

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Zentraler Wirkansatz - wie und warum?

Winkler A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2001; 8 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 7-9

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



ZENTRALER WIRKANSATZ – WIE UND WARUM?

Summary

The recent introduction of the D1/D2 dopamine receptor agonist apomorphine SL for the treatment of erectile dysfunction provides strong evidence that the dopaminergic systems play a key role in the control of sexual function in men. Accumulation knowledge from animal experiments and clinical experience elucidated, that dopamine, acting

on D2 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, plays a major role in the central mechanisms of penile erection. Additionally a variety of different neurotransmitters and neural pathways are involved in the processing of the erectile signal. However, the exact involvement of those substances and control mechanisms in sexual motivation and control of genital arousal remains to be established.

ZUSAMMENFASSUNG

Beschränkte sich bis vor wenigen Jahren die Pharmakotherapie der erektilen Dysfunktion auf nur wenige, zumeist peripher ansetzende Substanzen, so steht mit Apomorphin nun erstmals ein zentral wirksames Medikament in dieser Indikation zur Verfügung. Mit zunehmender Kenntnis um die physiologischen Abläufe, die an einem Erektionsvorgang beteiligt sind, wurde klar, daß das zentrale Nervensystem eine fundamentale Rolle in der Entstehung einer integrierten Erektionsantwort spielt und daher als besonders vielversprechender Angriffspunkt für die Behandlung von Erektionsstörungen zu sehen ist.

EINLEITUNG

Im Prinzip stellt eine Erektion eine Reflexantwort dar, welche durch die Rekrutierung peniler Afferenzen ausgelöst wird, die wiederum nach zentraler Verar-

beitung und Integration somatische und autonome Efferenzen involvieren. Der Reflex wird dabei über die Rückenmarksebene mediiert und durch supraspinale Einflüsse moduliert. Die zentrale Verarbeitung des Erektionsimpulses umfaßt die Integration verschiedener Stimuli, wie z. B. visueller, olfaktorischer oder imaginativer Art, und benötigt dafür eine Vielzahl an Neurotransmittern und Transmittersystemen, deren genaue Funktion bis heute noch zum Teil ungeklärt sind. In der Peripherie bestimmt die lokale Balance zwischen kontraktions- bzw. relaxationsfördernden Faktoren den Kontraktionsgrad der glatten Muskelzellen in den Corpora cavernosa und entscheidet damit über den funktionellen Zustand des Penis: Detumeszenz und Erschlaffung bzw. Tumescenz und Erektion. Die Ausbildung einer Erektion setzt daher das integrierte Zusammenspiel zwischen zentralen wie auch peripheren neuronalen Strukturen voraus.

ZENTRALE NEURONALE STRUKTUREN

Die für eine Erektion verantwortlichen zentralnervösen Mechanismen involvieren sowohl supra-spinale wie auch spinale Strukturen. Aus tierexperimentellen Untersuchungen, wie auch durch Ausfallserscheinungen nach zerebralen Verletzungen, nimmt man an, daß das limbische System und der Hypothalamus als grundlegende sexuelle Steuerungszentren betrachtet werden können. Im Detail handelt es sich um das mediale Amygdala-Gebiet, das mediale präoptische Areal (MPOA), den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (PVN), das periaquäduktale Grau und das ventrale Tegmentum. Aus Studien an Ratten hat man gelernt, daß eine elektrische Stimulation der MPOA und des PVN wie auch bestimmter hippocampaler Strukturen eine Erektion auslösen können. Die MPOA hat eine essentielle Bedeutung für die Erkennung und Verarbeitung sensorischer Stimuli und verschiedener autonomer Funktionen. Neuronen im Bereich des PVN werden über dopaminerge Systeme innerviert, welche wiederum mit oxytocinergen Synapsen in Verbindung stehen. So induziert Apomorphin seine proerektogene Wirkung über die Dopamin-Oxytocin-Achse im Bereich des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus.

Auf Rückenmarksebene dürfte ein neuronales Netzwerk bestehen, das sich aus primären Afferenzen von den Genitalien, spinalen Interneuronen sowie sympathischen, parasympathischen und somatischen neuronalen Zentren

zusammensetzt. Dieses Netzwerk scheint in der Lage zu sein, Informationen aus der Peripherie integrieren zu können und z. B. reflexogene Erektionen auszulösen, dagegen aber auch über spinale Interneurone supraspinale Informationen zu verarbeiten oder zu modulieren. Aus funktioneller Sicht unterscheidet man im Rückenmark ein parasympathisches, proerektogenes und ein sympathisches, für die Detumescenz verantwortliches Kontrollzentrum. Das parasympathische, reflexogene Erektionszentrum findet sich im Sakralmark auf Höhe S2–S4, das sympathische Zentrum thorakolumbal in Höhe Th11/12–L2/3. Daneben finden sich vermehrt Hinweise aus pharmakologischen und morphologischen Untersuchungen für einen oxytocinergen lumbosakralen Innervationsweg, der möglicherweise über die Koppelung von Stickstoffmonoxid (NO) mit cGMP mediert wird.

