

Der Botenstoff hinter Viagra: „Just say NO“

Stickstoffmonoxid ist an der Regulation des Blutdrucks, an Lern- und Gedächtnisvorgängen, an der Immunabwehr und an der Peniserektion beteiligt. Eine Biochemiker-Tagung in Graz widmet sich diesem einfachen, aber biologisch vielseitigen Molekül.

VON THOMAS KRAMAR

Vor chemischen Formeln, heißt es, schreckt der Leser genauso zurück wie vor mathematischen. Nun liegt eine Ausnahme in den Buchgeschäften: Der Chemiker und Autor Carl Djerassi, der gerne als „Vater der Pille“ apostrophiert wird, selbst aber den Titel „Mutter der Pille“ vorzieht, nennt seinen neuen Roman schlicht „NO“. Und das hat nichts mit dem von James Bond gejagten Dr. No zu tun und steht auch nicht für „nein“, sondern für Stickstoffmonoxid.

Ein anorganisches Molekül, wie es anorganischer nicht sein kann, sollte man denken: ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom, immerhin mit einem ungepaarten Elektron, also ein freies Radikal und entsprechend bindungsfreudig. Ansonsten ein farbloses Gas, das die Umwelt verschmutzt und industriell als Zwischenprodukt für die Herstellung von Salpetersäure (HNO₃, noch kein Romantitel) vorkommt.

Doch diese Verbindung wurde von der Zeitschrift *Science* 1992 zum „Molekül des Jahres“ gewählt – unter dem Titel „Just say NO“. Und Djerassis Romanfigur, die Wissenschaftlerin Renu Krishan, nennt sie den „heiligen Gral der Erektion“. (Über den Stil des Romans soll hier nicht geurteilt werden.) Was soll dieses Molekül mit biochemischen, körperlichen Vorgängen zu tun haben, gar mit jenem Akt, bei dem, wie's bei Heine heißt, der Mensch seinesgleichen schafft?

Nun, schon vor mehr als einem Jahrzehnt sprachen Biochemiker von einem in Zellen der inneren Wand von Blutgefäßen (Endothel-Zellen) gebildeten „endothelium-derived relaxing factor“, kurz EDRF – doch keiner wußte, was sich hinter diesem langen Namen verbirgt. Erst 1987 konnte eine britische Arbeitsgruppe zeigen, daß es

sich um NO handelt. „Man wußte wohl, daß NO in Abgasen vorkommt, aber daß es von Säugtieren erzeugt wird und gleich mehrere wesentliche Rollen in der Biochemie spielt, war höchst überraschend“, meint Bernd Mayer vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Graz, der seit Jahren über NO arbeitet.

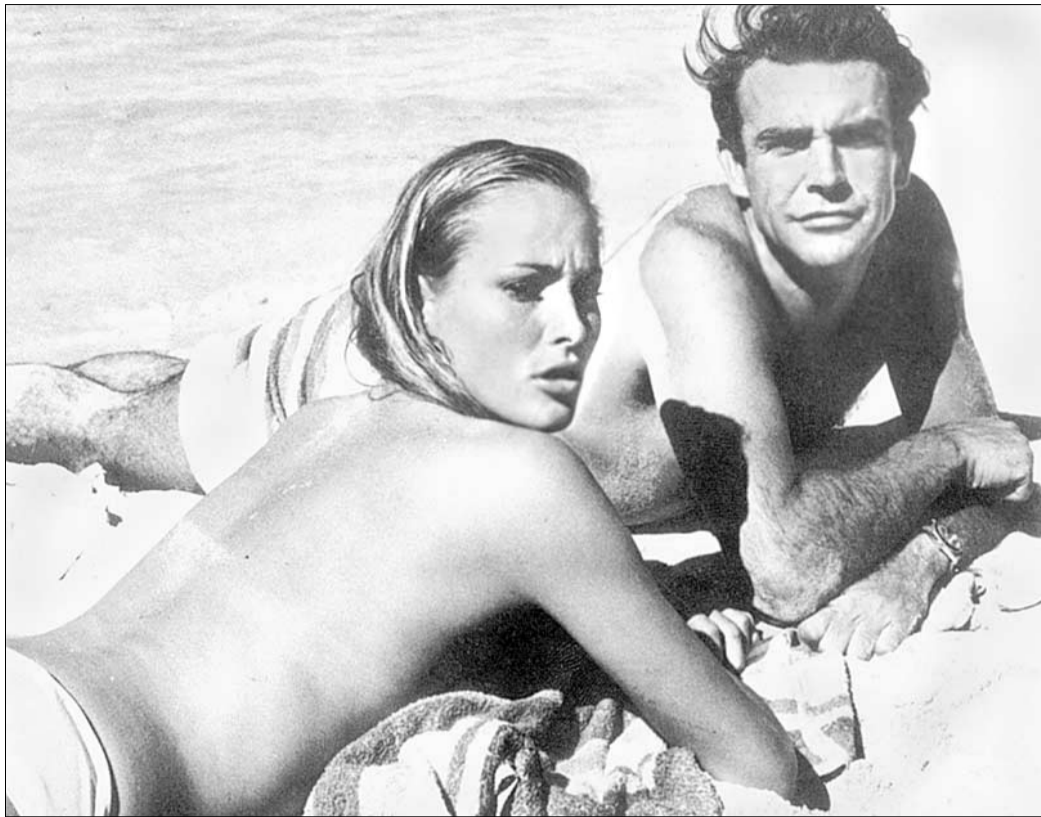
Wesentlich beteiligt war und ist Mayer an der Erforschung der Synthese des NO im Körper. Prinzipiell entsteht es aus der Aminosäure Arginin, die in zwei Stufen oxidiert wird. Katalysiert wird diese Synthese durch Enzyme namens NO-Synthasen. Von diesen gibt es drei Grundformen, von den dazugehörigen Genen weiß man zumindest schon, wo auf den Chromosomen sie liegen.

