

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Pilotstudie zur Detektion der
Dopamin-Plasmakonzentrationen im
systematischen und kavernösen Blut
gesunder Männer während
verschiedener peniler Stadien**

Becker AJ, Ückert S, Scheller F

Kuczyk MA, Stief Ch G

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (4)

(Ausgabe für Österreich), 5-8

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 5-9

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Pilotstudie zur Detektion der Dopamin-Plasmakonzentrationen im systematischen und kavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien

A. J. Becker¹, S. Ückert², F. Scheller³, M. A. Kuczyk², C. G. Stief¹

Kurzfassung: *Allgemeines:* Die Bedeutung des dopaminergen Systems für die Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion ist die Rationale für die Verwendung von Dopamin-Agonisten in der Pharmakotherapie der erektilen Dysfunktion (ED). Dennoch haben bisher nur wenige Arbeiten versucht, die Relevanz von Dopamin für den Erektionsmechanismus auf der Ebene nicht-neuronaler, peripherer Strukturen nachzuvollziehen. Ziel dieser Studie war es, in einer Gruppe gesunder junger Männer das Plasmaprofil von Dopamin im systemischen und kavernösen Blut über verschiedene Stadien der sexuellen Erregung, d. h. verschiedene Funktionszustände des Penis, zu ermitteln.

Methoden: Blutproben wurden gleichzeitig aus dem Corpus cavernosum und der Cubitalvene von 16 gesunden Männern (Durchschnittsalter: 24 Jahre) während der penilen Stadien Flakzidität (FI), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Det) entnommen. Tu und Ri wurden durch audiovisuelle und taktile Reize ausgelöst. Die Plasmaspiegel von Dopamin (pmol/l) wurden mit radioimmunometrischen Methoden (RIA) gemessen.

Ergebnisse: Im systemischen Blut wurde eine Zunahme der zirkulierenden Dopamin-Konzentration von 244 ± 229.7 pmol/l während der Flakzidität auf 353 ± 344 pmol/l in der Phase der penilen Rigidität registriert. Nach Sistieren der sexuellen Stimulation, in der Detumescenz-Phase, sank die Konzentration auf 235 ± 154 pmol/l ab. Im kavernösen Blut ergaben sich keine Änderungen der Dopamin-Konzentration, lediglich in

der Phase der Detumescenz wurde eine Erhöhung auf 435 ± 329 pmol/l gemessen.

Schlussfolgerungen: Die Freisetzung von Dopamin mit Beginn der Erektion und dem Erreichen der Rigidität ist in der systemischen Zirkulation, nicht aber im kavernösen Kompartiment nachvollziehbar. Das bestätigt die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann und lässt die Modulation des dopaminergen Systems auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen.

Schlüsselwörter: Dopamin, penile Erektion, sexuelle Erregung, gesunde Männer

Abstract: Pilot Study to Detect Dopamine Plasma Levels in the Systemic and Cavernous Blood of Healthy Males During Different Penile Conditions. *Purpose:* It has been shown that central dopaminergic pathways are involved in the control of male sexual function, especially penile erection. Consequently, the dopamine agonist apomorphine was developed for use in the treatment of erectile dysfunction. In contrast to the knowledge on the significance of dopamine in the central nervous system, only very few studies have investigated peripheral effects of the amine. The aim of the present study was to evaluate plasma levels of dopamine in the systemic and cavernous blood taken during different penile conditions from healthy male subjects.

Material and Methods: Sixteen (16) healthy adult male subjects were exposed to erotic stimuli in order to elicit penile tumescence and rigidity. Whole blood was simultaneously aspirated from the corpus cavernosum and the cubital vein during different penile conditions. Plasma levels of dopamine (pmol/l) were determined by means of a specific radioimmunoassay (RIA).

Results: In the healthy volunteers, an increase in dopamine was detected in the systemic circulation from the flaccid state of the penis (244 ± 229.7 pmol/l) to rigidity (353 ± 344 pmol/l) followed by a decrease in the detumescence phase (235 ± 154 pmol/l). Changes in dopamine levels in the cavernous plasma were less pronounced, however, a rise (to 435 ± 329 pmol/l) was registered during detumescence, when the erect penis returned to flaccidity.

