

**Θεραπεία στυτικής δυσλειτουργίας αγγειακής
αιτιολογίας με κρουστικά κύματα. Συγκριτική μελέτη
με αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5.**

Πίνακας περιεχομένων

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
1.1 Ανατομία - Φυσιολογία.....	7
1.1.1 Ανατομία του πέους	7
1.1.2 Αγγείωση του πέους	11
1.1.3 Νεύρωση του πέους	14
1.2 Ο μηχανισμός της στύσης	16
1.2.1 Εισαγωγή.....	16
1.2.2 Λείες μυϊκές ίνες.....	17
1.2.2.1 Φυσιολογία των λείων μυών	17
1.2.2.2 Συντονισμένη ρύθμιση λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων.....	21
1.2.2.3 Μηχανισμός σύσπασης των λείων μυϊκών ινών.....	24
1.2.3 Αγγειακές μεταβολές στο πέος κατά την στύση.	30
1.2.3.1 Αγγειακές μεταβολές στα σηραγγώδη σώματα κατά την στύση. .	30
1.2.3.2 Αγγειακές μεταβολές στην ουρήθρα και την βάλανο	32
1.2.4 ΚΝΣ και κεντρικοί νευροδιαβιβαστές.....	33
1.3 Στυτική δυσλειτουργία.....	38
1.3.1 Επιδημιολογία	38
1.3.2 Παράγοντες κινδύνου	39
1.3.2.1 Συστηματικές παθήσεις και στυτική δυσλειτουργία	39
1.3.2.2 Πρωτοπαθής στυτική δυσλειτουργία	41
1.3.2.3 Αγγειακά αίτια.....	41
1.3.2.4 Ενδοκρινολογικά	43
1.3.2.5 Νευρογενή	44
1.3.2.6 Φάρμακα	45
1.4 Διάγνωση - Αξιολόγηση	50
1.4.1 Ιατρικό ιστορικό.....	50
1.4.2 Σεξουαλικό ιστορικό	52
1.4.4 Ερωτηματολόγια.....	53
1.4.5 Εργαστηριακές εξετάσεις	53
1.4.6 Ειδικά διαγνωστικά τεστ.....	54
1.5 Θεραπεία.....	59

1.5.1	Φαρμακευτική θεραπεία.....	59
1.5.1.1	Φάρμακα με κεντρική δράση.....	59
1.5.1.2	Φάρμακα με περιφερική δράση.....	60
1.5.1.3	Άλλα φάρμακα από του στόματος.....	66
1.5.1.4	Τοπική θεραπεία.....	67
1.5.2	Άλλες θεραπευτικές επιλογές.....	70
1.5.2.1	Χειρουργική αγγείων για στυτική δυσλειτουργία.....	70
1.5.2.2	Συσκευές κενού.....	71
1.5.2.3	Χειρουργική θεραπεία - Πεικκή πρόθεση.....	72
1.5.2.3	Συνδυασμοί θεραπειών.....	74
1.5.2.4	Μελλοντικές θεραπείες.....	76
1.5.3	Θεραπεία στυτικής δυσλειτουργίας με κρουστικά κύματα SWs.....	76
1.5.3.1	Μηχανισμός δράσης του κρουστικών κυμάτων – Η επίδραση τους στους ιστούς.....	77
1.5.3.2	Li-ESWT και στεφανιαία νόσος.....	81
1.5.3.3	Αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας με κρουστικά κύματα - Κλινικά δεδομένα.....	81
2.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	84
2.1	Εισαγωγή.....	85
2.2	Στόχος.....	86
2.3	Μελέτη-1.....	87
2.3.1	Μεθοδολογία.....	87
2.3.2	Τρόπος εφαρμογής θεραπείας.....	91
2.3.3	Έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους.....	92
2.3.4	Στατιστική ανάλυση.....	92
2.3.5	Αποτελέσματα.....	92
2.4	Μελέτη-2.....	96
2.4.1	Στόχος της μελέτης.....	97
2.4.2	Μεθοδολογία.....	97
2.4.3	Τρόπος εφαρμογής θεραπείας.....	98
2.4.4	Στατιστική ανάλυση.....	99
2.4.5	Αποτελέσματα.....	99
2.4.6	Ασφάλεια της θεραπείας.....	106
2.5	Μελέτη -3.....	106

2.5.1	Στόχος της μελέτης	107
2.5.2	Μεθοδολογία.....	107
2.5.3	Τρόπος εφαρμογής θεραπείας.....	109
2.5.4	Στατιστική ανάλυση	109
2.5.5	Αποτελέσματα	109
2.5.6	Ασφάλεια	117
2.6	Συζήτηση	118
	Περίληψη	123
	Summary	126
	Παράρτημα.....	129
	Βιβλιογραφία	132