Welche Synthese bei der NO-Produktion aktiv ist, hängt eng damit zusammen, wo dieses zum Einsatz kommt: im Endothel der Blutgefäße, in Nervenzellen oder im Immunsystem. Dabei sind die ersten beiden Synthesen immer in den Zellen vorhanden, ihr Einsatz wird aber durch Calcium-Ionen gesteuert. Nur die Produktion der Synthese im Immunsystem muß erst, ausgelöst durch feindliche Einflüsse, induziert werden, diese unterliegt dann aber keiner Calcium-Steuerung und produziert so NO in deutlich höherer Konzentration.

Giftig in der Immunabwehr

Denn im Immunsystem entfaltet sich die giftige Wirkung des freien Radikals NO: Es wirkt cytotoxisch und cytoatisch auf Bakterien, Viren und Krebszellen. Unter besonders argen Bedingungen allerdings wird dann auch in anderen Zellen zuviel NO produziert, was etwa den Blutdruckabfall beim septischen Schock zu bedingen scheint. Vielleicht ist sogar an der Degeneration von Nervenbahnen (etwa bei Parkinson oder Alzheimer) zum Teil eine NO-Überdosis schuld.

In seinen anderen beiden Haupt Einsatzfeldern fungiert NO dagegen als Botenstoff – als unorthodoxer allerdings. Denn im Unterschied zu den klassischen interzellulären Botenstoffen wie Adrenalin oder Glutamat, die von einem Rezeptor in der Zellmembran gebunden werden, kann NO als Gas frei durch Membranen dif-



Keine Viagra-Werbung, sondern eine Szene aus „James Bond jagt Dr. No“ – mit Sean Connery und Ursula Andress als Honey Rider. Photo: Hipp

fundieren. Das heißt auch, daß seine biologische Effizienz einfach von seiner chemischen Reaktionsfähigkeit bestimmt wird – und damit von den chemischen Gleichgewichten, die sich bei allen möglichen seiner Reaktionen einstellen.

Entspannend in Gefäßen

Die erwünschte Reaktion von NO in den Blutgefäßen, in seiner Funktion als oben erwähnter „endothelium-derived relaxing factor“: Es aktiviert das Enzym Guanylat-Cyclase in der Gefäßmuskulatur. Dieses Enzym wiederum bildet aus dem energiereichen Guanosin-triphosphat (GTP) das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP), einen intrazellulären Botenstoff, der die Relaxation auslöst: Die Blutgefäße erweitern sich, der Blutdruck sinkt.