Conclusion: The release of dopamine with the beginning of sexual arousal and development of penile erection can be detected in the systemic circulation but not in the cavernous blood. Our results are in favour of the hypothesis that the amine is a central mediator of penile erection. Thus, despite the termination of apomorphine, there is still a rationale for modulating by means of dopamine agonists the dopaminergic signalling in order to pharmacologically target erectile dysfunction. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (4): 5-8.**

Key words: dopamine, penile erection, sexual arousal, healthy volunteers

■ Allgemeines

Die Perzeption stimulierender taktiler, audiovisueller und olfaktorischer Reize während sexueller Aktivität führt zur zentralen Freisetzung proerektiler Transmittermoleküle, zu denen neben dem Acetylcholin auch die biogenen Amine Serotonin (5-HT) und Dopamin zählen. Dopamin-Rezeptoren der Subtypen D₁, D₂, D₃, D₄ und D₅ sind auf Neuronen in den hypothalamischen Arealen der medianen präoptischen Region („median preoptic area“ [MPOA]) und des paraventrikulären Nukleus (PVN) lokalisiert. Deren Aktivierung teilt sich über spinale Zentren, die als Reaktion auf die Stimulation durch die aus dem Hypothalamus projizierenden dopaminergen Fasern das Neuropeptid Oxytocin sezernieren, Stickoxid (NO-) produzierenden terminalen Nervenfasern im Corpus cavernosum des Erfolgsorgans Penis mit [1, 2]. Die Freisetzung des gasförmigen Neurotransmitters NO führt schließlich zu einer Relaxation der vaskulären und nicht-vaskulären glatten Muskulatur der Schwellkörper. Die NO-Abhängigkeit ergibt sich aus der Beobachtung, dass Inhibitoren des Enzyms Stickoxid-Synthase (NOS) im Tiermodell die durch Gabe von Dopamin-Agonisten oder Oxytocin-induzierten Erektionsreaktionen antagonisieren [3]. In klinischen Studien, die mehr als 4000 Patienten mit einer milden bis moderaten erektilen Dysfunktion (ED) einschlossen, führte die Gabe einer sublingual applizierbaren Formulierung des Dopamin-Agonisten Apomorphin (Apomorphin SL, Ixense®, Uprima®) in einer Dosierung von 3 mg bei 47 % der Probanden zu einer Erekti-

lären Nukleus (PVN) lokalisiert. Deren Aktivierung teilt sich über spinale Zentren, die als Reaktion auf die Stimulation durch die aus dem Hypothalamus projizierenden dopaminergen Fasern das Neuropeptid Oxytocin sezernieren, Stickoxid (NO-) produzierenden terminalen Nervenfasern im Corpus cavernosum des Erfolgsorgans Penis mit [1, 2]. Die Freisetzung des gasförmigen Neurotransmitters NO führt schließlich zu einer Relaxation der vaskulären und nicht-vaskulären glatten Muskulatur der Schwellkörper. Die NO-Abhängigkeit ergibt sich aus der Beobachtung, dass Inhibitoren des Enzyms Stickoxid-Synthase (NOS) im Tiermodell die durch Gabe von Dopamin-Agonisten oder Oxytocin-induzierten Erektionsreaktionen antagonisieren [3]. In klinischen Studien, die mehr als 4000 Patienten mit einer milden bis moderaten erektilen Dysfunktion (ED) einschlossen, führte die Gabe einer sublingual applizierbaren Formulierung des Dopamin-Agonisten Apomorphin (Apomorphin SL, Ixense®, Uprima®) in einer Dosierung von 3 mg bei 47 % der Probanden zu einer Erekti-

Eingelangt am 3. Februar 2010; angenommen nach Revision am 4. September 2012

Aus der ¹Urologischen Klinik & Poliklinik, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, der ²Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Zentrum Chirurgie, und der ³Abteilung Nuklearmedizin, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. Armin J. Becker, Urologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, D-81377 München, Marchioninistraße 15; E-Mail: armin.becker@med.uni-muenchen.de