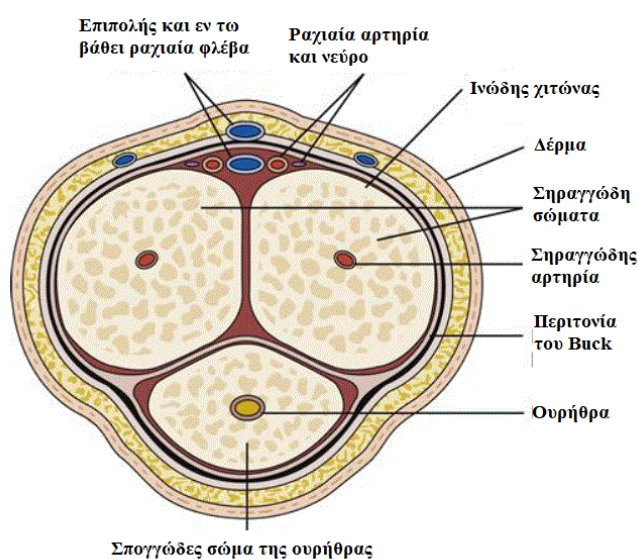
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ελεύθερη μοίρα είναι κινητή και διακρίνεται στο σώμα και την βάλανο η οποία έχει ένα χείλος, που προβάλλει την στεφανιαία αύλακα ενώ στην κορυφή της βρίσκεται το έξω στόμιο της ουρήθρας. Το μήκος της ελεύθερης μοίρας του πέους σε χάλαση κυμαίνεται από 7,5 έως 11,5 εκ. ενώ η περίμετρος του είναι περίπου στα 9 εκ. Στην στύση το μέγεθος κυμαίνεται από 12 έως 17 εκ. Τα σώμα του πέους αποτελείται από τα δύο σηραγγώδη σώματα ραχιαία και το σηραγγώδες σώμα της ουρήθρας κοιλιακά[1]. Η βάλανος έχει σχήμα κώνου και προσαρμόζεται σαν σκούφος καλύπτοντας τα δύο άκρα των σηραγγωδών σωμάτων. Στην βάση της βάλανου διακρίνεται η στεφανιαία ή βαλανοποσθική αύλακα, η οποία αποτελεί το στενότερο τμήμα της ελεύθερης μοίρας του πέους. Η στεφανιαία αύλακα διακόπτεται κοιλιακά στην μέση γραμμή από μια πτυχή του δέρματος τον χαλινό.

Το δέρμα που περιβάλλει το σώμα του πέους ονομάζεται πόσθη ενώ αυτό που καλύπτει την βάλανο ακροποσθία. Σε χάλαση παρουσιάζει ήπια ρυτίδωση ενώ στην στύση είναι λείο. Στην μέση γραμμή, στην κοιλιακή επιφάνεια η πόσθη παρουσιάζει μια ραφή η οποία είναι συνέχεια της ραφής του οσχέου. Η πόσθη αποτελείται από το κυρίως δέρμα, τον δαρτό και τον υποδόριο συνδετικό ιστό. Το κυρίως δέρμα είναι λεπτό, ελαστικό και πιο σκούρο από το χρώμα του δέρματος, λόγω της άφθονης χρωστικής που περιέχει. Επίσης έχει πολλούς σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Ο δαρτός αποτελεί συνέχεια του δαρτού του οσχέου και συνδέεται στέρεα με το κυρίως δέρμα. Αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες οι οποίες διατάσσονται επιμήκος. Ο υποδόριος συνδετικός ιστός είναι συνέχεια του εν τω βάθει πετάλου της υποδόριας κοιλιακής περιτονίας. Έχει χαλαρή σύσταση πράγμα που επιτρέπει στην πόσθη να κινείται εύκολα πάνω στην περιτονία του πέους κατά την σεξουαλική πράξη ή τον αυνανισμό. Η ακροποσθία σχηματίζεται από μια αναδίπλωση της πόσθης πάνω στην βάλανο δημιουργώντας το έξω και το έσω πέταλο. Το έξω πέταλο έχει ίδια χαρακτηριστικά με την πόσθη ενώ το έσω δεν έχει τρίχες και ιδρωτοποιούς αδένες.

Κάτω από την πόσθη βρίσκεται η περιτονία του πέους που αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό πλούσιο σε ελαστικές ίνες. Αποτελείται από δύο στοιβάδες, την επιπολής και την εν τω βάθει πεϊκή περιτονία. Η επιπολής πεϊκή περιτονία, είναι συνέχεια της περιτονίας του Scarpa από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, της επιπολής

περινεϊκής περιτονίας του Colles και του δαρτού από το όσχεο. Η εν τω βάθει πεϊκή περιτονία (του Buck), αποτελεί την κύρια περιτονία του πέους και καλύπτει τα δύο σπυραγγώδη σώματα, ενώ στην κοιλιακή επιφάνεια διαχωρίζεται καλύπτοντας και το σπογγώδες σώμα της ουρήθρας. Στη ραχιαία επιφάνεια του πέους και αμέσως κάτω από την περιτονία του Buck, πορεύονται η εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους και εκατέρωθεν αυτής η ραχιαία αρτηρία και το ραχιαίο νεύρο. Οι επιπολής ραχιαίες φλέβες πορεύονται μεταξύ της επιπολής περινεϊκής περιτονίας και της πόσθης (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Διατομή του πέους (Πηγή Applegate EJ: The anatomy and physiology learning system: textbook, Edition 4, St Louis, 2011, Saunder)

Στο όριο της περινεϊκής με την ελεύθερη μοίρα του πέους, στο σημείο της πεϊκής καμπής, προσφύονται στην περιτονία του πέους δύο σύνδεσμοι. Ο σφενοειδής σύνδεσμος που είναι μεγαλύτερος, εκφύεται από την λευκή γραμμή και κοντά στο πέος διαιρείται σε δύο πέταλα και συμφύεται με τις ίνες της επιπολής στοιβάδας της περιτονίας του πέους. Ο κρεμαστήρας σύνδεσμος έχει τριγωνικό σχήμα και βρίσκεται πίσω από τον σφενοειδή. Εκφύεται από την πρόσθια επιφάνεια της ηβικής σύμφυσης, και καταφύεται πλάγια στην εν τω βάθει περιτονία του πέους.

