

Der ältere Mann und seine Potenz

Hauri D

Blickpunkt der Mann 2003; 1 (4)

15-22

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

Der ältere Mann und seine Potenz

D. Hauri

Mit zunehmendem Alter verliert die Trabekelmuskulatur die Fähigkeit zu ihrer Relaxation. Sie wird zudem laufend durch kollagenes Bindegewebe ersetzt. Durch den gleichzeitigen Verlust an Trabekelendothel verringert sich auch der Anteil an NO-Synthase, so daß die Umwandlung von Guanylat-Zyklase in das zyklische Guanosin-Monophosphat verunmöglicht wird. Diese Prozesse werden akzentuiert durch die bei älteren Männern vermehrt auftretenden Erkrankungen wie Arteriosklerose, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

With increasing age the trabecular smooth muscles show a marked retardation in relaxation. Furthermore, there is continuous replacement by collagenous connective tissue. At the same time a loss of trabecular endothelium can be observed which reduces NO-synthase-activity which prevents transformation of guanylate cyclase into cyclic guanosine monophosphate (cGMP). This process is often emphasised by frequent concomitant diseases of the elderly men such as arteriosclerosis, hypertension, hypercholesterinemia and diabetes mellitus. **Blickpunkt DER MANN 2003; 1 (4): 15–22.**

„Mit freudiger Wehmut gedenke ich an jene Tage zurück, als alle meine Glieder noch biegsam waren – alle außer einem. Diese Tage sind leider vorbei. Nun sind alle meine Glieder steif – alle außer eines.“

(J. W. von Goethe)

Wann ist ein Mann alt? Objektive Daten zu diesem Thema sind sehr dürftig. Kinsey begann bekanntlich 1945 mit statistischen Erhebungen über die Sexualität [1], von seinen 4100 erfaßten Männern sind jedoch nur 18 über 70 Jahre alt. Auch die Massachusetts Male Ageing-Studie [2], zur Zeit die zuverlässigste Arbeit, enthält keinen Mann über 70. Deshalb wurde 1999 eine Studie von über 70jährigen publiziert [3]. Grundlage dazu bot ein Men's Luncheon Club in Nordkalifornien, dessen einzige Zulassungsbedingungen für Mitglieder darin besteht, erstens pensioniert zu sein und zweitens einmal im Monat ein gemeinsames Mittagessen einzunehmen. Für die Studie hatten 1.200 Männer einen Fragebogen auszufüllen, betreffend ihrer sexuellen Aktivität, deren Frequenz, über den Wunsch nach Geschlechtsverkehr, über dessen Qualität, aber auch über die Befindlichkeit der Partnerin etc. sowie über den aktuellen Gesundheitszustand. Für alle 71 Fragen wurde ein Score erstellt und dieser dann als Sexualfunktionsindex ausgedrückt. Das Entscheidende: die entsprechende Kurve (Abb. 1) zeigt einen positiven

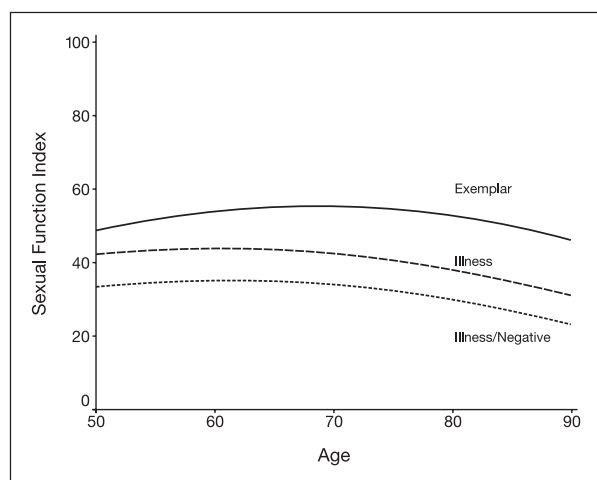


Abbildung 1: „Sexualfunktionsindex“ im Laufe der Jahre

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. D. Hauri, Klinikdirektor, Universitätsspital Zürich, Urologische Klinik; Frauenklinikstraße 10, CH-8091 Zürich, E-mail: Hauri@uro.usz.ch

Verlauf, sie steigt sogar noch etwas an, möglicherweise wegen der Annehmlichkeiten der Pensionierung. Tritt jedoch eine Krankheit dazu, zeichnet sich der Kurvenverlauf deutlich schlechter ab, katastrophal wird er bei zusätzlichen partnerschaftlichen Problemen. Als Begleiterkrankungen wurden in 34 % Herz- und Kreislaufkrankungen angegeben, seltener Diabetes mellitus.

Eine kürzlich erschienene Studie aus England [4] zeigt auf, daß nicht nur ältere Männer sexuelle Probleme haben. In einer Population von 50jährigen berichteten 34 % der Männer und 41 % der Frauen über Sexualprobleme. Insgesamt gaben 52 % der Befragten an, daß sie gerne ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen würden, aber nur eine von 10 Personen bekam diese Hilfe.

In der Massachusetts Male Ageing-Studie [2], in der 1290 zufällig ausgewählte Männer im Alter von 40–70 Jahren in der Region Boston über ihre Sexualität befragt wurden (Abb. 2) wird deutlich,

- wie häufig Potenzprobleme geschildert werden,
- daß minimale Probleme über alle Alterskategorien gleich verteilt sind und
- wie mäßige und gravierende Probleme mit dem Alter zunehmen.

Interessant dabei ist, daß, pro Altersklasse berechnet, bei Gesunden die Impotenzrate 10 % beträgt. Tritt ein behandelter Diabetes dazu, steigt sie auf 30 %, eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöht diese Rate auf 40 %, bei einer behandelten Hypertonie beträgt sie

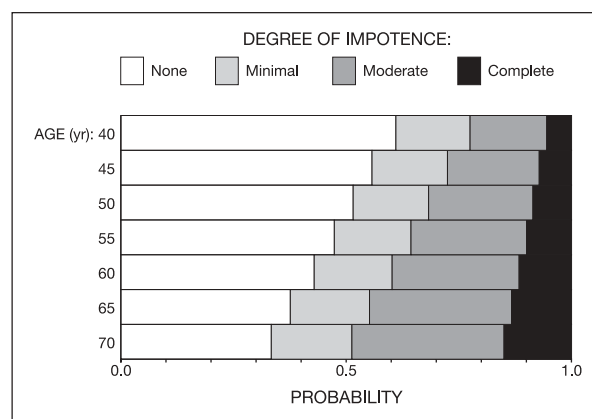


Abbildung 2: Massachusetts Male Ageing-Studie

immerhin 15%. Aufgrund dieser Studie wurde angenommen, daß in den USA ca. 20 Millionen Männer im Alter von 40–70 Jahren ernsthafte Potenzprobleme aufweisen, im Jahr 2005 werden es schätzungsweise 50 Millionen sein. Seitdem Viagra® auf dem Markt ist, wurde vom Pentagon errechnet, daß es für seine Truppen 50 Millionen US \$ pro Jahr für dieses Medikament auszugeben hat. Zudem wird der Bevölkerungsanteil der 50jährigen Männer laut UNO weltweit von heute 4% auf 10% im Jahr 2025 ansteigen [5]. Wenn man weiß, daß die Inzidenz für eine erektile Dysfunktion zweimal höher ist als für eine Koronarerkrankung [6], so kann man sich ausrechnen, mit welcher immensen Summe die Pharmaindustrie rechnet.

