

Erektile Dysfunktion

(Teil 1)

D. Hauri

Vorwort

Erektionsstörungen müssen schon seit Urzeiten die Menschen bewegt haben. Anhand von vor Tausenden vor Jahren entstandenen Höhlenmalereien (Abb. 1) erkennen wir in überdeutlichen Darstellungen von Phalli in verschiedensten Situationen, dass die Erektion schon immer als das Symbol männlicher Kraft und Gesundheit verstanden wurde. Schon seit jeher galt der erigierte Penis als Ausdruck von Fruchtbarkeit.

In prä- und frühhistorischen Zeiten wurde eine intakte Erektion als mystisches Phänomen unter der Regie einer Gottheit verstanden. Dementsprechend waren bei einem Erektionsausfall Dämonen und böse Geister am Werk. Vielfältig waren damals die Behandlungsvorschläge gegen Impotenz, wie unter anderem Beschwörungen, Zauberei, Tragen geweihter Fetische (Abb. 2), Medikamente in für heutzutage höchst ungewöhnlicher Zusammensetzung (Dreckapotheke). Obwohl mit den Jahr-

hundertern monotheistische Religionen und ihre Heiligen die bösen Geister zu ersetzen versuchten, obwohl der Zauberer durch den Priester abgelöst wurde, änderte sich nichts am – nun gepredigten – Glauben, dass eine intakte Erektion ein göttliches Geschenk bedeute, währenddem ein Erektionsausfall als Strafe für Sünden zu verstehen sei. Davon zeugen unzählige Votivgaben an Stätten besonderer religiöser Ausstrahlung. Da im mittelalterlichen Christentum die impotenten Männer bei der Kirche keine echte Hilfe finden konnten, beteten sie weiterhin zu alten heidnischen Göttern wie Priapos, Diana und anderen mehr. Dies rief wiederum die Kirche auf den Plan: Sie erklärte im frühen Mittelalter die Impotenz als Dämonen- oder Zauberkrankheit. Sie wird im berühmten «Hexenhammer», der für die Tötung Hunderter unschuldiger Frauen verantwortlich zeichnete, immer wieder erwähnt. Abt Desiderius vom Benediktinerkloster Montecassino hielt fest, dass Untersuchung und Behandlung der Impotenz ausschliesslich Sache der Kirche sei, was schliesslich im Corpus Iuris Canonici (Kirchenrecht) Eingang fand. Das dauerte so fort bis in die Neuzeit. Leider hat auch Sigmund Freud ein rationales Angehen nicht beschleunigt. Auch heute noch sind immer noch archaische Gefühle eines sozial Ausgestossenseins des impotenten Patienten in seiner Reproduktionsphase zu spüren. Er sieht sich in seiner Attraktivität gefährdet, da im Konkurrenzkampf mit anderen Männern mangels Fortpflanzung sein genetischer Code zu verschwinden droht.

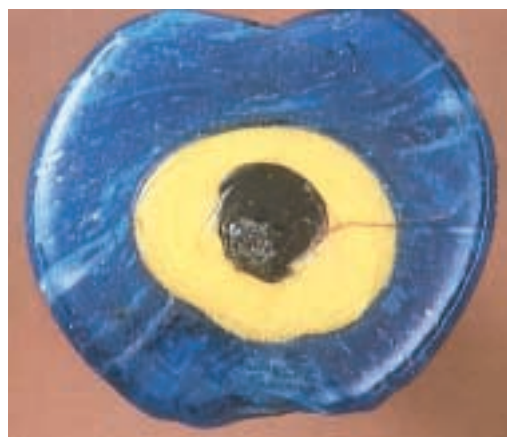
Korrespondenz:
Prof. Dr. Dieter Hauri
Urologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
CH-8091 Zürich

hauri@uro.usz.ch

Abbildung 1.
Lascaux: Nachzeichnung
aus der «Brunnenszene»
(vor etwa 17 000 Jahren).



Abbildung 2.
Amulett gegen den impotent
machenden «bösen Blick»
aus Kleinasien (um 500 v.Chr.).



Physiologie der normalen Erektion

Die paarig angelegten Schwellkörper kann man mit einem Badeschwamm vergleichen. Sie bestehen aus den Trabekeln, dem Gerüst, aufgebaut aus glatter Muskulatur, in welchen auch Gefässe und Nerven verlaufen; und andererseits aus den mit Blut gefüllten Cavernen (Abb. 3). Die Trabekel sind überzogen mit einem Trabekelendothel, dem immer mehr Bedeutung zukommt. Durch nervöse Stimulation erschlafft die glatte Trabekelmuskulatur und zusammen mit dem vermehrten arteriellen Zustrom werden die Cavernen gefüllt und führen zur Tumescenz. Gleichzeitig werden die in den Trabekeln verlaufenden Venen gedrosselt (Abb. 4) und verhelfen damit die erreichte Tumescenz

während einer gewissen Zeit zu garantieren. Das Wissen um die genaueren, dazu verantwortlichen nervösen Vorgänge haben wir unter anderem der Entwicklung von Sildenafil zu verdanken (Abb. 5): Durch non-adrenerge/non-cholinerge Innervation wird NO freigesetzt. Dies bewirkt über das Enzym Guanylatcyclase die Freisetzung von zyklischem Guanosin-/Monophosphat (cGMP), welches für die Relaxation der glatten Trabekelmuskulatur verantwortlich ist. Dieses cGMP wird jedoch relativ rasch durch die Phosphodiesterase Typ V abgebaut. Und hier setzen die Phosphodiesterase-Hemmer-V (Sildenafil u.ä.) ein, indem eine längere und bessere Muskelrelaxation erwirkt wird.