Η ουρήθρα στο άνδρα έχει μήκος 20 - 25 εκ και όταν το πέος είναι σε χάλαση έχει σχήμα S. Αποτελείται από τρεις μοίρες, την προστατική, την υμενώδη και την

σηραγγώδη. Η προστατική ουρήθρα ξεκινάει από τον αυχένα της κύστης, διατρέχει τον προστάτη και καταλήγει στην κορυφή του. Η υμενώδης μοίρα βρίσκεται στην περιοχή της περινεϊκής καμπής και περιβάλλεται από τον γραμμωτό σφιγκτήρα. Η σηραγγώδης μοίρα διατρέχει κοιλιακά το σώμα του πέους καταλήγοντας στο έξω στόμιο της βάλανου. Στο μέσο και κάτω από τα δύο σηραγγώδη σώματα πορεύεται το σηραγγώδες σώμα της ουρήθρας το οποίο ονομάζεται σπογγιώδες σώμα[1] το περιφερικό άρθρο του οποίου είναι η βάλανος. Το σηραγγώδες σώμα της βάλανου δεν περιβάλλεται από ινώδη χιτώνα αλλά από δέρμα το οποίο συνίσταται από πολύστοιβο πλακώδες μη κερατινοποιημένο επιθήλιο. Στην βάλανο υπάρχουν πολυάριθμες ειδικές αισθητικές απολήξεις οι οποίες παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στην περιοχή του χαλινού. Η έλλειψη του ινώδους χιτώνα εξηγεί την μαλακή της σύσταση, η οποία κατά την σεξουαλική πράξη απορροφά τους κραδασμούς που δημιουργούνται κατά την πρόσκρουση του πέους στον κόλπο. Κατά μήκος του πέους έχει σχήμα κυλινδρικό ενώ στο οπίσθιο άκρο διογκώνεται και σχηματίζει τον βολβό της ουρήθρας.

Τα σηραγγώδη σώματα του πέους αποτελούν το κυρίως σώμα του και είναι δύο. Ξεκινούν πίσω από την βάλανο όπου φέρουν μια αβαθή εντομή από την οποία εκφύεται ο άνω σύνδεσμος της βάλανου. Στο σώμα του πέους στο σημείο που ενώνονται σχηματίζουν δύο αύλακες την ραχιαία και την ουρηθραία. Κατά μήκος της πρώτης υπάρχει η εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους και εκατέρωθεν αυτής οι ομώνυμες αρτηρίες. Στην ουρηθραία αύλακα πορεύεται το σπογγιώδες σώμα της ουρήθρας. Στην ρίζα του πέους τα σηραγγώδη διαχωρίζονται και σχηματίζουν τα σκέλη.

Τα σηραγγώδη σώματα περιβάλλονται από τον ινώδη χιτώνα, το πάχος του οποίου κυμαίνεται από 2-4 χλστ. Ο ινώδης χιτώνας σχηματίζεται από δύο στρώματα, το εξωτερικό όπου ίνες διατάσσονται επιμήκως και το εσωτερικό όπου διατάσσονται κυκλοτερώς[2]. Το εξωτερικό στρώμα δεν είναι ομοιογενές σε όλη τη έκταση του αλλά παρουσιάζει παχύνσεις στην 5^η και 7^η ώρα κοιλιακά και στην 11^η και 1^η ώρα ραχιαία. Στο σημείο που πορεύεται η ουρήθρα, το εξωτερικό στρώμα απουσιάζει με αποτέλεσμα να διατηρούνται χαμηλές πιέσεις σε αυτήν κατά την διάρκεια της εκσπερμάτισης. Από την έσω επιφάνεια του ινώδη χιτώνα, ξεκινούν δοκίδες προς