on, in dieser Subgruppe waren 60 % der Koitus-Versuche erfolgreich [4, 5]. Im Gegensatz zu den PDE5-Inhibitoren Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®) und Tadalafil (Cialis®), deren Wirkungsort die glatte Muskulatur des penilen erektilen Gewebes ist, moduliert Apomorphin die Funktion der Neurone supraspinaler und spinaler Strukturen, welche den Erektionsmechanismus auf der Ebene des zentralen Nervensystems kontrollieren. Die häufigsten Nebenwirkungen nach der Einnahme des Medikaments sind Übelkeit (13 %) und Schwindel (7,4 %), auch von Kopfschmerzen (5,5 %), Müdigkeit (4,4 %) und Schweißausbrüchen (4,3 %) wurde berichtet. Die Tatsache, dass sich die Apomorphin-Formulierungen am Markt letztlich nicht gegen die selektiven PDE5-Inhibitoren behaupten konnten, führt man auf folgende Aspekte zurück: Die relativ hohe Affinität des Apomorphin zum Rezeptor-Subtyp D_1 resultiert in einem engen therapeutischen Bereich, der zwischen dem Eintritt der gewünschten proerektilen pharmakologischen Wirkung und der Manifestierung der relevantesten Nebenwirkungen Übelkeit und Schwindel liegt. Mit fortgesetzter, sequenzieller Einnahme von Apomorphin – empfohlen werden mindestens 4–6 Dosierungen zu 3 mg – nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass die Patienten eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion erreichen und diese aufrecht erhalten, gleichzeitig reduziert sich die Intensität der oben genannten Nebenwirkungen [5]. Gerade solche Patienten, die zu einer so genannten „Difficult-to-treat“-Population zählten, haben aber die Behandlung mit dem Dopamin-Agonisten oft aufgrund einer limitierten initialen Effektivität nicht fortgeführt.

Die Wirksamkeit von Apomorphin in der Therapie sexueller Funktionsstörungen der Frau wurde inzwischen ebenfalls untersucht. In einer kleinen Gruppe von 50 prämenopausalen Frauen mit Symptomen von Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) und Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) profitierten nur 6 der Probandinnen signifikant von der täglichen Einnahme des Dopamin-Agonisten (3 mg), während die übrigen Patientinnen nicht von einer stimulierenden Wirkung auf wesentliche Parameter ihrer Sexualfunktion (sexuelles Verlangen, Erregungsfähigkeit) berichteten. Allerdings zeigte die statistische Analyse der Daten eine – wenn auch nicht signifikante – Tendenz zugunsten des Apomorphins [6, 7].

Obwohl die klinischen Daten keine definitive Beurteilung der Effekte von Apomorphin auf die Sexualfunktion des Mannes und der Frau zulassen, ist die Bedeutung der dopaminergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem für die Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion unbestritten. Bisher haben nur wenige Arbeiten versucht, die Relevanz von Dopamin für den Erektionsmechanismus auf der Ebene nicht-neuronaler, peripherer Strukturen nachzuvollziehen. Das Ziel unserer Studie war es daher, in einer Gruppe gesunder junger Männer das Plasmaprofil von Dopamin im systemischen und kavernen Blut über verschiedene Stadien der sexuellen Erregung, d. h. verschiedene Funktionszustände des Penis, zu ermitteln.

■ Methoden

An der Studie nahmen 16 gesunde Männer mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren teil. Alle Probanden berichteten

über eine normale Erektionsfähigkeit. Nach einer Inspektion des äußeren Genitales erfolgte die Punktion der Cubitalvene mit einer 20 Gauge Vasofix-Braunüle sowie des Corpus cavernosum mit einer 19 Gauge Butterfly-Kanüle. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils synchron aus der Cubitalvene und dem Corpus cavernosum. Die ersten Blutentnahmen wurden im Stadium der Flakzidität durchgeführt. Weitere Entnahmen erfolgten nach dem Beginn der audiovisuellen und taktilen sexuellen Stimulation im Stadium der Tumescenz, definiert durch eine deutliche Größenzunahme des Penis, sowie im Stadium der Rigidität, definiert durch das Aufrichten des erigierten Penis, und im Stadium der Detumescenz, d. h. nach dem Ende der Stimulationssequenz [8]. Die Blutproben wurden nach der Entnahme zunächst auf Eis gelagert und das Plasma anschließend durch Zentrifugation von den festen Blutbestandteilen separiert. Die Plasmaspiegel von Dopamin (pmol/l) wurden mit radioimmunometrischen Methoden (RIA, IBL International GmbH, Hamburg) gemessen.