Ätiologie einer erektilen Dysfunktion

Der Übersichtlichkeit halber geschieht die Einteilung streng schematisch. Im pathophysiologischen Verlauf sind viele Überschneidungen zu berücksichtigen. Sie werden im nächsten Kapitel eingehender beschrieben.

1. Psychogen bedingte erektile Dysfunktion

Eine primär psychisch bedingte erektile Dysfunktion wurde zu Freuds Zeiten in 90% der Betroffenen angenommen. Weil sich dies wissenschaftlich nie beweisen liess und da im Verlaufe der letzten 30 Jahre vermehrt nach organischen Gründen gesucht wurde, ist diese Rate

Abbildung 3.
Einsicht in das Schwellgewebe
(Näheres siehe Text).

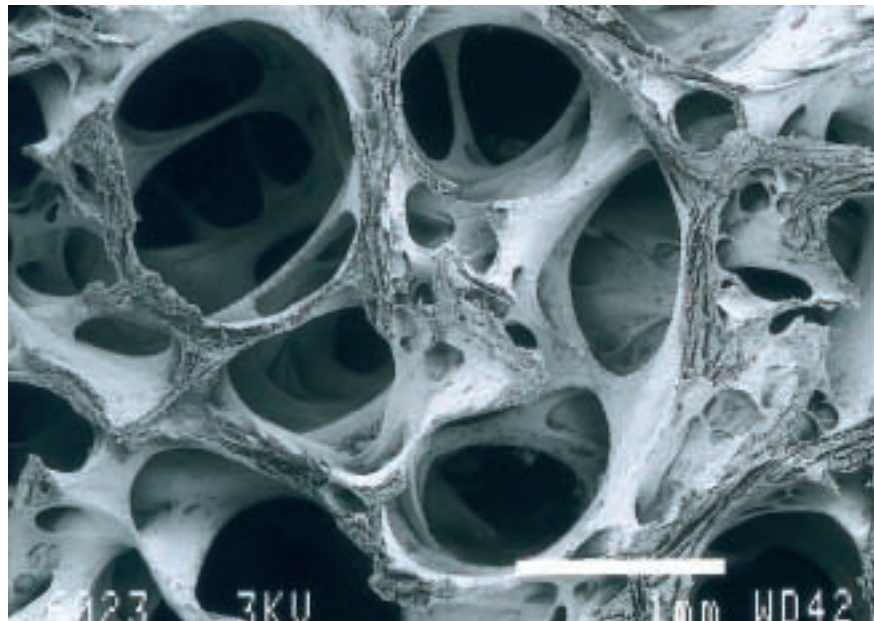


Abbildung 4a.
Kavernöses Schwellgewebe in
Detumeszenz (4a) und Tumeszenz
(4b). Durch Auffüllen der Kaver-
nen werden die in den Trabekeln
verlaufenden Venen gedrosselt,
womit eine funktionstaugliche
Erektion aufrechterhalten werden
kann.

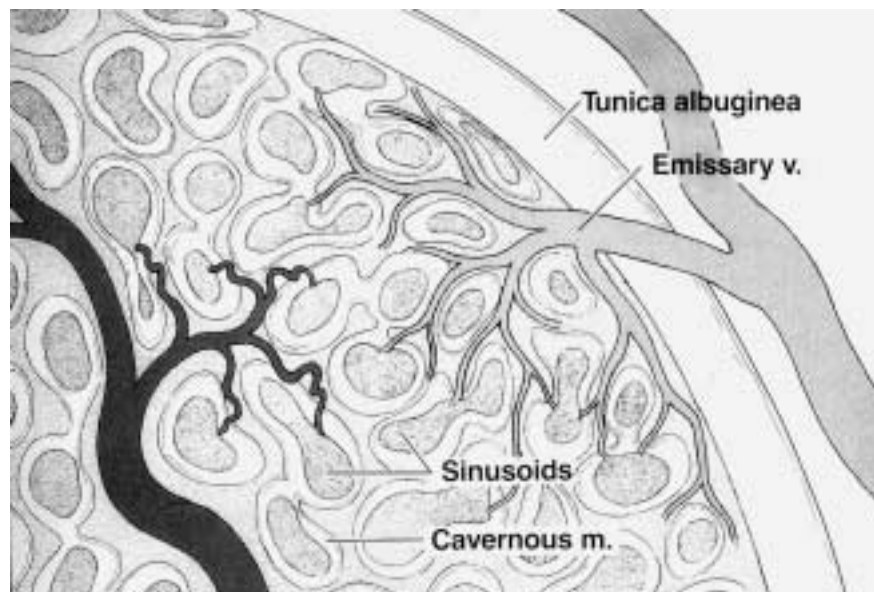
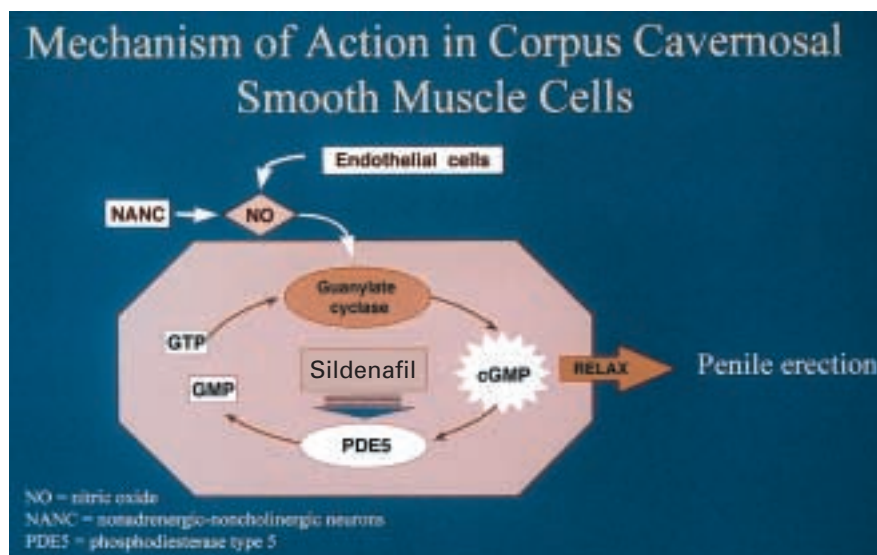