Entdeckt wurde diese „vasodilatatorische Wirkung“ bereits 1867: Damals wurde zum ersten Mal die erfolgreiche Verwendung von Amylnitrit gegen Angina pectoris beschrieben. Dies beruht darauf, daß im Körper aus organischen Nitraten NO freigesetzt wird. Heute verwenden Herzpatienten statt dessen Nitroglycerin.

Ähnlich effektiv waren die Versuche, Erektionen durch Injektion von Natriumnitrosylprussiat direkt in den Penis-Schwelkörper zu erzeugen: Auch daraus bildete sich an Ort und Stelle NO. Das berühmte

Neurotransmitter (wie Glutamat) reguliert. Dabei kann es zu einer Art Rückkoppelung kommen: NO stimuliert die Freisetzung von Glutamat, also jenes Neurotransmitters, der die NO-Bildung eben ausgelöst hat. So könnte NO eine langfristige Verstärkung aktiver Synapsen bewirken – und damit die Speicherung von Eindrücken im Langzeitgedächtnis.

Im peripheren Nervensystem hilft NO bei der Regulation der Funktion so gut wie aller glattemuskulären Organe. Es wird in Nervenenden gebildet und diffundiert in den synaptischen Spalt, wo es – wieder über Stimulation der Guanylat-Cyclase – eine Relaxation des jeweiligen Organs auslöst. An allen diesen – im biochemischen Detail noch komplexeren – Mechanismen gibt es natürlich noch genug zu forschen. Ein von Bernd Mayer organisiertes Gipfeltreffen der NO-Spezialisten aus aller Welt findet von 31. Juli bis 3. August an der Karl-Franzens-Universität in Graz statt. Unter den Referenten ist Louis Ignarro von der Universität von California, der 1991 NO als Vermittler der Peniserektion entdeckte und damit auch den Viagra-Boom mit induziert hat. Immerhin wird der Umsatz dieses Medikaments allein im heurigen Jahr auf etwa 300 Millionen Dollar geschätzt. NO-Forschung kann sich auszahlen . . .

Speichernd im Gehirn

Bleibt die dritte Hauptrolle des NO: in den Neuronen. Im Gehirn scheint es an der Signalübertragung zwischen den Synapsen beteiligt zu sein, indem es die Freisetzung von

Neurotransmittern (wie Glutamat) reguliert. Dabei kann es zu einer Art Rückkoppelung kommen: NO stimuliert die Freisetzung von Glutamat, also jenes Neurotransmitters, der die NO-Bildung eben ausgelöst hat. So könnte NO eine langfristige Verstärkung aktiver Synapsen bewirken – und damit die Speicherung von Eindrücken im Langzeitgedächtnis.

Im peripheren Nervensystem hilft NO bei der Regulation der Funktion so gut wie aller glattemuskulären Organe. Es wird in Nervenenden gebildet und diffundiert in den synaptischen Spalt, wo es – wieder über Stimulation der Guanylat-Cyclase – eine Relaxation des jeweiligen Organs auslöst.

An allen diesen – im biochemischen Detail noch komplexeren – Mechanismen gibt es natürlich noch genug zu forschen. Ein von Bernd Mayer organisiertes Gipfeltreffen der NO-Spezialisten aus aller Welt findet von 31. Juli bis 3. August an der Karl-Franzens-Universität in Graz statt. Unter den Referenten ist Louis Ignarro von der Universität von California, der 1991 NO als Vermittler der Peniserektion entdeckte und damit auch den Viagra-Boom mit induziert hat. Immerhin wird der Umsatz dieses Medikaments allein im heurigen Jahr auf etwa 300 Millionen Dollar geschätzt. NO-Forschung kann sich auszahlen . . .

Auch Lachgas fördert den Treibhauseffekt

Distickstoffmonoxid trägt zur Erderwärmung bei – ob es nun aus Auto-Katalysatoren kommt oder aus Regenwürmern im Garten.

Auf der Liste der Auslöser für den Treibhauseffekt steht nun auch ein Gerät, das man sonst zu Recht für umweltfreundlich hält: der Katalysator in Autos. Denn dieser erzeugt als Nebenprodukt das als Lachgas bekannte Distickstoffmonoxid (N₂O) – und dieses trägt zur Erderwärmung durch den Treibhauseffekt bei. Und zwar auch schon in im Vergleich zu anderen Treibhausgasen wie Kohlendioxid (CO₂) kleinen Mengen: Denn seine Wärmekapazität, also die Menge an Hitze, die jedes Molekül speichern kann, ist wesentlich größer. Die US-Umweltbehörde EPA schätzt laut *New Scientist* (13. 6., S. 20), daß Lachgas in Amerika heute sieben Prozent der Gesamtmenge an Treibhausgasen ausmacht. Zwischen 1990 und 1996, in der Zeit, als die Autos mit Katalysatoren ausgestattet wurden, stiegen deren N₂O-Emissionen um 49 Prozent.