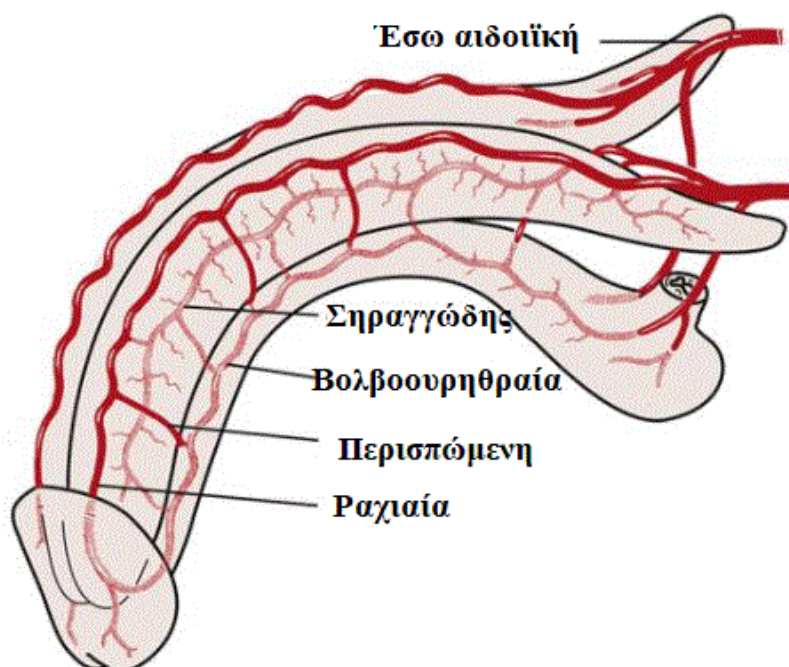
κάθε κατεύθυνση[3]. Ανάμεσα στις δοκίδες αυτές δημιουργούνται σήραγγες ή αιματικοί κόλποι, που επικοινωνούν τόσο μεταξύ τους όσο και με τις σήραγγες του άλλου σηραγγώδους, διαμέσου του κτενιοειδούς διαφράγματος. Το μέγεθος των σηραγγών είναι μεγαλύτερο στο κέντρο των σηραγγωδών σωμάτων και μικρότερο στην περιφέρεια. Στις κεντρικές σήραγγες υπάρχουν οι ελικοειδής αρτηρίες που είναι κλάδοι της εν τω βάθει αρτηρίας του πέους ενώ στις περιφερικές αρχίζουν να σχηματίζεται το φλεβικό δίκτυο που απάγει το αίμα από το πέος. Η δομή αυτή σε συνδυασμό με τις πολλαπλές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις προστατεύουν το πέος από τις υψηλές πιέσεις που δημιουργούνται στην φάση της στύσης. Οι δοκίδες αποτελούνται κυρίως από λείες μυϊκές ίνες, λιγότερο από ινώδη συνδετικό ιστό και καλύπτονται από ενδοθήλιο[3]. Το μέγεθος τους μεταβάλλεται μεταξύ χάλασης και στύσης.

Σημαντικό ρόλο για την λειτουργία του πέους παίζουν και δύο μύες του περινέου, ο ισχιοσηραγγώδης και ο βολβοσηραγγώδης[4]. Οι μύες αυτοί είναι διπλοί και εντοπίζονται εκατέρωθεν του πέους. Οι ισχιοσηραγγώδεις εκφύονται από την έσω επιφάνεια των ισχιακών κυρτωμάτων και καταφύονται στα σκέλη των σηραγγωδών σωμάτων. Λειτουργικά συνεισφέρουν στην δημιουργία της άκαμπτης στύσης προκαλώντας αύξηση της πίεσης μέσα στα σηραγγώδη σώματα κατά την σύσπαση τους. Οι βολβοσηραγγώδεις μύες εκφύονται από τον κεντρικό τένοντα του περινέου και καταφύονται στην βολβώδη μοίρα της ουρήθρας. Συμβάλουν στην έξοδο του σπέρματος και των ούρων κατά την τελική φάση της ούρησης και εκσπερμάτισης αντίστοιχα.

1.1.2 Αγγείωση του πέους

Οι αρτηρίες του πέους διακρίνονται στο επιπολής και στο εν τω βάθει δίκτυο. Το επιπολής δίκτυο αιματώνει τα περιβλήματα του πέους, εκφύεται από τις έξω αιδοϊκές αρτηρίες οι οποίες εκφύονται από την κοινή μηριαία αρτηρία. Οι αρτηρίες αυτές πορεύονται μέσα στον δαρτό χιτώνα του πέους και ονομάζονται ραχιαίοι επιπολής πλάγιοι και κοιλιακοί επιπολής πλάγιοι πείκοι κλάδοι. Στην περιοχή της στεφανιαίας αύλακας το επιπολής φλεβικό δίκτυο αναστομώνεται με τις εν τω βάθει ραχιαίες αρτηρίες του πέους. Τα σηραγγώδη σώματα αιματώνονται από το εν τω βάθει δίκτυο το οποίο αποτελείται από κλάδους της αρτηρίας του πέους, η οποία