Abbildung 4b.



Abbildung 5.
Nervöse Regulation einer Erektion
(Näheres siehe Text).



beträchtlich gesunken. Wir rechnen heute mit ungefähr 10%, was nicht heisst, dass die Überzahl der organisch betroffenen impotenten Männer nicht zusätzliche psychische Probleme mit sich herumtragen, die dann als sekundär zu betrachten und mit alleinigen psychiatrischen Massnahmen nicht zu heilen sind.

2. Organisch bedingte erektile Dysfunktion

- a) *Endokrin:* Diese Form wird im Mittel mit etwa 5% berechnet. Im Vordergrund steht die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden mit Testosteron-Defizit; dann auch Erkrankungen von Schilddrüse, Nebennierenrinden und hormonproduzierenden Tumoren (z.B. Prolactinom) sowie Lebererkrankungen.
- b) *Gefässerkrankungen:* Es handelt sich mit einem ca. 80%-Anteil um die grösste Gruppe.

Arterien: Bei jüngeren Männern sind Gefässagenesien, Traumata, Operationen im Beckenbereich (Abb. 6) und exzessiver Nikotinabusus (Abb. 7) für Erektionsprobleme verantwortlich. Der weitaus grössere Anteil arteriell bedingter erektiler Dysfunktion betrifft den alternden Mann (siehe Kapitel «Einfluss des Alterns auf die erektile Potenz»).

Venen: Das angeborene, sogenannte venöse Leakage, bedingt durch fehlerhafte Anlage der Venenwand, ist selten. Es kommt dabei zu einem verstärkten venösen Rückfluss, der zur unvollständigen oder rasch nachlassenden Tumescenz führt. Durch alterungsbedingte ischämische Prozesse kommt es zum Abbau des Volumens glatter Muskulatur [1, 2] und dadurch zu einer mangelhaften Venendrosselung.

- c) *Neurogen:* Traumata, Entzündungen und

Tumoren sind dafür verantwortlich, dann auch intrakavernöse degenerative Prozesse wie z.B. Arteriosklerose, Medikamente, Diabetes mellitus.

- d) *Diabetes mellitus*: (siehe auch Kapitel «Einfluss des Alterns auf die erektile Potenz»). Diese Erkrankung wirkt sich zu Beginn vaskulär und anschliessend neurogen aus. So ist die Behandlung einer diabetisch bedingten erektilen Dysfunktion im Anfangsstadium wirkungsvoller als bei hinzugetretenen neurogenen Schädigungen.
- e) *Medikamente*: Medikamente können aufgrund verschiedener Wirkungsmechanismen – neurogen (zentral oder peripher), arteriell, glattmuskulär – zu Erektionsstörungen führen. Die wichtigsten Medikamentengruppen sind: Antihypertonika, Psychopharmaka (Antidepressiva, Neuroleptika, Hypnotika, Tranquilizer), Antiepileptika, Antiphlogistika, Opiate, Drogen (Marihuana, Heroin), viele Hormonpräparate, Anticholinergika.