Zum Verständnis der Alterungsprozesse, die zu Potenzproblemen führen können, seien die **Voraussetzungen für eine normale Erektion** kurz zusammengefaßt:

1. Im Zentrum steht die Erschlaffung der glatten Trabekelmuskulatur.
2. Durch gleichzeitige Relaxation der Gefäßmuskulatur der zuführenden Arterien werden die Cavernen aufgefüllt und drosseln somit den Blutabfluß durch die in den Trabekeln verlaufenden Venen.
3. Dem Trabekelendothel kommt zunehmend größere Bedeutung zu.
4. Der zentrale Mediator ist Stickstoffmonoxyd (NO). Dieses wird im vaskulären und sinusoidalen Endothel als Nebenprodukt der katalytischen Umwandlung L-Argenin in L-Citrullin durch das Enzym NO-Synthase gebildet [7–10]. Die entsprechenden NO-Synthase-Isoformen finden sich in der Regel in den Endothelzellen und Neuronen und werden im Beisein von Kalzium, dem Kalzium-bindenden Protein Calmodulin, Nitrosamid und anderen aktiviert, währenddem Arginin-Derivate ihre katalytische Aktivität hemmen [11–20]. Die NO-Synthase-Isoformen sind dementsprechend inaktiv, bis der intrazelluläre Kalziumspiegel steigt, sich ein Kalzium-Calmodulin-Komplex bildet und die NO-Synthase aktiviert [14].
5. Die nervöse Steuerung haben wir mit der Entwicklung von Sildenafil kennengelernt (Abb. 3): Durch non-adrenerge/non-cholinerge Stimulation wird NO freigesetzt. NANC-Transmitter setzen sich nach heutigen Erkenntnissen aus Neuropeptiden (vasoaktives intestinales Peptid [VIP], Calcitonin-gene-related Peptid, Substanz P), Purinen (Adenosin, Adenosintriphosphat) und anderen Faktoren (decarboxylierten Aminosäuren, Histamine, Serotonin, Prostaglandine, Pradocin) zusammen [21].

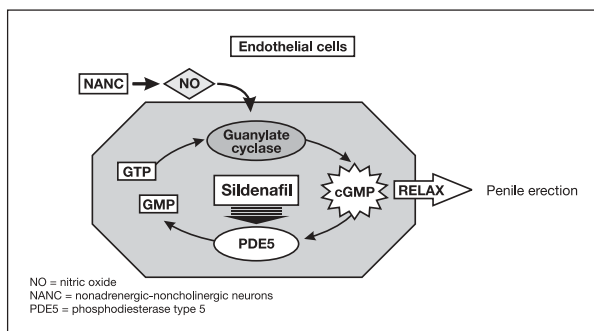


Abbildung 3: Nervöse NO-induzierte Regulation einer Erektion

6. NO exprimiert über die Guanylat-Zyklase das zyklische Guanosin-Monophosphat. Dieses ist für die Relaxation der Trabekelmuskulatur und letztendlich für eine Erektion verantwortlich, wird jedoch rasch durch die Phosphodiesterase V abgebaut.

Was passiert nun im Alter?

Schon früh erkannte man im Rattenmodell, daß mit zunehmendem Alter eine schlechtere Antwort auf Elektrostimulation zu verzeichnen ist [22] und parallel dazu die NO-Synthase-Aktivität abnimmt [22] (Abb. 4). Anhand von Biopsien aus dem Schwellkörper kann man nachweisen, daß beim alternden Mann und abnehmender Erektionsqualität mit den Jahren die Trabekelmuskulatur abgebaut und durch kollagenes Bindegewebe ersetzt wird [23]. Man nahm deshalb schon seit jeher degenerative Prozesse aufgrund hypoxischer Schäden an (Abb. 5).

Heute wissen wir, daß normalerweise ein labiles Gleichgewicht zwischen glatter Trabekelmuskulatur und kollagenem Bindegewebe existiert und zwar abhängig vom Sauerstoffpartialdruck im kavernen Gewebe (Abb. 6). Die glatten Trabekelmuskelzellen synthetisieren sowohl den transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) wie auch Prostaglandine (PGE). In der Detumescenz beträgt der O_2 -Partialdruck lediglich 25–40 mmHg, was venösen Konditionen entspricht. Er steigt

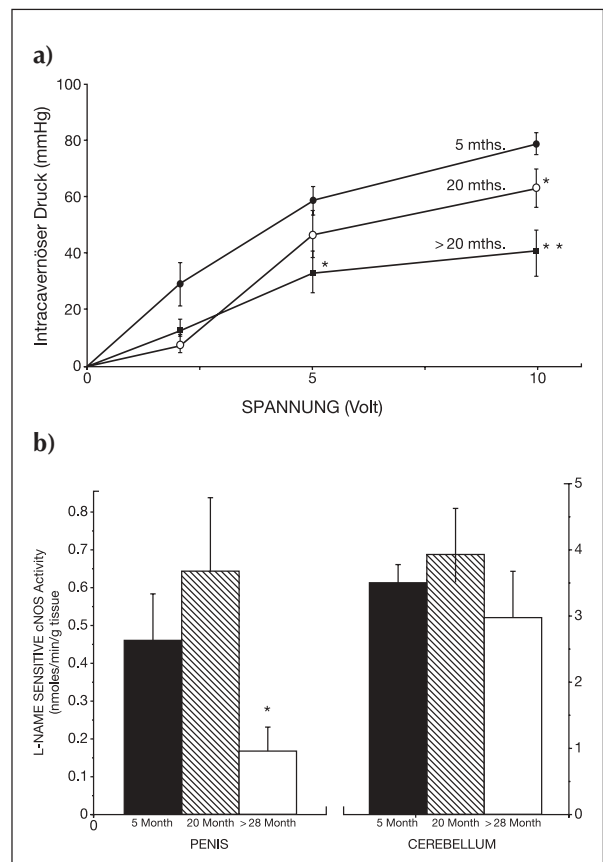


Abbildung 4: a) Elektrostimulation der Schwellkörper zeigt ein altersabhängiges Absinken des intracavernösen Drucks. b) Im Tierversuch erreicht die NO-Synthase-Aktivität pro Gramm Gewebe ihren höchsten Punkt in der optimalen Reproduktionsphase, währenddem sie mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt.

in der Tumescenz auf 90–100 mmHg. Bei tiefem O₂-Partialdruck wird nun vermehrt kollagenes Bindegewebe aus glatter Muskulatur umgewandelt und zwar unter direktem Einfluß des TGF-β1 [23–30]. In der Tumescenz verhält sich die Situation genau umgekehrt, Prostaglandine der E-Fraktion protegieren die glatte Muskulatur [31–34]. Somit ist die bekannte nächtliche Tumescenz notwendig zur Erhaltung der funktionstüchtigen glatten Muskulatur.