Die Konsequenz kann natürlich nicht sein, wieder auf Katalysatoren zu verzichten. Aber es muß möglich sein, diese so zu ändern, daß in dem komplexen Reaktionsgemisch aus Kohlenwasserstoffen, diversen Stickoxiden (gerne als „NO_x“ zusammengefaßt) und Kohlenmonoxid und -dioxid weniger N₂O entsteht. Holländische Forscher schlugen bereits vor sieben Jahren vor, Platin und Palladium in den Katalysatoren durch Kupfer und Cadmium zu ersetzen, dadurch würde auch der Ausstoß an Schwefelwasserstoff sinken. Allerdings ist Cadmium giftig. Eine Alternative wäre die nachträgliche Reduktion der Stickoxide mit flüssigem Ammoniak oder Harnstoff. Bereits erzeugte „DeNO_x-Katalysatoren“ funktionieren mit einer Iridium-Beschichtung, sie sind aber sehr anfällig auf Schwefel im Benzin.

Forscher in Bayreuth berichten laut *New Scientist* (30. 5., S. 27) von einer ganz anderen Lachgas-Quelle: Der gewöhnliche Regenwurm produziert eine beachtliche Menge von N₂O, vermutlich durch seine Verdauung von Nitriten und Nitraten. Nach Untersuchungen der deutschen Forscher sind Regenwürmer für zwischen 25 und 44 Prozent der N₂O-Menge verantwortlich, die in Gärten entsteht.

Kein Schwein ist gern allein: Die soziale Kompetenz der Meerschweinchen

Streß oder Aggression durch hohe Populationsdichte ist den Meerschweinchen fremd. Ihr Trick: Sie können zwischen zwei Formen von sozialer Organisation wählen.

VON BENEDIKT FÖGER

Höhere Wirbeltiere verbringen einen Großteil ihres Tages mit sozialen Interaktionen mit ihren Artgenossen. Leben die Tiere in Großgemeinschaften, kommt es dabei oft zu Konflikten und bei hohen Populationsdichten (viele Individuen pro Fläche) zu einer Art „Dichtestreß“, der die Tiere aggressiv und auch krankheitsanfällig macht. Ein Phänomen, das vor allem von Mäusen und auch von Menschen gut bekannt ist. Anders jedoch verhält sich die Sache bei den Hausmeerschweinchen (*Cavia aperea f. porcellus*): Sie sind wahre Meister der sozialen Harmonie.

Seit mehr als 20 Jahren erforscht Norbert Sachser von der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster das Sozialleben von Meerschweinchen und ist immer wieder überrascht von dessen Komplexität. Am meisten erstaunte ihn, daß ein ungebremstes Anwachsen einer Laborkolonie von einigen wenigen auf über 50 Tiere keinerlei Anstieg von aggressiven Verhal-

tensweisen oder sonstige Anzeichen auf Dichtestreß, wie etwa Rückgang der Geburtenrate, mit sich brachte. Um diese Beobachtungen zu untermauern, wurde der Anteil an Streßhormonen im Blut der Tiere gemessen und so die physiologischen Auswirkungen verschiedener sozialer Situationen abgeschätzt.

Nach langen und intensiven Forschungen fand der Verhaltensforscher schließlich die Lösung: „Meerschweinchen sind in der Lage, zwei unterschiedliche Formen der sozialen Organisation auszubilden. Mit diesem Trick schaffen sie es, auch bei sehr hohen Populationsdichten gut zurechtzukommen.“



Meerschweinchen, zurückgezogen. Photo: Seidler

Wenn sich nur wenige Tiere in einer Kolonie befinden (etwa drei Männchen und drei Weibchen), bilden diese eine lineare Rangordnung aus. Im Fall der Männchen heißt das, es gibt ein Alpha-Männchen, das den höchsten Rang einnimmt, und zwei niederrangige Männchen, bei denen jedoch auch eines das andere dominiert. Die Rangniederer weichen zurück, wenn sich das Alpha-Tier nähert, und machen diesem auch die ihrerseits hierarchisch organisierten Weibchen nicht oder nur kaum streitig. Dadurch ist das Alpha-Männchen auch Vater fast sämtlicher Nachkommen einer solchen Kleinkolonie, obwohl es

keine wirklichen sozialen Bindungen zwischen ihm und den jeweiligen Weibchen gibt.