Der Einfluss des Alterns auf die erektile Potenz

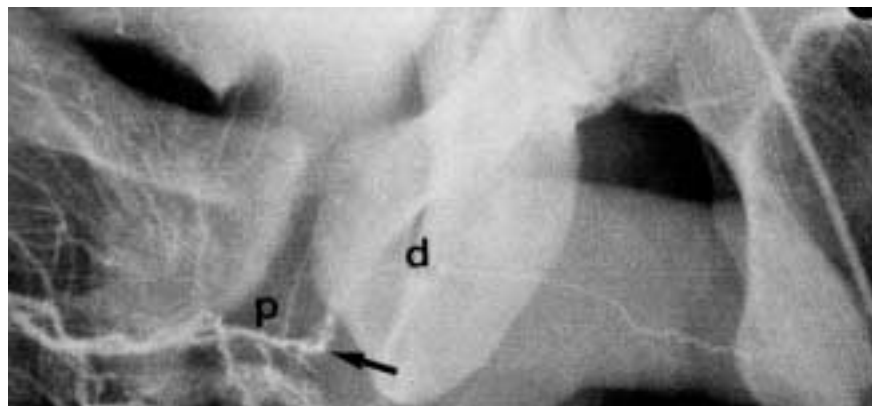
Es ist uns allen bekannt, dass mit dem Alter die Erektionsqualität abnimmt. Nur sind wir immer wieder erstaunt, wie es bei gewissen Männern schon in den Vierzigerjahren zu happen beginnt, währenddem andere bis ins hohe Alter an diesen Freuden des Lebens teilhaben können. Und damit stellt sich die Frage: Wann ist ein Mann in dieser Beziehung alt?

Und erstaunlicherweise gibt es aus der Literatur wenig Auskunft. Kinsey begann bekanntlich als einer der Ersten. In seinem 1948 erschienenen Bericht [3] mit statistischer Erfassung der Sexualität sind unter den 4100 befragten Männern nur 18 über 70 Jahre alt. Auch die Massachusetts Male Ageing-Studie [4], die zuverlässigste Studie aus neuerer Zeit, auf die noch zurückzukommen sein wird, enthält keinen Mann über 70. Aus diesem Grund wurde 1999 eine Studie von über 70jährigen publiziert [5]. Grundlage dazu bot ein Mens Luncheon Club in Nordkalifornien, dessen einzige Zulassungsbedingungen als Mitglied darin bestanden, erstens in der Re-traite zu stehen und zweitens einmal im Monat

Abbildung 6.
Arteriell bedingte erektile
Dysfunktion nach Beckentrauma.
Selektive Penisangiographie links:
Abbruch der A. pudenda interna
(p) (Pfeil) und Ausfall der peri-
pheren Penisvaskularisation.



Abbildung 7.
Typische selektive Penisangiographie eines Nikotinabusers mit
erektiler Dysfunktion:
p = A. pudenda interna
d = A. dorsalis penis
Pfeil: Abbruch der für eine
Erektion verantwortlichen
A. profunda penis an der Bifur-
kation mit der A. dorsalis penis.



ein gemeinsames Mittagessen einzunehmen. So hatten 1200 Männer einen Fragebogen auszufüllen über ihre sexuelle Aktivität, deren Frequenz, über den Wunsch nach Geschlechtsverkehr und dessen Qualität; dann aber auch über die partnerschaftlichen Probleme und schlussendlich über den aktuellen Gesundheitszustand. Für die insgesamt 71 Fragen wurde ein Score erstellt und dieser dann als Sexualfunktionsindex ausgedrückt (Abb. 8). Wir können daraus entnehmen, dass sich der Kurvenverlauf gar nicht so schlecht darstellt. Entscheidend schlechter wird die Kurve bei gleichzeitig bestehender Krankheit und katastrophal erweist sich deren Verlauf bei partnerschaftlichen Problemen. Eine etwas später erschienene Studie aus

England, welche über 50jährige berichtet [6], zeigt auf, dass 34% der befragten Männer sich über Sexualprobleme beklagten; bei den befragten Frauen waren es immerhin 41%. Von diesen so erreichten Menschen äusserten sich 52%, dass sie gerne ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen würden; aber nur eine von 10 Personen kam eine solche zu – sicher ein Ausdruck des schlechten britischen Gesundheitssystems.

Zurückkommend auf die schon erwähnte Massachusetts Male Ageing-Studie [4], in welcher 1290 zufällig ausgewählte Männer zwischen 40 und 70 Jahren in der Region Boston über ihre Sexualität befragt wurden (Abb. 9): Vorerst fällt folgendes auf: 1. Wie häufig über Potenzprobleme berichtet wird. 2. Wie minimale Probleme über alle Altersgruppen gleichmässig verteilt sind. 3. Wie mässige und gravierende Probleme mit dem Alter deutlich zunehmen. Interessant dabei folgende zusätzliche Resultate: Pro Altersklasse berechnet beträgt bei Gesunden die Impotenzrate 10%, tritt ein behandelter Diabetes dazu, steigt sie auf 30%; eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöht diese Rate auf 40%; auch bei einer behandelten Hypertonie beträgt sie immerhin 15%. Aufgrund dieser Studie wurde angenommen, dass in den USA etwa 20 Mio. Männer zwischen 40 und 70 ernsthafte Potenzprobleme aufweisen. In 2005 werden es schätzungsweise 50 Mio. sein. Seitdem Sildenafil (Viagra®) auf dem Markt ist, hat das Pentagon errechnet, dass es für seine Truppen 50 Mio. US-Dollar pro Jahr für dieses Medikament auszugeben habe. Zudem hat die UNO ausgerechnet, dass die Anzahl von über 65jährigen Männern weltweit von heute 4 auf 10% im Jahre 2025 ansteigen werde [7]. Und wenn man weiss, dass die Inzidenz für eine erektile Dysfunktion zweimal grösser ist als für eine Koronarerkrankung [11], so kann man sich ausrechnen, mit welcher immensen Summen die Pharma-Industrie rechnet.