TGF-β ist ein Zytokin, welches die Synthese des kollagenen Bindegewebes induziert und das Wachstum glatter Muskelzellen hemmt [35]. Die TGF-β-Isoformen sind in der Narbenbildung ein Hauptbestandteil [36–38]. Sie werden in Monozyten und Leukozyten durch „chemoattraction“ herbeigeführt [39–41], induzieren eine Angiogenese [42] und kontrollieren die Produktion von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren [43–45]. In Normalsituationen wird durch die herbeigeführten TGF-β-Isoformen zur Narbenbildung eine sogenannte extrazelluläre Matrix angelegt. Wo es zu einer Überproduktion der extrazellulären Matrix kommt, kann es nun zu einem *Circulus vitiosus* kommen. Dies findet vorzugsweise in hypoxischem Gewebe statt (Abb. 7) und wurde auch im Arteriensystem nachgewiesen [46–50].

Zusammenfassend sind bei abnehmender O₂-Sättigung im kavernen Gewebe folgende, eine Erektion beeinträchtigende, Faktoren zu berücksichtigen (Abb. 8): Das zyklische Guanosin-Monophosphat wird, nicht

nur in seiner Basalkonzentration, sondern auch infolge veränderter Akkumulation, vermindert [51], die NO-Synthase-Aktivität im Zytosol der glatten Trabekelmuskelzellen sinkt [52, 53] und unter dem Einfluß des steigenden TGF-β1 wird die Trabekelmuskulatur vermehrt in kollagenes Bindegewebe umgewandelt.

Bekanntlich nimmt der Testosteronspiegel mit dem Alter langsam ab. Nun ist aber die NO-Synthase-Aktivität abhängig vom Testosteron. Dies konnte in Rattenversuchen [53] wie auch an menschlichem Schwellgewebe [54] nachgewiesen werden (Abb. 9). Ob der sinkende Testosteronspiegel die non-adrenerge/non-cholinerge Innervation beeinträchtigt, wird noch kontrovers diskutiert [55, 56].

Auf den Alterungsprozeß im Schwellgewebe (Abb. 10) haben sowohl zunehmende Hypoxie wie auch der abnehmende Testosteronspiegel Einfluß. Beide führen zum Absinken der NO-Synthase-Aktivität, welches für den Verlust von zyklischem Guanosin-Monophosphat verantwortlich ist. Zudem steigt die Expression des TGF-β1 und damit der Verlust glatter Trabekelmuskulatur. Wir wissen auch, daß das gefäßendotheliale Wachstumshormon, welches in der Hypophyse synthetisiert wird, und der dadurch stimulierte insulin-like growth factor (IGF) am physiologischen Geschehen

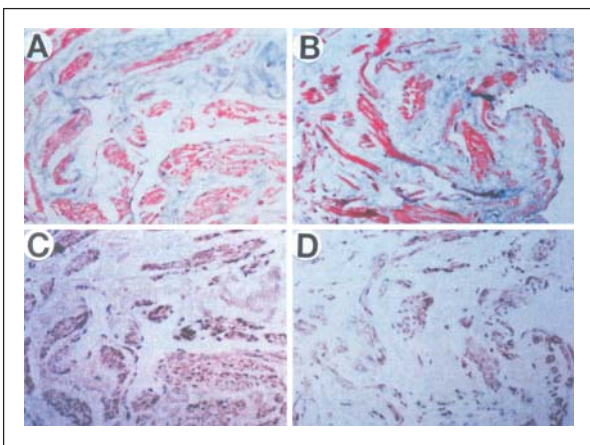


Abbildung 5: Veränderungen im Schwellgewebe mit zunehmendem Alter: A + C: normal; A + B: Zunahme des kollagenen Bindegewebes (rot gefärbt); C + D: Abnahme der glatten Trabekelmuskulatur.

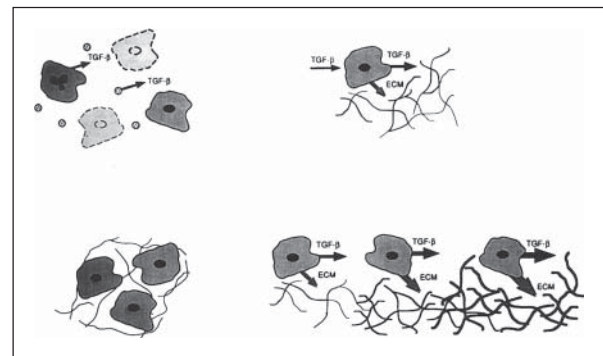


Abbildung 7: Überproduktion von extrazellulärer Matrix in hypoxischen Konditionen

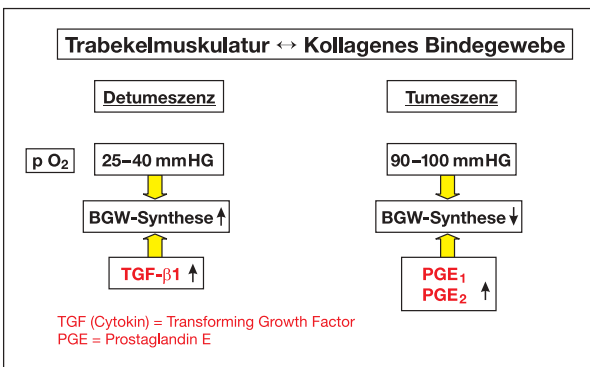


Abbildung 6: Trabekelmuskulatur und kollagenes Bindegewebe in Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdrucks im Schwellgewebe

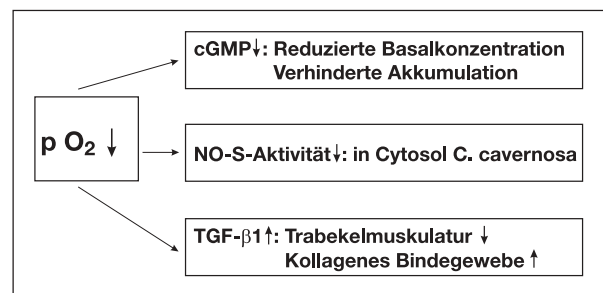


Abbildung 8: Effekt von Hypoxie im Schwellgewebe

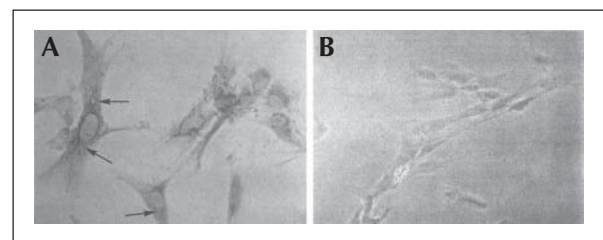


Abbildung 9: Menschliches Schwellgewebe: NO-Synthase-Abhängigkeit. A = normal; B = nach Kastration

des Schwellgewebes mitbeteiligt sind, speziell bei regenerativen Prozessen der Muskel- und Nervenzellen sowie des Endothels [57–60]. Eine Relation mit dem Alterungsprozess konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden.