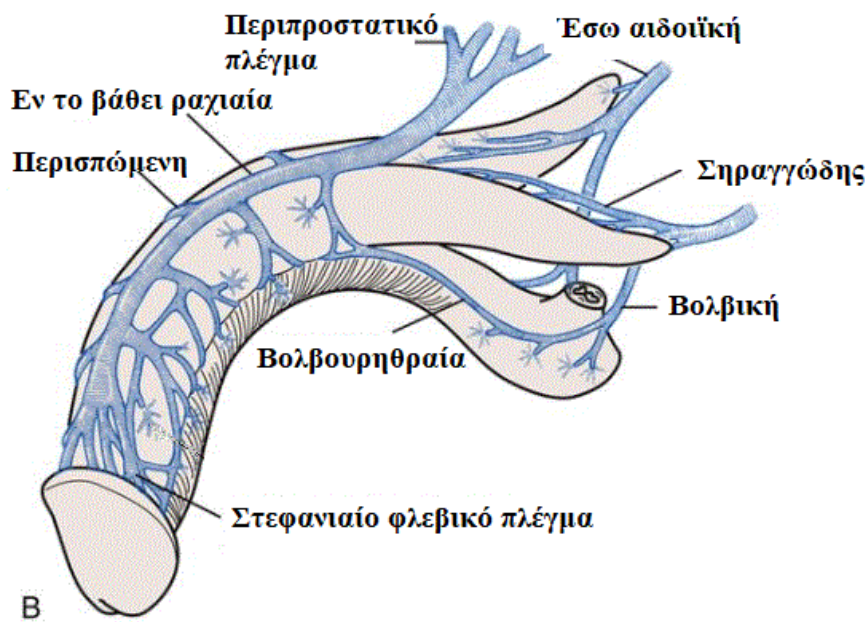
είναι κλάδος της έσω αιδοϊκής αρτηρίας. Οι κλάδοι αυτοί είναι η βολβική, η ουρηθραία και η εν τω βάθει αρτηρία του πέους. Η βολβική και η ουρηθραία εκφύονται στην αρχή της αρτηρίας του πέους, στο ύψος του ουρογεννητικού τριγώνου και αρδεύουν το σηραγγώδες σώμα της ουρήθρας και την βάλανο. Αμέσως μετά την έκφυση της βολβικής και της ουρηθραίας εκφύεται η εν τω βάθει αρτηρία η οποία εισέρχεται στα σηραγγώδη σώματα στο σημείο που ενώνονται τα σκέλη. Μετά την είσοδο της χορηγεί ένα κλάδο για κάθε σηραγγώδες σώμα, τις σηραγγώδεις αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται κατά τον επιμήκη άξονα του πέους. Οι αρτηρίες των δύο σηραγγωδών σωμάτων αναστομώνονται μεταξύ τους αλλά και με την βολβική και ουρηθραία αρτηρία. Αυτό εξασφαλίζει την ταυτόχρονη και ισόμετρη διόγκωση των δύο σηραγγωδών σωμάτων κατά την διάρκεια της στύσης. Η ραχιαία αρτηρία είναι συνέχεια της αρτηρίας του πέους και πορεύεται στην ραχιαία επιφάνεια μεταξύ της επιπολής και εν τω βάθει περιτονίας του πέους. Φθάνει μέχρι την κορυφή των σηραγγωδών σωμάτων όπου διεισδύει στον ινώδη χιτώνα και αιματώνει κυρίως την περιοχή της βαλάνου (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Αρτηριακό δίκτυο του πέους (Πηγή: Walsh PC et al, Editors: Campbell's Urology, Edition7, Philadelphia, 1998, Saunders, p 1160).

Οι αρτηρίες των σηραγγωδών σωμάτων παρέχουν τόσο τροφικούς όσο και λειτουργικούς κλάδους που είναι απαραίτητοι για την επίτευξη της στύσης. Οι λειτουργικοί κλάδοι λόγω του σχήματός τους ονομάζονται ελικοειδείς αρτηρίες και αιματώνουν τον στυτικό ιστό. Οι ελικοειδείς αρτηρίες αποτελούνται από άφθονες επιθηλιακές ίνες και καταλήγουν σε τριχοειδή από τα οποία ξεκινά το φλεβικό δίκτυο του πέους. Μεταξύ των ελικοειδών αρτηριών και των φλεβών του πέους υπάρχουν πολυάριθμες αναστομώσεις, ο ρόλος των οποίων είναι σημαντικός στην λειτουργία του πέους.

Το φλεβικό δίκτυο διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει. Οι φλέβες που αποχετεύουν το αίμα από τα περιβλήματα του πέους εκβάλλουν στην επιπολής ραχιαία φλέβα η οποία βρίσκεται κάτω από τον δαρτό, με πορεία προς την ηβική σύμφυση και τις φλέβες των σηραγγωδών σωμάτων. Ειδικά για την πόσθη η αποχέτευση γίνεται μόνο από την επιπολής ραχιαία φλέβα (Εικόνα 4). Η εν τω βάθει ραχιαία φλέβα βρίσκεται στην αύλακα που σχηματίζεται ανάμεσα στα σηραγγώδη σώματα και εκβάλλει στο έσω αιδοϊκό πλέγμα το οποίο με την σειρά του εκβάλλει στην έσω λαγόνια φλέβα. Κατά μήκος της πορείας της δέχεται αναστομωτικούς κλάδους από τις εν τω βάθει φλέβες οι οποίες αποχετεύουν το αίμα από τα σηραγγώδη σώματα. Το φλεβικό δίκτυο έχει καθοριστικό ρόλο στην επίτευξη και διατήρηση της στύσης. Οι φλέβες που ξεκινούν από τον στυτικό ιστό των σηραγγωδών σωμάτων διατιτραίνουν τον ινώδη χιτώνα και εκβάλλουν στην εν τω βάθει ραχιαία φλέβα αλλά και το επιπολής φλεβικό δίκτυο. Κατά την φάση πλήρωσης, με την αύξηση πίεσης μέσα στα σηραγγώδη σώματα τα τοιχώματά τους συμπιέζονται, με αποτέλεσμα να σταματάει η φλεβική απαγωγή και να επέρχεται στύση[5].