Wieso nun die mit dem Alter zunehmende, jedoch individuell zu sehr verschiedenen Zeitpunkten auftretende Erektionsproblematik? Schon in den frühen 80er Jahren erkannte man, dass beim Menschen mit zunehmendem Alter

Abbildung 8. Kurvenverlauf des sogenannten Sexualfunktionsindex: dieser präsentiert sich bei gesunden Befragten bis ins höhere Alter auf fast konstantem Niveau. Tritt eine Krankheit dazu, verschlechtert er sich deutlich und noch prägnanter bei partnerschaftlichen Problemen.

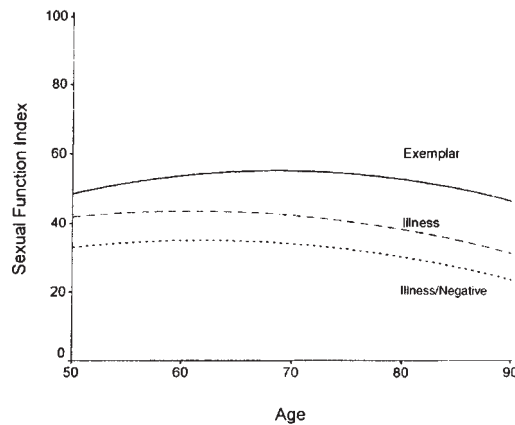


Abbildung 9. Massachusetts Male Ageing Studie (siehe Text).

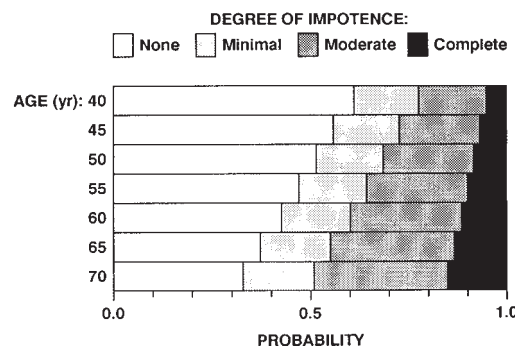
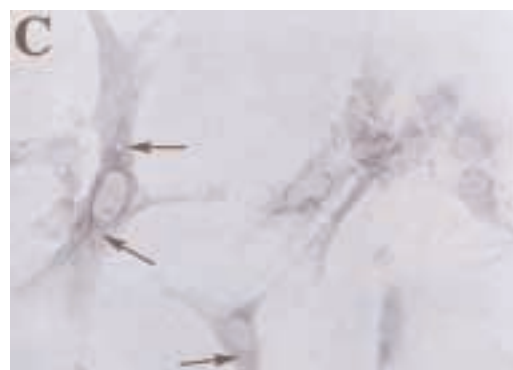


Abbildung 10. Menschliches Schwellgewebe: C: normale NO-Synthase-Aktivität bei potentem Mann. D: Schwellgewebe nach subkapsulärer Orchiektomie.



die Masse der glatten Trabekelmuskulatur abnimmt und durch kollagenes Bindegewebe ersetzt wird bei gleichzeitig deutlichen Veränderungen der Mitochondrien in den glatten Muskelzellen [8]. Parallel dazu konnte bei Ratten während des Alterungsprozesses eine zunehmend schlechtere Antwort auf Elektrostimulation des Schwellegewebes nachgewiesen werden, bei gleichzeitiger Abnahme der NO-Synthase-Aktivität [9]. Die zu einer Erektion unbedingt notwendige NO-Synthase-Aktivität ist direkt abhängig vom Vorhandensein von Testosteron [10], welches beim Menschen mit dem Alter langsam abnimmt. Diese Tatsache konnte auch an menschlichem Schwellegewebe nachgewiesen werden (Abb. 10). Warum nun der individuell sehr verschiedenartige Progress?

Weil gleichzeitig typische Veränderungen durch mit dem Alter verkoppelte Erkrankungen dazutreten, wie Hypercholesterinämie, Arteriosklerose/Hypertonie, Diabetes mellitus [11].

Hypercholesterinämie

Die Chance älterer Männer, wegen eines erhöhten Cholesterinspiegels eine totale Impotenz zu erleiden, steigt bei 70jährigen auf 16% an [4]. Die Konsequenzen eines erhöhten Cholesterinspiegels kann man beim Kaninchen sehr gut verfolgen [12]: Setzt man einer Standard-Diät 1% Cholesterin zu, so sind die Schädigungen im Schwellegewebe nach 4 Wochen deutlich erkennbar (Abb. 11). Nach Absetzen des Cholesterinzusatzes lässt sich eine annähernde Reversibilität erkennen, ein Hinweis, dass Kontrollen des Cholesterin-Spiegels möglicherweise sinnvoll

Abbildung 11.
 Kaninchen unter Cholesterin-Diät (Elektronenmikroskopie)
 a) unter Standard-Diät: zartes Trabekelendothel, normale glatte Muskelzellen.
 b) unter 6wöchiger 1prozentiger Cholesterindiät: verdicktes Trabekelendothel, Detritus in den Kavernen, Fetteinlagerung in die glatte Trabekelmuskulatur.