Die zentrale Frage lautet demnach: Wieso gibt es Männer, die bereits in ihren 40er-Jahren sexuelle Probleme haben und andererseits 80jährige, die noch flott die Freuden des Lebens genießen können? Der Grund liegt darin, daß in diesen Lebensjahrzehnten zusätzliche altersspezifische Krankheiten auftreten können, die die Erektionsqualität entscheidend beeinflussen. Diese sind: Arteriosklerose, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

Arteriosklerose

Im Experiment an Kaninchen [61] kann nachgewiesen werden, daß mit zunehmender Arteriosklerose das Relaxationsvermögen der Trabekelmuskulatur abnimmt. Es wird angenommen, daß es mit zunehmender chronischer Ischämie wegen der Abnahme der NO-Synthase, bedingt durch Verminderung der NO-Synthase-Aktivität und erhöhter Bildung von konstringierenden Substanzen, wie Eikosanoid, Prostaglandin, F₂- α -Thromboxan A₂, im kavernen Gewebe zu einer Verschlechterung der endothelabhängigen, neurogenen Relaxation kommt. Die Kombination von verminderter Arterialisierung und vermehrtem Abbau der Trabekelmuskulatur führt nachweislich zur veno-ok-

klusiven Dysfunktion [23, 51, 62], indem die einzelnen Muskelzellen den direkten Kontakt verlieren [26, 63, 64]. Gleichzeitig wird durch die Arteriosklerose die Elastizität der Tunica albuginea eingeschränkt [65].

Hypertonie

Aus der Hypertonieforschung ist schon seit längerer Zeit das Endothelin bekannt, ein 21-Aminosäurepeptid, das in den Gefäßendothelien gebildet wird [66]. Nun lassen sich Endothelin-Rezeptoren auch im menschlichen Schwellgewebe nachweisen [64], der Subtyp I vorwiegend in den Gefäßwänden, der Subtyp II auch in der Trabekelmuskulatur. Diese zwei Subtypen sind die potentesten bekannten Konstriktoren [67] und verantwortlich, daß die Kalzium-Kanäle der Muskelzellen nicht eröffnet werden können, was für eine Relaxation notwendig wäre [68]. Unglücklicherweise wird Endothelin mit zunehmendem Alter vermehrt exprimiert [69], zudem wird durch die im Alter erhöhte Hypoxie im Schwellgewebe und der damit vermehrt exprimierten β -Fraktion des transforming factors die Endothelin-Synthese zusätzlich induziert [70]. Der Endothelin-Antagonist wird im Trabekelendothel gebildet und als releasing- oder relaxing factor benannt [64, 67, 69]. Die Relaxation einer glatten Muskelzelle bedingt eine Verlagerung der intrazellulären Ca⁺⁺-Ionen durch die Kalziumkanäle nach extrazellulär im Austausch von unter anderem K⁺-Ionen [68, 71]. Dies verhindert das Endothelin anlässlich einer Hypertonie und mit zunehmendem Alter. Der releasing factor kann dem entgegenhalten [72], indem die Kalzium-Kanäle geöffnet werden (Abb. 11).

Bei der Definition des releasing factors ist man auf die sogenannten Caveolen gestoßen [73–75], spezialisierte Membraninvaginationen auf der Oberfläche der meisten Zellen. Sie sind beim Transport von Makromolekülen durch kapilläre Endothelzellen beteiligt und enthalten verschiedene signalübertragende Moleküle, zum Beispiel auch das Caveolin, welches zusammen mit der endothelialen NO-Synthase einen Komplex bildet, der die Öffnung der Kalzium-Kanäle steuert.

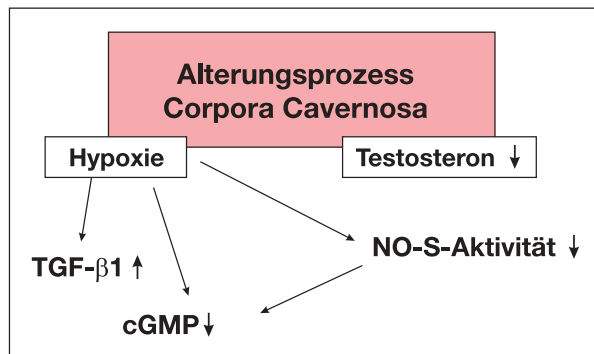


Abbildung 10: Altersabhängige Veränderungen im Schwellgewebe

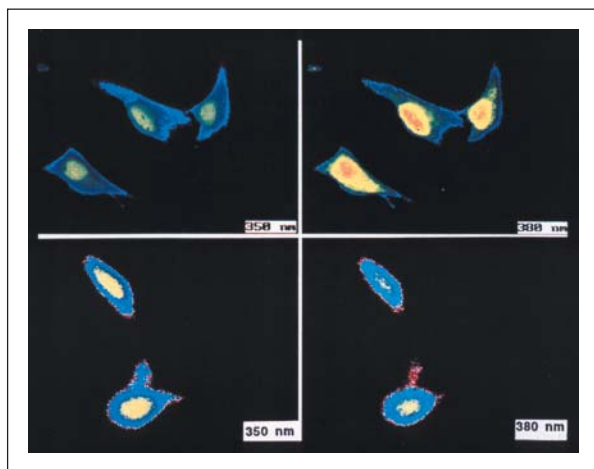


Abbildung 11: Oben: Unter Einfluß des Endothelins werden Ca⁺⁺-Ionen (gelb) in den Zellkernen der kavernen Muskeln akkumuliert. Unten: Unter dem Releasingfaktor gelangen die Ca⁺⁺-Ionen durch spezielle Kanäle nach extrazellulär.