Wenn die Individuenzahl in einer Population nun ansteigt, etwa auf zehn bis 15 Tiere, ändern die Meerschweinchen ihre soziale Organisation. Die Gruppe zerfällt in mehrere Untereinheiten, die jeweils aus einem bis vier Männchen und einigen Weibchen bestehen. Das dominante Alpha-Männchen einer solchen Untergruppe baut nun aber enge soziale Bindungen zu allen Weibchen in seiner Gruppe auf, bewacht und verteidigt diese und ist Vater von über 85 Prozent der Nachkommen, wie sich mittels DNA-Fingerprinting zeigen läßt. Doch auch die rangniederer Männchen in so einer Gruppe haben nun soziale Bindungen mit den Weibchen ihrer Untereinheit, diese Beziehungen gestalten sich jedoch fast ausschließlich platonisch.

Die Mitglieder der einzelnen Unterkolonien ziehen sich in verschiedene Teile des Geheges zurück und respektieren die „Privatsphäre“ der anderen Gruppen. Auch die jeweiligen Alpha-Tiere anerkennen die sozialen Bindungen der anderen Alphas und versuchen nicht oder nur halbherzig, diesen ihre Weibchen abspenstig zu machen. Es herrscht sozusagen sozialer Friede. „Die Tiere müssen

soziale Regeln lernen, um so ein Sozialsystem überhaupt aufbauen zu können“, erklärt Sachser.

Bei seinen Versuchen setzte er unter anderem ein Männchen von einer Laborkolonie in eine ihm völlig fremde andere Kolonie. Das Männchen wußte sofort Bescheid, wie es sich zu verhalten hatte: Es zog sich anfangs etwas zurück und war vorsichtig. Außerdem konnte es die existierende Rangordnung der Gruppe erkennen und respektierte diese auch. Die Hormonmessung zeigte, daß es auch physiologisch kaum unter Streß stand. Offensichtlich hatte es in seiner alten Gemeinschaft gelernt, wie man sich integriert und dieses Wissen geschickt und erfolgreich anwendet.

Asozial durch Isolation

Als der Biologe jedoch denselben Versuch mit einem anderen Männchen durchführte, das immer nur mit einem einzigen Weibchen zusammengelebt hatte und deshalb keine Rangordnung und kein soziales Leben kannte, stellte sich die Situation völlig anders dar. Das Meerschweinchen, das immer die Nummer eins war und keine Konkurrenten kannte, verhält sich in der neuen Gruppe genauso. Es droht sofort den anderen alteingesessenen Männchen, so-

gar dem Alpha-Tier, und stellt schon nach kurzer Zeit den fremden Weibchen nach, um mit ihnen zu kopulieren. Daß es sich dadurch in eine soziale Sackgasse begibt, kann es schließlich nicht wissen.

Nach einer kurzen Schreckminute gehen alle angestammten Männchen nach und nach auf es los, bis es sich völlig abgekämpft in eine Ecke des Geheges kauert und sich nicht mehr hervorwagt. So ein Tier steht, wie die Hormonmessung zeigt, unter hohem Streß, stellt die Nahrungsaufnahme ein und würde nach wenigen Tagen sterben, wenn man den Versuch nicht vorher abbricht.

„Man kann ganz sicher nicht das Verhalten von Meerschweinchen mit dem von Menschen vergleichen“, meint Sachser: „Dennoch gibt es deutliche Parallelen zwischen den Befunden aus unserer Forschung und dem menschlichen Bereich. So dürften soziale Erfahrungen in der Kindheitsentwicklung von entscheidender Bedeutung dafür sein, wie man sich im späteren Leben in neuen Situationen verhalten will: Hat man viele Strategien gelernt, wie man damit umgehen soll, so werden neue Situationen weniger belastend sein, wenn nicht, hat man wesentlich mehr Streß im Erwachsenenalter.“