert S, Stief CG et al (1996) Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle: I. Identification and characterization. *Urol Res* 24: 123–128
- Filippi S, Morelli A, Sandner P et al (2007) Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 148: 1019–1029
- Truss MC, Ückert S, Stief CG et al (1996) Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle: II. Effect of various PDE-inhibitors on smooth muscle tone and cyclic nucleotide levels in vitro. *Urol Res* 24: 129–134
- Truss MC, Stief CG, Ückert S et al (2000) Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase (PDE)1 isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J Urol* 18: 439–443
- Abrams PH, Griffiths DJ (1979) The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *BJU Int* 51: 129–134
- Oelke M, Höfner K, Wiese B et al (2002) Increase in detrusor wall thickness indicates bladder outlet obstruction. *World J Urol* 19: 443–452
- Andersson KE, Appell R, Cardozo LD et al (1999) The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 84: 923–947
- Abrams PH, Khoury S, Wein A (1999) 1st International Consultation on Incontinence. Health Publications Ltd., Plymouth, UK
- Hayes JS, Brunton LL (1982) Functional compartments of cyclic nucleotide action. *J Cyclic Nucleotide Res* 8: 1–16
- Gillespie JL, Markering-van Ittersum M, de Vente J (2005) Expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and nitric oxide-induced changes in cGMP in the urothelial layer of the guinea pig bladder. *Cell Tissue Res* 321: 341–351
- Bischoff E, Schramm M, Straub A et al (2003) BAY 41-2272: a stimulator of soluble guanylyl cyclase induces nitric oxide dependent penile erection. *Urology* 61: 464–467
- Gacci M, del Popolo G, Macchiarella A et al (2007) Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 178: 2040–2043