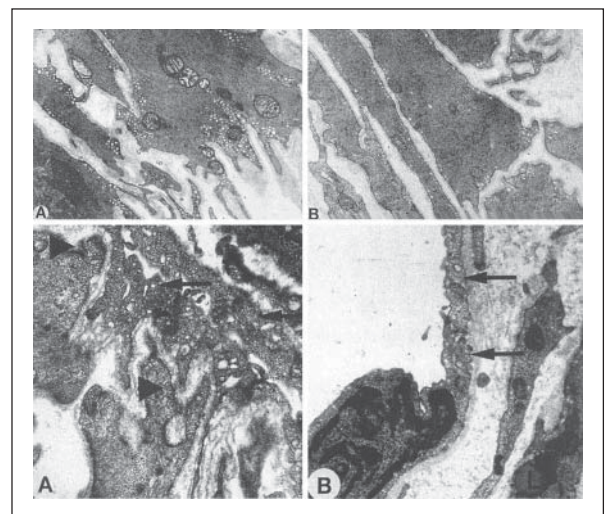


Abbildung 12: Verlust der Caveolen mit zunehmendem Alter und Hypoxie, welches zum Absinken des Caveolin/NO-Synthase-Komplexes führt und damit die Eröffnung der Kalzium-Kanäle verhindert. Oben: Caveolenverlust in der Trabekelmuskulatur. Unten: Caveolenverlust im Trabekelendothel. Links: normal. Rechts: Caveolenverlust

Dabei wird über das zyklische Guanosin-Monophosphat und das zyklische Adenosin-Monophosphat eine Proteinkinase (vorwiegend PKG-I- β) aktiviert, die durch Phosphorylierung den Anteil des intrazellulären Kalziums senkt [76]. Nun gehen diese Caveolen mit dem Verlust des Trabekelendothels zugrunde (Abb. 12) und somit ist die glatte Trabekelmuskulatur des Hypertonikers schutzlos dem konstringierenden Einfluß des Endothelins ausgesetzt. Auf welchen Wegen ein Hypertoniker zur erektilen Dysfunktion gelangt, ist in Abbildung 13 zusammengefaßt.

In der Behandlung einer Hypertonie sei darauf hingewiesen, daß bezüglich Vermeidung einer erektilen Dysfunktion ACE-Blocker (angiotensin converting enzyme blockers) wegen des geringeren Widerstandes des arteriellen Gefäßbettes den übrigen Vasodilatoren vorzuziehen sind [77, 78].

Hypercholesterinämie

Schon lange ist der Risikofaktor Hypercholesterinämie für eine erektilen Dysfunktion beim Tier [79] wie auch beim Menschen [80] bekannt. Im Versuch an Kaninchen [81] kann unter 1%iger Cholesterindiät nach 4 Wochen eine deutliche Fetteinlagerung in der Trabekelmuskulatur beobachtet werden, welche sich nach Absetzen der Diät nahezu rückläufig verhält. Die Kontrolle des Cholesterinspiegels scheint ab einem gewissen Alter sinnvoll. Die Versuchserweiterung [82], bei der zur 1%igen Cholesterinzugabe zu einer Standarddiät bei einer dritten Gruppe zusätzlich ein Thromboxan-A₂-Rezeptor-Antagonist verfüttert wird, kann bei Lipidextraktionen aus dem Schwellgewebe eine protektive Wirkung des letzteren nachweisen. Bei Personen mit einer Hypercholesterinämie wurde zudem eine erhöhte Endothelin-Konzentration im Blut gemessen [83, 84]; Grund genug, eine Hypercholesterinämie auch unter diesem Gesichtspunkt zu behandeln.

Diabetes mellitus

Ein Diabetiker hat im Vergleich zur gesunden Altersgruppe eine dreimal höhere Prävalenz, an einer erektilen Dysfunktion zu erkranken. Sie wird bei Diabetikern im Alter von 30–40 Jahren mit 15% berechnet und steigt bei 60jährigen auf 55% [85]. Erektionsprobleme bei Diabetikern sind primär vaskulärer Genese [86], assoziiert und im zeitlichen Ablauf geprägt von neurogenen Veränderungen [87]. Schon in den 1980er Jahren konnte bei diabetischen Ratten nachgewiesen werden, daß weniger Prostazyklin exprimiert wird [88]. Zudem ist bei insulinbedürftigen Diabetikern ein

signifikanter Verlust des kavernösen vasoaktiven intestinalen Polypeptids (VIP) zu verzeichnen, im Vergleich zu impotenten Männern ohne Diabetes oder Männern mit einer psychischen Ursache der erektilen Dysfunktion [89]. Bei diabetischen Ratten und Kaninchen ist ein bis zu 50% betragender Verlust von Trabekelmuskulatur und Endothel zu beobachten [90, 91]. Das äußert sich auch darin, daß ein signifikanter Abfall von NO-Synthase [92, 93] und releasing factor [94] nachgewiesen werden kann. Diese Veränderungen beeinflussen die Erektionsqualität mit fortschreitendem Alter zusätzlich [95, 96]. Dabei sind bei der Ratte die Endprodukte des Zuckerabbaus für die sich verschlechternde Relaxation des Schwellgewebes verantwortlich [97]. Beim Mann lassen sich die genannten Änderungen ebenfalls bestätigen [21, 98, 99]. Infolge der Abnahme der Trabekelmuskulatur und gestörter Innervation ist bei vielen diabetisch impotenten Männern ein zusätzliches venöses Leakage zu beobachten [100]. Neuere Studien lassen beim diabetischen Mann zusätzliche genetische Alterationen vermuten, die zur erektilen Dysfunktion führen könnten [101].

Diagnose

In vorliegender Situation ist in der Regel eine ausgedehnte Diagnostik nicht nötig. Man wird sich auf die übliche Testung von Medikamenten (oral, intrakavernös, intraurethral) verlassen, wobei gewisse Vorgaben, wie Wünsche des Patienten, spezielle Anamnese etc., berücksichtigt werden.

Therapie

Im Vordergrund stehen Medikamente; Vakuum-Erektionshilfen mangelt es sehr oft an Akzeptanz, Implantate kommen in dieser Altersgruppe selten zur Anwendung.

Prostaglandin E1 (PGE1)

PGE1 (Tab. 1) wirkt direkt auf die glatte Trabekelmuskulatur über PGE1-Rezeptoren, welche das zyklische Adenosin-Phosphat stimulieren. Dadurch wird das intrazelluläre Kalzium durch spezielle Kanäle nach extrazellulär entlassen, womit eine Muskelrelaxation ermöglicht wird. Aufgrund dieses direkten Wirkungsmechanismus ist im Gegensatz zu den Phosphodiesterase-Hemmern eine periphere Innervation nicht notwendig, da sie unabhängig von endogenen vasoaktiven Substanzen wie NO ist. Trotz einem zufriedenstellenden Ansprechen in 60–80% muß mit einer Aus-

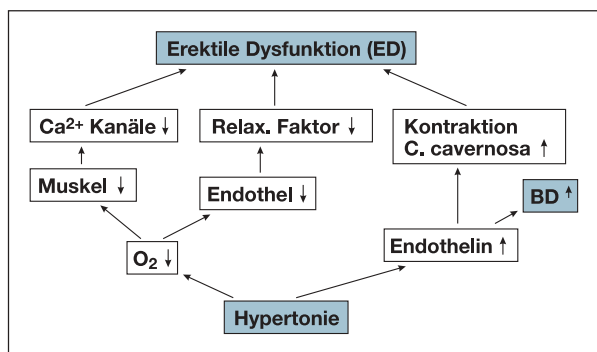


Abbildung 13: Wege, auf denen ein Hypertoniker zur erektilen Dysfunktion gelangt.