Das Gehirn übt auf das Rückenmark sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Effekte aus. Die hauptverantwortlichen Neurotransmitter, welche zwischen dem Gehirn und Rückenmark kommunizieren, sind Serotonin, Noradrenalin und Oxytocin. Innerhalb des Hirnstamms dürfte das vornehmlich durch serotonerge Neurone innervierte Kerngebiet des Nucleus paragigantocellularis einen für die Erektion inhibierenden Effekt ausüben. Von der noradrenergen Innervation im Bereich des Hirnstamms nimmt man an, daß sie für die Kontrolle der Erektion und Ejakulation verantwortlich ist.

DOPAMIN UND SEXUALFUNKTION

Apomorphin wurde früher als Emetikum in der Behandlung von Vergiftungen eingesetzt, um dadurch die Resorption des *per os* aufgenommenen Giftes zu verhindern. Bereits 1984 wurde die erektionsinduzierende Wirkung von Apomorphin beschrieben, und 1988 wurde von Lal et al. die erektionssteigernde Wirkung von Apomorphin nach subkutaner Applikation (0,009 mg/kg) an freiwilligen Probanden gezeigt. Der erfolgreiche Einsatz des Dopaminagonisten Apomorphin (Uprima®) in der Behandlung der erektilen Dysfunktion liefert diesbezüglich eine weitere solide Evidenz für die grundlegende Beteiligung des dopaminergen Systems an der Kontrolle sexueller Funktionen. Aus der Grundlagenforschung weiß man, daß an der Regulation der Sexualfunktion eine Vielzahl an Transmittersubstanzen beteiligt sind, deren exakte Funktion jedoch erst zum Teil bekannt ist (Tab. 1).

Dopamin hat im Gehirn einerseits über nigro-striatale Projektionen maßgebliche Auswirkungen auf die Motorik und die Koordination von Bewegungen, andererseits über das mesolimbische-mesokortikale System auf das kognitive/emotionale Verhalten wie auch auf das Lernen und Gedächtnisfunktionen. Über den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sowie die MPOA ist Dopamin an der Sexualfunktion und dem Erektionsprozeß beteiligt. Die jeweiligen dopaminergen Strukturen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer

Dopamin-Rezeptorspezifität, wobei im PVN vornehmlich der Rezeptorsubtyp D₂ zu finden ist.

OXYTOCIN-INDUZIERTER EREKTION WIRD ÜBER NO VERMITTELT

Apomorphin ist ein zentraler Dopaminrezeptor-Agonist mit Wirkung auf D₃- und vor allem auf D₄-Rezeptoren. Innerhypothalamische dopaminerge Projektionen versorgen u.a. auch die mediale praeoptische Area und den PVN. Während Dopamin im Bereich der MPOA eine für das Sexualverhalten permissive Eigenschaft zugeschrieben wird, dürfte die Innervation dopaminerger Rezeptoren im Bereich des PVN das Schlüsselereignis, die *conditio sine qua non*, in der Initiierung der Erektionsantwort darstellen. Man geht davon aus, daß es unter Apomorphin über

Tabelle 1: Stoffe, die an der Neuromediation der Erektion beteiligt sind

Neuromediatoren der Erektion

- Dopamin
- Oxytocin
- Serotonin
- NO

Weiters

- ACTH und verwandte Peptide (z. B. α -MSH)
- Exzitatorische Aminosäuren (z. B. Glutamat, NMDA)
- Noradrenalin
- GABA
- Opioid-Peptide
- VIP
- Endotheline
- Acetylcholin
- Rho-A/Rho-Kinase

eine dopaminabhängige Aktivierung der NO-Synthetase (NOS) in den Zellkörpern der Neurone des PVN zu einer Aktivierung oxytocinerger extrahypothalamischer Projektionen in das Rückenmark und die spinalen neuronalen Netzwerke kommt. Nach Stimulation der zerebralen und spinalen Zentren wird die apomorphininduzierte Erektion über die parasympathischen Nervenfasern weitergeleitet und führt zu einer arteriellen Durchblutungssteigerung des Penis (Relaxation der glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa wird vor allem über die Neurotransmitter NO, VIP und Ach vermittelt). Bei Verletzungen des Parasympathikus können die durch Apomorphin induzierten Erektionen auch über die thorakolumbalen, sympathischen Nervenfasern weitergeleitet werden. Zusätzlich geht man davon aus, daß es auf Höhe des parasympathischen Sexualzentrums des Rückenmarks ebenfalls einen oxytocinvermittelten, dopaminergen Projektionsweg für die Triggerung einer Erektionsantwort gibt.

Literatur: beim Verfasser



Dr. Andreas Winkler

Geboren 1965 in Eisenstadt, Medizinstudium an der Universität Wien, Turnusausbildung am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt bzw. am AKH-Wien. Beginn der neurologischen Ausbildung an der Neurologischen Sonderkrankenanstalt Klinik Pirawarth.

Postgraduelle Ausbildung „Master of Science“ in London, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Queen Square, Wissenschaftliche Arbeiten bei Prof. Neil Quinn zum Thema Dopaminagonisten und Parkinsonerkrankung.

Derzeit am Neurologischen Krankenhaus Maria Theresien Schlössel, Wien, bei Prof. Heinrich Binder tätig.

Seit 1994 freiberuflicher medizinisch-wissenschaftlicher Journalist.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Andreas Winkler, MSc
Med & More*

*A-1010 Wien, Hofburg, Schweizertrakt 86
e-mail: medandmore@hotmail.com*

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](#)