■ Ergebnisse

Blutentnahmen aus der Cubitalvene und dem kavernen Kompartiment waren in den Stadien der Flakzidität (Fl), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Det) bei $n = 16/9$ (Fl), $n = 16/13$ (Tu), $n = 16/14$ (Ri) und $n = 15/10$ (Det) Probanden möglich. Die Blutentnahmen mussten bei 2 Probanden aufgrund peniler Schmerzen nach der Applikation der Kanüle in das Corpus cavernosum oder einer Dislokation der Butterfly-Kanüle während der Versuchssequenz (infolge manueller Manipulation des Penis) abgebrochen werden. Im systemischen Blut wurde zunächst eine geringe Abnahme der zirkulierenden Dopamin-Konzentration von $244 \pm 229,7$ pmol/l während der Flakzidität auf $239,7 \pm 197$ pmol/l in der Phase der Tumescenz beobachtet, dann aber ein deutlicher Anstieg auf 353 ± 344 pmol/l in der Phase der penilen Rigidität registriert. Nach Sistieren der sexuellen Stimulation, in der Detumescenz-Phase, sank die Konzentration auf 235 ± 154 pmol/l. Im kavernen Blut ergaben sich während der audiovisuellen Stimulation keine Änderungen der Dopamin-Konzentration, lediglich in der Phase der Detumescenz wurde eine Erhöhung auf 435 ± 329 pmol/l gemessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 und Tabelle 1 zusammengefasst.

■ Diskussion

Die Erektionsfunktion des Mannes steht unter der Kontrolle supraspinaler hypothalamischer Strukturen (paraventrikulärer Nukleus [PVN], medianes präoptisches Areal [MPOA], Amygdala), deren Fasern in die Medulla spinalis projizieren. Diese Zentren empfangen visuelle erotische Reize und/oder taktile sensorische Information aus der Genitalregion und aktivieren spinale Neurone, welche die Erektionsantwort induzieren. Die Übertragung der Signale aus dem Hypothalamus in die Medulla erfolgt durch verschiedene Neurotransmitter, zu denen auch das biogene Amin Dopamin zählt. Das Wissen um die Relevanz des dopaminergen Systems für die Einleitung der Erektion hat zur Entwicklung des Dopamin-Agonisten Apomorphin zur Verwendung in der Pharmakotherapie der ED geführt. Während die zentralen Mechanismen der proerektilen Wirkung von Dopamin geklärt sind, ist nur wenig über periphere Effekte des Amins und seiner chemischen

Abbildung 1: Plasmaprofil von Dopamin über verschiedene penile Stadien (Flakzidität = Fl, Tumescenz = Tu, Rigidität = Ri, Detumescenz = Det) im (A) systemischen (CV) und (B) kavernösen Blut (CC) gesunder Männer. CC = Corpus cavernosum penis; CV = Cubitalvene; n = Anzahl der Blutentnahmen aus dem CC und der CV im jeweiligen penilen Stadium.

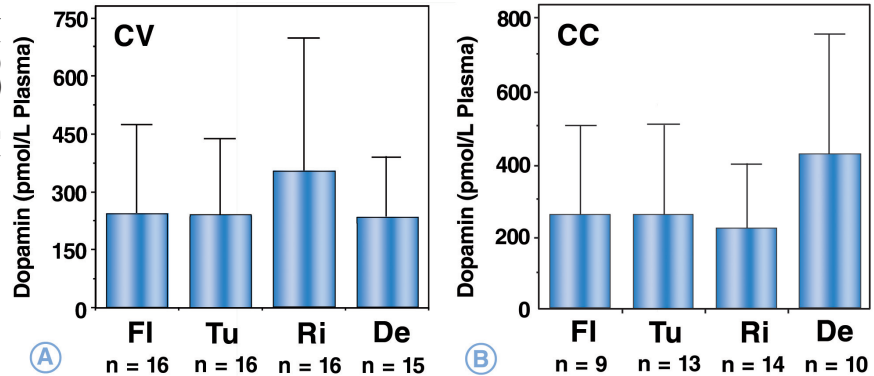


Tabelle 1: Dopamin-Plasmakonzentrationen (in pmol/l) im systemischen und kavernösen Blut gesunder männlicher Probanden während verschiedener Stadien der sexuellen Erregung, definiert durch verschiedene Funktionszustände des penilen erektilen Gewebes. CC = Corpus cavernosum penis.