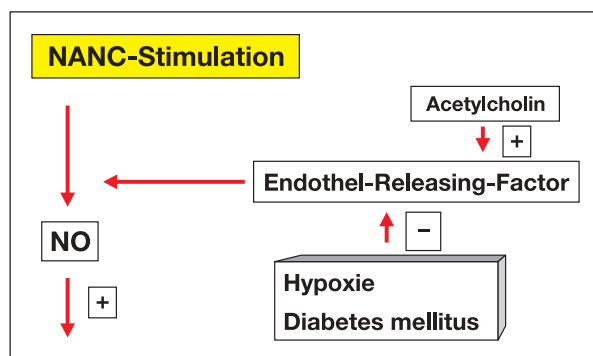


Abbildung 14: Versagen der Phosphodiesterase-Hemmer

steigerquote von 30–50% gerechnet werden [102]. Verlängerte Priapismus-ähnliche Erektionen, fibrotische Plaques an der Einstichstelle und anfängliche leichte Schmerzen sind seltene Nebenwirkungen. Die intraurethral zu applizierende Substanz (MUSE®) zeigt erfahrungsgemäß weniger Wirkung und kann zu störenden Sensationen in Urethra und Vagina führen.

Phosphodiesterase-Hemmer V (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) (Abb. 3)

Fälschlicherweise sind nicht nur in der Laienpresse, sondern auch in Fachzeitschriften Anschuldigungen laut geworden, Sildenafil sei am Herztod von Patienten schuldig. Eine allgemeine Patientenverunsicherung ist noch heute deutlich spürbar. Dem kann so nicht zugestimmt werden. Sildenafil schadet außer in Kombination mit Nitrit- und Nitratprodukten der Herzaktion nicht [103–105]. Allerdings bedeutet Geschlechtsverkehr Hochleistungssport, dem immer wieder einmal ein Herzpatient erlegen ist. Sildenafil darf also nur insofern dafür verantwortlich gemacht werden, als daß es Herzpatienten zur Erektion verhelfen kann, welche einen Geschlechtsverkehr erlaubt, der dann für weitere Folgen verantwortlich zeichnet. Problempatienten bedürfen einer entsprechenden Abklärung und Beratung. Gegenüber landläufiger Vorstellungen haben auch Phosphodiesterase-Hemmer ihr Versagerpotential (Abb. 14). Damit nach entsprechender nervaler Stimulation überhaupt NO freigesetzt werden kann, welches zur bekannten Kaskade führt, wird der Endothel-Releasing-Faktor benötigt. Dieser wird jedoch bei jeder Form einer Hypoxie (Arteriosklero-

se/Hypertonie) entscheidend beeinträchtigt, dann aber auch durch den Diabetes mellitus.

Apomorphin (Tab. 2)

Die Erfolgserwartungen wurden nicht erreicht. Bei sehr milden Formen einer erektilen Dysfunktion oder zusätzlichen psychischen Komponenten ist gelegentlich ein Erfolg zu verzeichnen.

Yohimbin (Tab. 3)

Als sogenannte „Dirty Drug“ weist Yohimbin verschiedenste, teilweise noch nicht bekannte Angriffspunkte auf. Seine pharmakokinetischen Parameter reagieren individuell ganz verschieden und Resorption sowie Metabolismus sind zur Zeit noch ungenügend belegt. Yohimbin wird eine gewisse arterielle Mehrperfusion im Genitalbereich zugestanden, so daß es bei milden Formen einer erektilen Dysfunktion versuchsweise eingesetzt werden darf, in der zusätzlichen Hoffnung auf eine Placebowirkung.

Testosteron (Tab. 4)

Eine direkte Korrelation zwischen dem Testosteronspiegel und der Erektionsfähigkeit existiert beim Menschen nicht. Es kann eine Stimulation der Libido bewirken und bei nachgewiesenem Testosteronmangel eingesetzt werden, jedoch unter regelmäßiger Kontrolle der Prostata (PSA!), da exogene Zufuhr von Testosteron zum Ausbruch eines latenten Karzinoms führen könnte.

Tabelle 1: Prostaglandin E₁ (PGE₁)

- Natürlich vorkommend: Seminalplasma
- α_2 -blockierende Wirkung: muskelrelaxierend, Vasodilatation
- Steigert Konzentration des intrazellulären c-Adenosinmonophosphats (c-AMP)
- Direkte Wirkung auf glatte Muskelzelle
- Metabolismus: über Lunge, lokal: Prostaglandin-15-Hydroxydehydrogenase

Tabelle 2: Apomorphin

- Dopamin-Rezeptor-Agonist
- Wirkt zentral: Nuclei in der supraopticalen Region des Hypothalamus
- Rasche Resorption über die Schleimhaut → sublinguale Applikation
- Fettlöslich: → rasche Absorption, → rasche Metabolisierung
- Ø Libido Steigerung
- Nebenwirkungen: Nausea, Erbrechen; Hypotension, Schläfrigkeit
- Vorwiegend bei sog. psychogener ED geprüft

Tabelle 3: Yohimbin

- Indol-Alkaloid
- α_2 -Rezeptor-Blocker
- Hauptsächlichste Angriffspunkte
 1. zentral: Noradrenalinumsatz, dopaminerge Aktivierung
 2. peripher: präsynaptisch/ α_2 -Rezeptoren
 3. direkt auf das Schwellgewebe: blockiert postsynaptisch α_2 -Rezeptoren → Vasodilatation
- „Dirty Drug“
- Indikation: milde Formen organogener/psychogener ED

Tabelle 4: Testosteron

- Stimulation über zentrale Dopaminrezeptoren: Paarungsverhalten (zentral), Erektion (peripher)
- Testosteronspiegel sinkt mit dem Alter, jedoch ohne Korrelation zum Sexualverhalten (Mensch und einige Tierarten)

Literatur:

1. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual Behaviour in the human male. W. B. Saunders, Philadelphia, 1948.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. J Urol 1994; 151: 54–61.
3. Bortz WM, Wallace DH, Wiley D. Sexual function in 1202 aging males: differentiating aspects. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999; 54: M237–41.
4. Dunn KM, Croft PR, Hackett GJ. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. Fam Pract 1998; 15: 519–24.
5. Aytac IA, Micknily JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU International 1999; 84: 50–6.
6. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. J Urol 2000; 163: 460–3.
7. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TSK, Snyder SH. Nitric oxide: a physiological mediator of penile erection. Science 1992; 257: 401.
8. Burnett AL, Calvin DC, Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, Chang TSK. Characterization of neuronal and endothelial nitric oxide synthase (NOS) isoforms in the penis and urethra of wild type mice and transgenic mice lacking neuronal NOS. J Urol 1995; 153: 509A, Abstract 1124.
9. Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ. Biosynthesis of nitric and citrulline from L-arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. Biochem Biophys Res Commun 1992; 186: 808.
10. Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S. Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. Neuroreport 1994; 5: 783.
11. Alm P, Larsson B, Ekblad E, Sundler F, Andersson KE. Immunohistochemical localization of peripheral nitric oxide synthase-containing nerves using antibodies raised against synthesized C- and N-terminal fragments of a cloned enzyme from rat brain. Acta Physiol Scand 1993; 148: 421.
12. Vizzard MA, Erdman SL, Forstermann U, de Groat WC. Differential distribution of nitric oxide synthase in neural pathways to the urogenital organs (urethra, penis, urinary bladder) of the rat. Brain Research 1994; 646: 279.