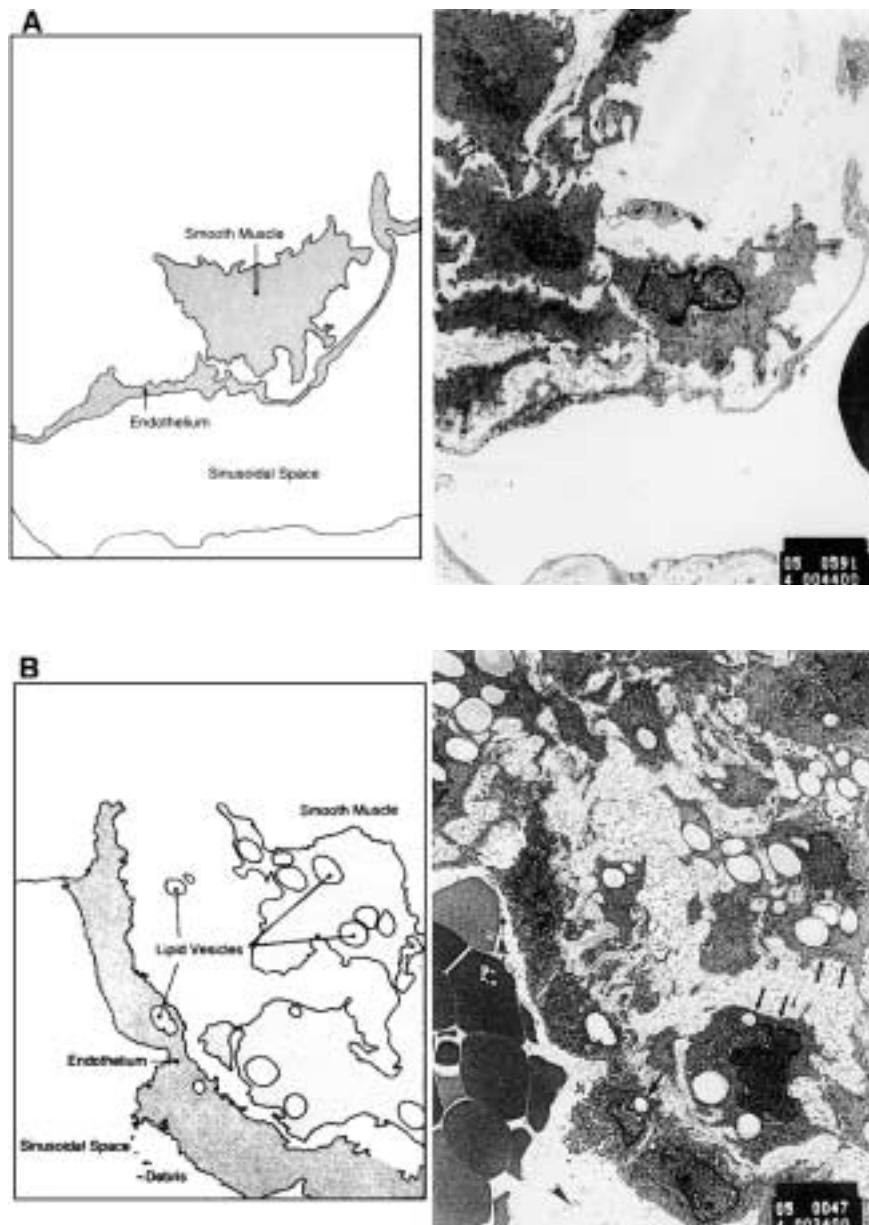


Abbildung 12.

Veränderungen des Schwellgewebes in zeitlicher Abfolge bei Arteriosklerose:

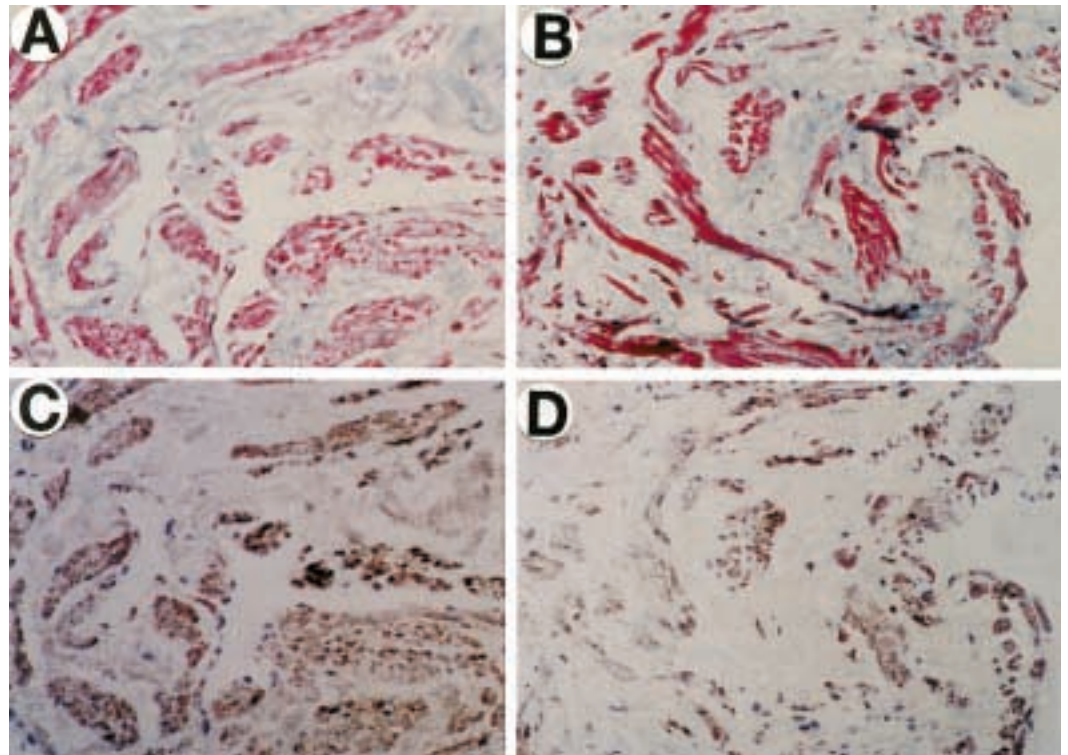
A+C = normal

B+D = fortgeschrittene

Arteriosklerose mit erektiler Dysfunktion

A+B: Zunahme des kollagenen Bindegewebes (rot gefärbt)

C+D: Abnahme der glatten Trabekelmuskulatur.



sind. Eine Erweiterung dieses Versuchs [13], bei welchem einer dritten Gruppe zusätzlich zum 1prozentigen Cholesterinzusatz ein Thromboxan-A₂-Rezeptor-Antagonist zugefügt wird, demonstriert bei Lipidextraktionen aus dem Schwellgewebe, dass der letztgenannte Antagonist eine diesbezügliche protektive Wirkung zeitigt, womit womöglich die Behandlung einer Hypercholesterinämie Vorteile bezüglich Erhaltung der Erektionsfähigkeit aufweisen könnte.

Arteriosklerose / Hypertonie

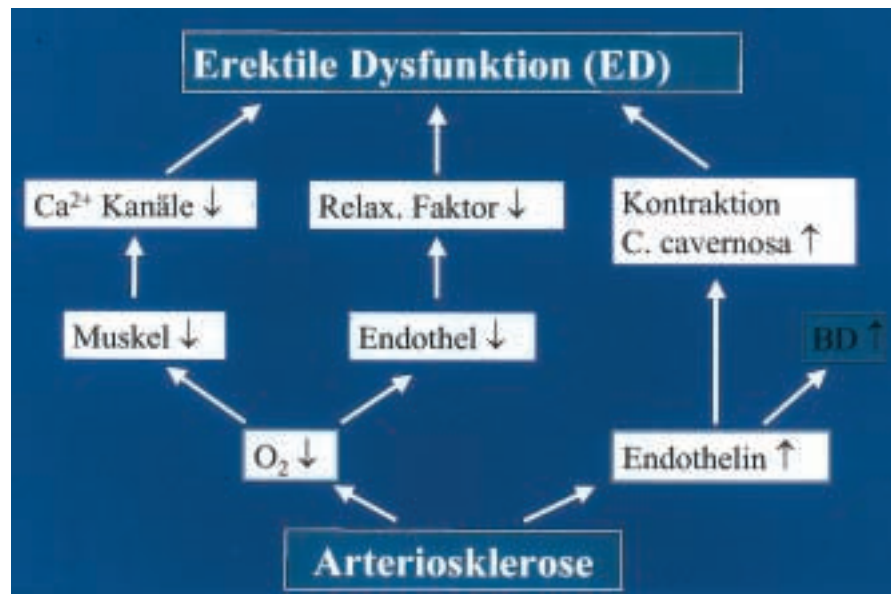
Aus früheren Studien weiss man, dass unter den wegen eines Myokardinfarktes hospitalisierten Männern 64% unter einer erektilen Dysfunktion leiden [14] und unter denjenigen, die sich einem koronarchirurgischen Eingriff zu unterziehen haben, 47% Potenzprobleme aufweisen [15]. Im Kaninchenversuch lässt sich nachweisen, dass mit zunehmender Arteriosklerose die Relaxationsfähigkeit der Trabekelmuskulatur abnimmt [16]. Beim Menschen nimmt parallel mit der Abnahme des O₂-Partialdrucks im Schwellgewebe die Masse der Trabekelmuskulatur ab [1]. In zeitlicher Abfolge einer Arteriosklerose lässt sich dies an menschlichen Biopsien aus den Corpora cavernosa nachvollziehen (Abb. 12). Gleichzeitig mit dem Abbau der Trabekelmuskulatur kommt es zur Degeneration der in den Trabekeln angesiedelten Nervenzellen [17]. Verbunden damit wird der Wachstumsfaktor-β1 vermehrt freigesetzt, welcher das Wachstum der glatten Muskulatur hemmt und die Kollagen-Synthese fördert.