Peniler Zustand	Ort der Blutentnahme	Zahl der Individuen	Dopamin (pmol/l)
Flakzidität	Cubitalvene	16	244 ± 229,7
	CC	19	266 ± 216,4
Tumescenz	Cubitalvene	16	239,7 ± 197
	CC	13	263,9 ± 250,4
Rigidität	Cubitalvene	16	353 ± 344,6
	CC	14	228,5 ± 177
Detumescenz	Cubitalvene	15	235,3 ± 154,3
	CC	10	435 ± 329,5

Agonisten auf periphere Strukturen außerhalb des ZNS bekannt.

Matsumoto et al. beschreiben eine Reversion der durch den α -Agonisten Phenylephrin (Phe) induzierten tonischen Kontraktion isolierten penilen erektilen Gewebes der Ratte nach der Gabe von Apomorphin (1 nM – 100 μ M). Diese Reaktion wurde in Gegenwart des D_2 -Rezeptorantagonisten Clozapin (1 μ M) inhibiert, während SCH 23390, ein Antagonist des Dopaminrezeptor-Subtyps D_1 , keinen Effekt hatte [9]. Auch an isolierten Präparationen des humanen Corpus cavernosum wurden die Effekte von Apomorphin auf die durch Phe induzierte Kontraktilität untersucht. Der Dopamin-Agonist inhibierte die vom adrenergen System vermittelte kontraktile Aktivität der Streifenpräparate und antagonisierte dosisabhängig die tonische Kontraktion des kavernösen Gewebes ($R_{max} = 51 \pm 16 \%$). Diese Reaktionen zeigten sich sensitiv gegen Inhibitoren der NOS. Eine Reversion der tonischen Kontraktion wurde auch nach der Zugabe des D_1 -selektiven Rezeptor-Agonisten A-68930 beobachtet, während der D_2 -Agonist Quinpirol keine Relaxation der Streifenpräparate verursachte [10]. Darüber hinaus konnte die Expression des Rezeptor-Subtyps D_1 auf den glatten Muskelzellen des Corpus cavernosum nachgewiesen werden. In Patch-clamp-Experimenten an isolierten kavernösen Myozyten führte die extrazelluläre Applikation von 10 μ M Dopamin oder Apomorphin zu einer Aktivierung Tetraethylammonium- (TEA-) sensitiver „large conductance“, Ca^{2+} -aktivierter K^+ -Kanäle (BK_{Ca}). Diese Aktivierung korrespondierte mit einer Stimulation der zellulären Produktion des Second Messenger cAMP [11].

Diese Experimente zeigen, dass (1) D_1 -Rezeptoren im penilen erektilen Gewebe exprimiert werden, (2) Dopamin und Apomorphin periphere, anti-adrenerge Effekte auf die glatte Muskulatur des Corpus cavernosum haben, die (3) wahrscheinlich über die Aktivierung von D_1 -Rezeptoren, die Freisetzung von NO aus dem kavernösen Endothel sowie die Aktivierung von BK_{Ca} -Kanälen, die in den Membranen der kavernösen Myozyten lokalisiert sind, vermittelt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Freisetzung von Dopamin mit der Einleitung der Erektion und dem Erreichen der Rigidität in der systemischen Zirkulation, nicht aber im kavernösen Kompartiment nachvollziehbar ist. Eine ähnliche Dynamik über die verschiedenen Phasen der sexuellen Erregung und die damit verbundene Änderung der Funktionsstadien des Penis konnte bereits für das Serotonin, ein weiteres biogenes Amin mit Transmitter-Eigenschaften, gezeigt werden: In einer Gruppe gesunder junger Männer ergab sich unter visueller und taktiler sexueller Stimulation ein Anstieg der Serotonin-Konzentration im kavernösen Kompartiment mit der Einleitung der Erektion [12]. Unsere Ergebnisse bestätigen grundsätzlich die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann und lassen die Modulation des dopaminergen Systems, z. B. mit neuen, selektiven Dopamin D_4 -Rezeptoragonisten wie 2-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol (ABT-724) oder dem 2-Methoxyphenyl-substituierten 2-Piperazinylmethyl-imidazopyridin (PIP3EA), auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen. Diese Substanzen sind *in vivo* potenter als Apomorphin, ohne jedoch die typischen dopaminergen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu verursachen. In *In-vivo*-Studien an männlichen Ratten führte die Applikation von ABT-724 (0,03 μ mol/kg) und PIP3EA zu peniler Rigidität. Diese Effekte, die durch Gabe des selektiven D_4 -Antagonisten L-745.870 inhibiert werden konnten, wurden lediglich nach intrazerebroventrikulärer, nicht aber intrathekalen Gabe der Substanzen beobachtet, was auf einen supraspinalen Ort der Substanzwirkungen hinweist. Im Tierversuch potenzierte die Kombination von ABT-724 mit dem PDE5-Inhibitor Sildenafil die proerektile Wirkung des Dopamin-Agonisten [13–16]. Die proerektilen Eigenschaften von ABT-724 und PIP3EA und die gute Relation von pharmakologischer Wirkung zu unerwünschten Nebenwirkungen rechtfertigen die weitere klinische Entwicklung dieser Substanzen für die Indikation ED.