13. Sheng H, Schmidt HH, Nakane M, Mitchell JA, Pollock JS, Forstermann U, Murad F. Characterization and localization of nitric oxide synthase in non-adrenergic, non-cholinergic nerves from bovine retractor penis muscles. *Brit J Pharmacol* 1992; 106: 768.
14. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73.
15. Burnett AL, Saito SS, Maguire MP, Yamaguchi H, Chang TS, Hanley DF. Localization of nitric oxide synthase in spinal nuclei innervating pelvic ganglia. *J Urol* 1995; 153: 212.
16. Schmidt PS, Gupta S, Daley J, Saenz de Tejada I. Mechanisms of nitric oxide-induced relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995; 153: 442A, Abstract 855.
17. Gupta S, Moreland RB, Schmidt PS, Daley J, Munarriz R, Saenz de Tejada I. Nitric oxide, Na⁺-K⁺-ATPase and human corpus cavernosum smooth muscle contractility. *J Urol* 1995; 153: 442A, Abstract 856.
18. Seftel AD, Viola KA, Kasner SE, Ganz MB. Nitric oxide relaxes rabbit corpus cavernosum smooth muscle via a potassium-conductive pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 382.
19. Huang PL, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH, Fishman MC. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993; 75: 1273.
20. Hung A, Vernet D, Xie Y, Rajavashisth T, Rodriguez JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Expression of the inducible nitric oxide synthase in smooth muscle cells from rat penile corpora cavernosa. *J Androl* 1995; 16: 469.
21. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: Physiology and Pathology. *J Urol* 1997; 157: 320.
22. Garban H, Vernet D, Freedman A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Effect of ageing on nitric oxide-mediated penile erection in rats. *Am J Physiol* 1995; 268: H 467-75.
23. Nehra A., Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang Y, Morenas A, Krane RJ, Udelson D, Saenz de Tejada I, Moreland RB. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 1996; 156: 1320.
24. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impotence Research* 1998; 10: 113-20.
25. Moreland RB, et al. PGE₁ suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor- α_1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995; 153: 826-34.
26. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor- β in disease: the dark side of tissue repair. *J. Clin. Inv* 1992; 90: 1-7.
27. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1266-91.
28. Majack RA. Beta-type transforming growth factor specifies organizational behaviour in vascular smooth muscle cell cultures. *J Cell Biol* 1987; 105: 465-71.
29. Moreland RB, Watkins MT, Nehra A, Huang YH, Munarriz R, Salimpour P, Goldstein J, Traish AM. Oxygen tension modulates transforming growth factor β_1 expression and PGE production in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Mol Urol* 1998; 2: 41-7.
30. Massague J, Attisano L, Wrana JL. The TGF- β family and its composite receptors. *Trends in Cell Biol* 1994; 4: 172-8.
31. Baum BJ, et al. Effect of cyclic AMP on the intracellular degradation of newly synthesized collagen. *J Biol Chem* 1980; 255: 2843-7.
32. Fine A, et al. The differential effect of Prostaglandin E₂ on transforming growth factor- β and insulin-induced collagen formation in lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1989; 264: 16988-91.
33. Roy AC, Tan SM, Kottegoda SR, Ratnam SS. Ability of human corpus cavernosum to generate prostaglandins and thromboxanes in vitro. *IRCS MedSci* 1984; 12: 608.
34. Daley JT, et al. Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 1996; 155: 1482-7.
35. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor- β in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992; 90: 1.
36. Sporn MB, Roberts AB. TGF- β : problems and prospects. *Cell Regul* 1990; 1: 875-82.
37. Roberts AB, Sporn MB. In: Sporn MB, Roberts AB (eds). *The Handbook of Experimental Pharmacology. Peptide Growth Factors and Their Receptors*. Springer-Verlag, Heidelberg, 1989; 419-72.
38. Barnard JA, Lyons RM, Moses HL. The cell biology of transforming growth factor β . *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 79-87.
39. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, McCartney-Fancis N, Wahl LM, Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor type β induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5788-92.
40. Gold LI, Lee TC, Reibman R, Cronstien R, Weissmann G. TGF- β selectively induces neutrophil chemotaxis. *J Cell Biochem* 1990; (Suppl) 14C: 294.
41. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, Kang AH. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor β . *J Exp Med* 1987; 165: 251-6.
42. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Heine UI, Liotta LA, Falanga V, Kehrl JH, Fauci AS. Transforming growth factor type β : rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4167-71.
43. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Jakowlew S, Alvarez-Mon M, Derynck R, Sporn MB, Fauci AS. Production of transforming growth factor β by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 1986; 163: 1037-50.
44. Ristow HJ. BSC-1 growth inhibitor/type β transforming growth factor is a strong inhibitor of thymocyte proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5531-3.
45. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor- β . *Nature* 1988; 334: 260-2.
46. Hermans WRM, Rensing BJ, Strauss BH, Serruys PW. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the search for a "magic bullet". *Am Heart J* 1991; 122: 171-87.
47. MacDonald RG, Henderson MA, Hirshfeld JW, Goldberg SH, Bass T, Vetrovec G, Cowley M, Taussig A, et al. Patient-related variables and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty - a report from the M-Heart group. *Am J Cardiol* 1990; 66: 926-31.
48. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 433-9.
49. Majesky MW, Lindner V, Twardzik DR, Schwartz SM, Reidy MA. Production of transforming growth factor β_1 during repair of arterial injury. *J Clin Invest* 1991; 88: 904-10.
50. Sarzani R, Brecher P, Chobanian AV. Growth factor expression in aorta of normotensive and hypertensive rats. *J Clin Invest* 1989; 83: 1404-8.
51. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway: physiological role in the penile erection. *J Clin Invest* 1993; 437-42.
52. Rengasamy A, Johns RA. Characterization of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase from bovine cerebellum and mechanism of modulation by high and low oxygen tension. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 310-6.
53. Zvara P, Sionfi R, Schipper HM, Begin LR, Brock GB. Nitric oxide mediated erectile activity is a testosterone dependent event: a rat erection model. *Int J Impotence* 1995; 7: 209.
54. Rajasekaran M, Mondal D, Agrawal K, Chen I, Hellstrom W, Sikka S. Ex vivo expression of nitric oxide synthase isoforms (e NOS/i NOS) and calmodulin in human penile cavernosal cells. *J Urol* 1998; 160: 2210-5.
55. Yildirim MK, Yildirim S, Utkan T, Sarioglu Y, Yalman Y. Effects of castration on adrenergic, cholinergic and non-adrenergic, non-cholinergic response of isolated corpus cavernosum from rabbit. *Br J Urol* 1997; 79: 694-70.
56. Shen ZJ, Lu YL, Chen ZD, Chen F, Chen Z. Effects of androgen and ageing on gene expression of vasoactive intestinal polypeptide in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 2000; 86: 133-7.
57. Byrne RR, Henry GD, Rao DS, Huyuh TTT, Pipper AM, Annex BH, Hagen PO, Donatucci F. Vascular endothelial growth factor restores corporeal smooth muscle function in vitro. *J Urol* 2001; 165: 1310.
58. Becker AJ, Lickert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Brabant G, Jonas U. Serum levels of human growth hormone during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 59: 609.
59. Van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, Jsnier JM. Vascular endothelial growth factor, vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 95: 1030.
60. Hoad JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates

- ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H 1054.
61. Azadzoi KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, De Tejada IS. Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 160: 2216–22.
 62. Azadzoi KM, Park K, Andry C, Goldstein I, Siroky M.B. Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *J Urol* 1997; 157: 1011.
 63. Lerner S, Melman A, Christ GJ. A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *J. Urol* 1993; 149: 1246.
 64. Saenz de Tejada IS, Carson MP, de las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: localization, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991; 261: H 1078.
 65. Azadzoi KM, Pabby A, Moreland RB, Siroky M, Krane RJ, Goldstein I. Arteriosclerotic vascular disease affects the mechanical properties of the tunica albuginea. *J Impotence Res* 1996; 8: 106.
 66. Zhao W, Christ GJ. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. II Calcium mobilization in cultured human corporeal smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1571.
 67. Lau LC, Adaikan PG, Ratnam SS. Effect of endothelin-1 on the human corpus cavernosum on penile vasculature. *Asia-Pacific J Pharmacol* 1991; 6: 287–92.
 68. Holunquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 113–22.
 69. Kumazaki T, Fujii T, Kobayashi M, Mitsui Y. Ageing and growth-dependent modulation of endothelin-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *Experimental Cell Research* 1994; 211: 6–11.
 70. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Kamaoki M, Kato H, Yazaki Y. Transforming growth factor- β stimulates the expression of endothelin in RNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1435–40.
 71. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1803.
 72. Zhao W, Christ GJ. Endothelin-I as a putative modulator of erectile dysfunction. II Calcium mobilization in cultured human corporeal smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1571.
 73. Zertich MJ, Khawand NY, Vidic B. Clinical significance of ultrastructural findings in the corpora cavernosa of normal and impotent men. *J Urol* 1990; 143: 289.
 74. Feron O, Michel JB, Sase K, Michel T. Dynamic regulation of endothelial nitric oxide synthase: complementary roles of dual acylation and caveolin interactions. *Biochemistry* 1998; 37: 193.
 75. Bakircioglu ME, Sivert KD, Nunes L, Lan A, Lin CS, Lue TF. Decreased trabecular smooth muscle and caveolin-1 expression in the penile tissue of aged rats. *J Urol* 2001; 166: 734.
 76. Lin CS, Liu X, Chow S, Lue TF. Cyclic AMP and cyclic GMP activate protein kinase G in cavernosal smooth muscle cells: old age is a negative factor. *BJU Int* 2002; 89: 576.
 77. Hale TM, Okabe H, Heaton JPW, Adams MA. Antihypertensive drugs induce structural remodeling of the penile vasculature. *J Urol* 2001; 166: 739.
 78. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with Valsartan or Carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27.
 79. Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238.
 80. Krane RJ, Goldstein I, de Tejada IS. Impotence. *N Engl J Med* 1990; 321: 1648.
 81. Kim J, Klyachkin ML, Svendsen E, Davis MG, Hagen PO, Carson CC. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol* 1994; 151: 198–205.
 82. Jünemann KP, Antenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, Alken P. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991; 19: 271–5.
 83. Arendt RM, Wilbut-Lamper U, Hencke L. Increased plasma endothelin patients with hyperlipoproteinemia and stable or instable angina. *Circulation* 1990; 82: 4.
 84. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of hypercholesterolaemic rabbit. *Br J Urol* 1998; 81: 128.
 85. Smith AD. Causes and classification of impotence. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 79.
 86. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 27H.
 87. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 1075.
 88. Grewe R, Lincoln J, Blacklay PF, Pryor JP, Lumely JSP, Bernstock G. Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in diabetic penis. *Diabetes* 1983; 32: 1075.
 89. Haberman J, Valcic M, Christ G, Melman A. Vasoactive intestinal polypeptide and norepinephrine concentration in the corpora cavernosa of impotent men. *Int J Impotence Res* 1991; 3: 21.
 90. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Muddle JR, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158: 1966.
 91. Burckhardt T, Burckhardt M, Karden J, Buttyan R, Shabsigh A, de la Taille A, Ng PY, Anastasiadis AG, Shabsigh R. Reduction of endothelial and smooth muscle density in the corpora cavernosa of the streptozotocin induced diabetic rat. *J Urol* 2000; 164: 1807.
 92. Vernet D, Cai L, Garban H, Babbitt M, Murray FT, Rajter J, Gonzalez-Cadavid NF. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WOR^{dp} (Type I) and BBZ/WOR^{dp} (Type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology* 1995; 136: 5709.
 93. Podlasek CA, Zelner DJ, Bervig TR, Gonzalez CM, McKenna KE, McVary KT. Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. *J Urol* 2001; 166: 746.
 94. Bell CRW, Sullivan ME, Dashwood MR. The density and distribution of endothelin₁ and endothelin receptor subtypes in normal and diabetic rat corpus cavernosum. *Br J Urol* 1995; 76: 203.
 95. Haas CA, Seftl AD, Razmjoni K, Ganz MB, Lampel N, Ferguson K. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Urology* 1998; 51: 516.
 96. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JFB. Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. *BJU Int* 2001; 87: 194.
 97. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JFB. Advanced glycation endproducts are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation in diabetes. *BJU Int* 2001; 87: 402.
 98. Saenz de Tejada IS, Goldstein I, Azadzoi K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320: 1025.
 99. Blanco R, Saenz de Tejada IS, Goldstein I, Krane RJ, Wotiz HH, Cohen RA. Dysfunctional penile cholinergic nerves in diabetic impotent men. *J Urol* 1990; 144: 278.
 100. Colakoglu Z, Kuthnay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83: 453.
 101. Antieri MV, Melman A, Christ GJ. Identification of a down-regulated mRNA transcript in corpus cavernosum from diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 69.
 102. Hauri D. Erektile Dysfunktion (Teil 2). *Schweiz Medizinisches Forum* 2002; 36: 835.
 103. Arruda-Olsen AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of Sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002; 287: 719.
 104. Jackson G, Keltai M, Gillies H, Czorniak M, Keating Z. Viagra is well-tolerated by subjects with stable angina and erectile dysfunction during incremental treadmill exercise. *Eur Urol* 2002; 42 (Suppl. 1): 151.
 105. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in us of Sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001; 322: 651.

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](#)