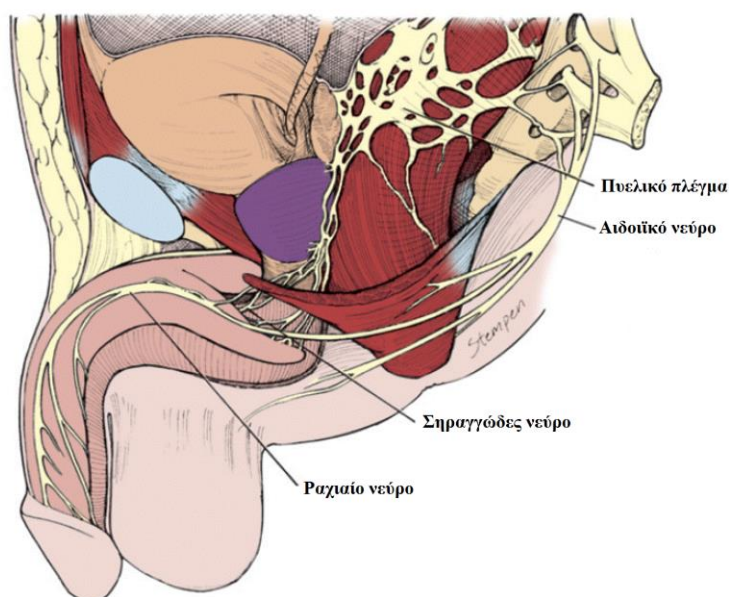
Εικόνα 4: Φλεβικό δίκτυο του πέους (Πηγή: Walsh PC et al, Editors: Campbell's Urology, Edition7, Philadelphia, 1998, Saunders, p 1160).

Το λεμφική απορροή επίσης γίνεται με το επιπολής και εν τω βάθει δίκτυο. Το επιπολής δίκτυο αποχετεύει την λέμφο από τα περιβλήματα του πέους και την ακροποσθία. Πορεύεται παράλληλα με την επιπολής ραχιαία φλέβα και εκβάλει στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες. Τα εν τω βάθει λεμφαγγεία αποχετεύουν την βάλανο και τα σηραγγώδη σώματα, πορεύονται παράλληλα με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα και εκβάλουν στους έξω και έσω λαγόνιους λεμφαδένες.

1.1.3 Νεύρωση του πέους

Η νεύρωση του πέους επιτελείται από σωματικές ίνες αλλά και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό). Η σωματική νεύρωση γίνεται από το αιδοϊκό νεύρο και αποτελείται από κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες (Εικόνα 5). Οι κινητικές νευρώνουν τους μυς του περινέου και της πυέλου ενώ οι αισθητικές προέρχονται από το δέρμα του πέους και του περινέου. Ο πυρήνας του Ουιφ στον νωτιαίο μυελό είναι το κέντρο της σωματικής νεύρωσης και οι ίνες εξέρχονται από τα πρόσθια κέρατα των 12-14 νευροτομιών. Οι αισθητικές ίνες

εξέρχονται επίσης από τα ίδια νευροτόμια αλλά από τα οπίσθια κέρατα. Οι νευρικές ίνες πορεύονται με το αιδοϊκό νεύρο το οποίο στην περιοχή του ουρογεννητικού διαφράγματος δίνει το κάτω αιμορροϊδικό, το ισχιοσηραγγώδες και το ραχιαίο νεύρο του πέους. Ο περινεϊκός κλάδος νευρώνει τους ισχιοσηραγγώδεις και τους βολβοσηραγγώδεις μύες. Στην σωματική νεύρωση συμμετέχουν κλάδοι του λαγονοβουνικού (Θ12-Ο1), του οπίσθιου μηροδερματικού και των οπίσθιων οσχεϊκών νεύρων. Το ραχιαίο νεύρο μεταφέρει αισθητικά κεντρομόλα ερεθίσματα του αντανακλαστικού της σύσης από το δέρμα, την βάλανο και το σώμα του πέους.



Εικόνα 5: Νεύρωση του πέους (Πηγή: Walsh PC et al, Editors: Campbell's Urology, Edition10, Philadelphia, 2012, Saunders, p 694)

Η συμπαθητική νεύρωση του πέους γίνεται μέσω του πυελικού πλέγματος με προγαγγλιακές και μεταγαγγλιακές ίνες. Οι προγαγγλιακές ξεκινάνε κυρίως από τα Θ11-Ο2 νευροτόμια και πιο σπάνια από τα Θ9-Ο4 και φθάνουν στα παρασπονδυλικά γάγγλια. Από εκεί οι μεταγαγγλιακές ίνες μέσω του υπογάστριου πλέγματος συνεχίζουν την πορεία με τα υπογάστρια νεύρα αμφοτερόπλευρα και καταλήγουν στο πυελικό πλέγμα. Οι παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες ξεκινούν από τα Ι2-Ι4 νευροτόμια και μέσω των ιερών νεύρων φθάνουν στο πυελικό πλέγμα. Από αυτό ξεκινούν τα σηραγγώδη νεύρα τα οποία περιέχουν τόσο συμπαθητικές όσο και