Jüngere Forschungsergebnisse haben zusätzlich folgendes erbracht: Aus der Hypertonie-Forschung ist schon seit längerer Zeit das Endothelin bekannt, ein Peptid, das in den Gefässendothelzellen gebildet wird und als einer der potentesten Vasokonstriktoren gilt. Auch im Schwellgewebe lassen sich Endothelinrezeptoren nachweisen, der Subtyp I vorwiegend in den Gefässwänden, der Subtyp II auch in der glatten Muskulatur [18]. Endothelin wird mit zunehmendem Alter und abnehmender Geschwindigkeit der Zellteilung vermehrt exprimiert [19]. Dieses Endothelin hat einen Antagonisten, den sogenannten Relaxing- oder Releasing-Factor, exprimiert im Trabekelendothel [10, 16]. Dieser Releasing-Factor ist notwendig, damit durch die non-adrenerge/non-cholinerge Innervation NO freigesetzt werden kann. Nun erleidet jedoch das Trabekelendothel durch arteriosklerotische Prozesse eine Vakuolisierung und Degeneration [17], womit der Releasing-Factor ausfällt und die Trabekelmuskulatur schutzlos der konstringierenden Potenz des Endothelins ausgeliefert ist. Parallel zu hypoxisch bedingten degenerativen Prozessen der Trabekelmuskulatur werden die für ihre Relaxation notwendigen Ca⁺⁺-Kanäle der Muskelzellkerne verschlossen [20]. Das Schicksal bei Arteriosklerose/Hypertonie in bezug auf die erektile Dysfunktion ist in Abbildung 13 zusammengefasst.

Diabetes mellitus

Ein Diabetiker hat im Vergleich zu seiner gesunden Altersgruppe eine 3mal höhere Chance,

Abbildung 13.



an einer erektilen Dysfunktion zu erkranken. Die Prävalenz der erektilen Impotenz bei Diabetikern wird bei 30- bis 34jährigen mit 15% berechnet. Sie steigt bei 60jährigen auf 55% [21]. Erektionsprobleme bei Diabetikern sind primär vaskulärer Genese [22], assoziiert und im zeitlichen Ablauf geprägt von neurogenen Veränderungen [23]. Schon in den 80er Jahren konnte bei diabetischen Ratten nachgewiesen werden, dass weniger Prostaglandin E1, exprimiert wird [24]. Später

erkannte man, dass bei diabetischen Kaninchen 50% des Trabekelendothels zugrunde geht [25], womit – beim Menschen nachgewiesen – der Relaxing-Factor ausfällt [26] und gleichzeitig auch die NO-Synthase-Aktivität reduziert wird [27]. Zusätzlich ist die Endothelin-Synthese gesteigert [28].

In einer weiteren Folge wird auf die Diagnostik und auf die heutigen Therapiemöglichkeiten eingegangen werden.

Literatur

- Sattar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: Relation and function. *J Urol* 1995;154:1736–9.
- Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Ozgül A, Cangüven O. Cavernous oxygen tension in patients with erectile dysfunction. *Int J of Impotence Research* 1997;9:149–53.
- Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1948.
- 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.
- Bortz WM, Wallace DH, Wiley D. Sexual function in 1202 aging males: differentiating aspects. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 1999;54: M 237–41.
- 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.
- Aytac IA, Mickinlay 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.
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang Y, Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: A prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 1996;156: 1320.
- 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.
- 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.
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. 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.
- Kim JH, 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.
- Jünemann KP, Antenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991;19:271–5.

- 14 Wabrek AJ, Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. *Arch Sex Behav* 1980;9:69.
- 15 Gundle MJ, Reeves BR jr, Tate S, Raft D, McLaurin LP. Psychosocial outcome after aortocoronary artery surgery *Amer J Psych* 1980;137:1591.
- 16 Azadori 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.
- 17 Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman IJ, et al. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *J Urol* 1991;145:749-58.
- 18 DeTejada IS, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: Localisation, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991;261:H1078-85.
- 19 Kumazaki T, Fujii T, Kobayashi M, Mitsui Y. Ageing and growth-dependent modulation of Endothelin-1 Gene expression in human vascular endothelial cells. *Exp Cell Res* 1994;211:6-11.
- 20 Lue TF. Erectile dysfunction. *New Engl J Med* 2000;342:1802-13.
- 21 Smith AD. Causes and classification of impotence. *Urol Clin N Am* 1981; 8:79.
- 22 Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:27H.
- 23 Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriat Med* 1990;6:771.
- 24 Crowe R, Lincoln J, Blacklay PF, Pryor JP, Lumley JSP, Bernstock G. Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in diabetic penis. *Diabetes* 1983;32:1075-7.
- 25 Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Muddle JR, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Alteration in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J Urol* 1997;158:1966-72.
- 26 DeTejada S, Goldstein I, Azadori K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New Engl J Med* 1989;320:1025.
- 27 Vernet D, Cai L, Garban H, Babbit ML, Murray FT, Rajfer J, et al. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WOR^{db} (Type I) and BBZ/WOR^{db} (Type II) rat with erectile dysfunction. *Endocrinology* 1995;136:5709-17.
- 28 Bell CRW, Sullivan ME, Dashwood MR, Muddle JR, Morgan RJ. The density and distribution of endothelin I and endothelin II-receptor subtypes in normal and diabetic rat corpus cavernosum normal and diabetic rat corpus cavernosum. *Brit J Urol* 1995;76:203-7.