■ Relevanz für die Praxis

Die Freisetzung von Dopamin mit Beginn der Erektion und dem Erreichen der Rigidität scheint die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann zu bestätigen und lässt die Modulation des dopaminergen Systems auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. McKenna KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res* 1998; 10 (Suppl 1): S25–S34.
2. Guiliano F. Apomorphine SL: evolution of a centrally acting treatment for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 1 (3 Suppl): 12–20.
3. Melis MR, Argiolas A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 1993; 32: 71–4.
4. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of Apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88 (Suppl 3): 30–5.
5. Stief CG, Padley RJ, Perdok RJ, et al. Cross-study review of the clinical efficacy of Apomorphine SL 2 and 3 mg: pooled data

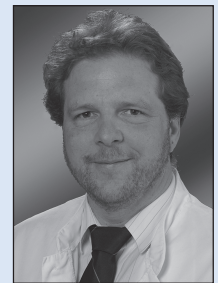
- from the three placebo-controlled, fixed-dose crossover studies. *Eur Urol* 2002; 1 (3 Suppl): 12–20.
6. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Placebo-controlled study on the efficacy and safety of daily Apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology* 2004; 63: 955–9.
 7. Bechara A, Bertolino MV, Casabe A, et al. A double-blind, randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med* 2004; 1: 209–14.
 8. Becker AJ, Ückert S, Stief CG, et al. Cavernous and systemic testosterone levels in different phases of human penile erection. *Urology* 2000; 56: 125–9.

9. Matsumoto K, Yoshida M, Andersson KE, et al. Effects in vitro and in vivo by apomorphine in the rat corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 259–67.
10. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Roviezzo F, et al. Peripheral relaxant activity of apomorphine and of a D1 selective receptor agonist on human corpus cavernosum strips. *Int J Impot Res* 2005; 17: 127–33.
11. Han DH, Chae MR, So I, et al. The effects of dopamine receptor agonists on BK Ca channels and signal transduction mechanism in corpus cavernosal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 2008; 20: 53–9.
12. Ückert S, Fuhlenriede MH, Becker AJ, et al. Is serotonin significant for the control of penile flaccidity and detumescence in the human male? *Urol Res* 2003; 31: 55–60.
13. Brioni JD, Moreland RB, Cowart M, et al. Activation of dopamine D4 receptors by ABT-724 induces penile erection in rats.

- Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6758–63.
14. Cowart M, Latshaw SP, Bhatia P, et al. Discovery of 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-ylmethyl]-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem* 2004; 47: 3853–64.
 15. Patel MV, Kolasa T, Mortell K, et al. Discovery of 3-methyl-N-(1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4'-bipyridine]-1'-ylmethyl)benzamide (ABT-670), an orally bioavailable dopamine D4 agonist for the treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem* 2006; 49: 7450–65.
 16. Enguehard-Gueiffier C, Hubner H, El Hakmaoui A, et al. 2-[(4-phenylpiperazin-1-yl)methyl]imidazo[d]jazines as selective D4 ligands. Induction of penile erection by 2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a potent and selective D4 partial agonist. *J Med Chem* 2006; 49: 3938–47.

PD Dr. med. Armin Johannes Becker

Studium und Approbation an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ab 1992 wissenschaftlicher Angestellter/Arzt, 1995 Promotion sowie 2001 Habilitation und Erhalt der Venia legendi an der Urologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover. 2001–2004 Oberarzt und lehrverantwortlicher Dozent. Seit 2004 stellvertretender Klinikdirektor der Urologischen Klinik Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2011 Umhabilitation und Erteilung der Venia Legendi an der LMU München.



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](#)