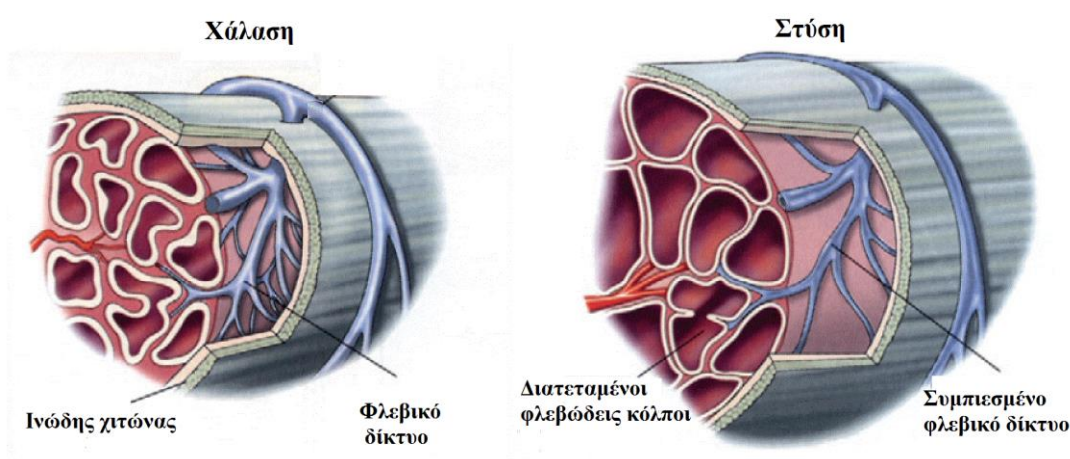
παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Πορεύονται στην βάση του προστάτη στην 5^η και 7^η ώρα αντίστοιχα προς τη περιφέρεια συγκλίνουν προς την μέση γραμμή με αποτέλεσμα στα σκέλη των σηραγγωδών σωμάτων να εντοπίζονται στην 1^η και 11^η ώρα.

1.2 Ο μηχανισμός της στύσης

1.2.1 Εισαγωγή

Τα σηραγγώδη σώματα του πέους είναι πολύ εξειδικευμένες αγγειακές δομές, οι οποίες είναι μορφολογικά και λειτουργικά προσαρμοσμένες ώστε να επιτυγχάνεται διόγκωση του πέους κατά την διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης. Επίσης η αντίσταση του δικτύου των αρτηριδίων τα οποία μεταφέρουν το αίμα στα σηραγγώδη σώματα παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην πρόκληση υπεραιμίας και κατ' επέκταση στη στύση. Στην φάση της χάλασης η αμοδυναμική κατάσταση των σηραγγωδών σωμάτων είναι παρόμοια της φλεβικής κυκλοφορίας από πλευράς πίεσης, ροής αίματος και τάσης του οξυγόνου. Υπάρχει χαμηλή αντίσταση στην φλεβική απορροή του αίματος από τα σηραγγώδη σώματα και αυτό συμβάλει στην διατήρηση της χαλαρότητας του πέους. Με την έναρξη της σεξουαλικής διέγερσης, κεντρικά και περιφερικά μονοπάτια διεγείρουν τις παρασυμπαθητικές απαγωγές ίνες στην ιερή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι οποίες τελικά προκαλούν χάλαση του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριδίων των σηραγγωδών σωμάτων και μείωση της αντίστασης. Τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε αύξηση της ροής του αίματος προς το πέος, πλήρωση των φλεβωδών κόλπων των σηραγγωδών σωμάτων, και διόγκωση του πέους. Αυτή η αυξημένη ροή του αίματος ενισχύεται επίσης τοπικά με αγγειοδιαστολή μέσω μηχανισμών από το ενδοθήλιο των αγγείων. Κατά την διάρκεια αυτής της πρώιμης πλήρωσης του πέους, η κατάσταση των σηραγγωδών σωμάτων αιμοδυναμικά είναι παρόμοια της αρτηριακής κυκλοφορίας από πλευράς ροής αίματος και τάσης του οξυγόνου. Ωστόσο η αρτηριακή πίεση παραμένει στα χαμηλά επίπεδα. Η ταχεία διόγκωση του στυτικού ιστού προκαλεί μέσω του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης, μείωση στην απορροή του αίματος. Ο περιορισμός της παροχέτευσης του αίματος επιτυγχάνεται με επιμήκυνση και συμπίεση του χιτώνα των φλεβιδίων τοπικά, μεταξύ των σηραγγωδών σωμάτων και του ινώδη χιτώνα (Εικόνα 6). Η φλεβική αυτή απόφραξη επιτρέπει την παγίδευση του

αίματος στους φλεβώδεις κόλπους με αποτέλεσμα η πίεση στα σφραγγώδη σώματα να αυξάνεται στα επίπεδα της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ροή αίματος. Συνολικά αυτά τα γεγονότα λειτουργούν συνεργικά με στόχο να επιτευχθεί και να διατηρηθεί η διόγκωση και η σκληρότητα της στύσης.



Εικόνα 6: Μηχανισμός στύσης Νεύρωση του πέους (Πηγή: Walsh PC et al, Editors: Campbell's Urology, Edition10, Philadelphia, 2012, Saunders, p 693)

Οι αλλαγές στον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων είναι ζωτικής σημασίας για την ρύθμιση της στυτικής λειτουργίας. Οι συνεχόμενη έρευνα συνεχώς αποκαλύπτει μηχανισμούς οι οποίοι ρυθμίζουν την συσταλτικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων βοηθώντας στην κατανόηση της φυσιολογίας της στύσης. Το βασικό μοντέλο των λείων μυϊκών ινών, των νεύρων του ενδοθηλίου και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων είναι αποδεδειγμένο αλλά χρειάζεται επιπλέον έρευνα. Ένα μεγάλο εύρος πληροφοριών που έχουν συντελέσει στην κατανόηση του μηχανισμού της στύσης προέρχεται και από έρευνες που γίνονται για το καρδιαγγειακό σύστημα.

1.2.2 Λείες μυϊκές ίνες

1.2.2.1 Φυσιολογία των λείων μυών

Η συνολική δομή των κυττάρων των γεννητικών ιστών έχει τέτοια οργάνωση ώστε να ρυθμίζεται ομαλά ο τόνος των λείων μυϊκών ινών και η λειτουργία των γεννητικών

οργάνων. Ο στυτικός ιστός του πέους έχει δοκιδώδεις δομές που είναι μοναδικές στην λειτουργία τους για να υπάρξει διόγκωση στην διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης. Σε ιστολογικές μελέτες φαίνεται ότι ο δοκιδωτός λείος μυς αποτελεί περίπου το 40-50% του ιστού των σηραγγωδών σωμάτων[6]. Ο περισσότερος ιστός των σηραγγωδών σωμάτων περιβάλλεται από εξωκυττάρια ουσία η οποία περιέχει ινοελαστικό ιστό. Αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, III και IV και ελαστίνη[7, 8]. Κολλαγόνο τύπου V και XI συντίθεται και υπάρχει επίσης σε ανιχνεύσιμα επίπεδα. Αν και μικρότερα σε αριθμό, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι νευρώνες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση και διατήρηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών.

Αυτή η σύνθετη αρχιτεκτονική των σηραγγωδών σωμάτων διατηρείται από ενεργό και δυναμική έκφραση πολυάριθμων παραγόντων ανάπτυξης. Η Shh (sonic hedgehog) είναι μια πρωτεΐνη που αποδεδειγμένα ρυθμίζει την εμβρυική ανάπτυξη των άκρων και η οποία εντοπίζεται στο πέος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αναστολή της έκφρασης της στον ενήλικα προκαλεί ταχεία ατροφία και αποδιοργάνωση των σηραγγωδών σωμάτων υποδεικνύοντας ότι είναι μια κρίσιμη πρωτεΐνη για την ανάπτυξη και διατήρηση τους[9]. Η Shh έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) στο πέος[9]. Υπάρχουν πολυάριθμοι αυξητικοί παράγοντες που εκφράζονται στο πέος και πιθανά παίζουν σημαντικό ρόλο στην δομή και λειτουργία του. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να εξετάσουν τον ρόλο τους.

i. Νεύρωση

Αυτόνομες νευρικές ίνες μέσω του πυελικού πλέγματος φτάνουν στα αγγεία των γεννητικών οργάνων. Με ανοσοϊστοχημικές μελέτες φαίνεται ότι οι νευρώνες που καταλήγουν στα σηραγγώδη σώματα παράγουν πολλούς νευροδιαβιβαστές, αλλά λίγοι από αυτούς έχουν μελετηθεί επαρκώς. Στα σηραγγώδη σώματα του πέους παρατηρείται ένα δίκτυο από αμύελες νευρικές ίνες οι οποίες κατανέμονται τόσο στους περιαγγειακούς χώρους όσο και στο παρέγχυμα[10, 11]. Ιστοχημικές μελέτες αποδεικνύουν ότι χολινεργικοί, αδρενεργικοί, μη αδρενεργικοί και μη χολινεργικοί νευρώνες καταλήγουν στον λείο μυϊκό ιστό των αγγείων και ρυθμίζουν τον τόνο τους.

Σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι νευρικές απολήξεις εντοπίζονται κοντά στο στρώμα του ενδοθηλίου.

Με ανοσοϊστοχημεία επίσης αποδεικνύεται ότι διάφοροι νευροδιαβιβαστές μπορεί να συνυπάρχουν στην ίδια νευρική απόληξη. Μεταξύ αυτών είναι το είναι το VIP (αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο), το ΡΑΟΑΡ (πεπτίδιο που ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση), και η ηλιοσπεκτίνη. Το ενδιαφέρον σε νεότερες μελέτες είναι ότι μαζί με τους νευροδιαβιβαστές αυτούς συνυπάρχουν η νευρωνική συνθετάση του ΝΟ (nNOS) και ο μεταφορέας της ακετυλοχολίνης (VAcHT), ο οποίος είναι ένας δείκτης για τους χολινεργικούς νευρώνες[12]. Σε αντίθεση, η υδροξυλάση τυροσίνης, ένας δείκτης των αδρενεργικών νευρώνων, δεν συσχετίστηκε με κανένα από τους άλλους νευροδιαβιβαστές που εξετάστηκαν. Έτσι, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει μια ενιαία κατηγορία παρασυμπαθητικών νευρώνων που περιέχουν ακετυλοχολίνη και διάφορους άλλους μη χολινεργικούς νευροδιαβιβαστές.

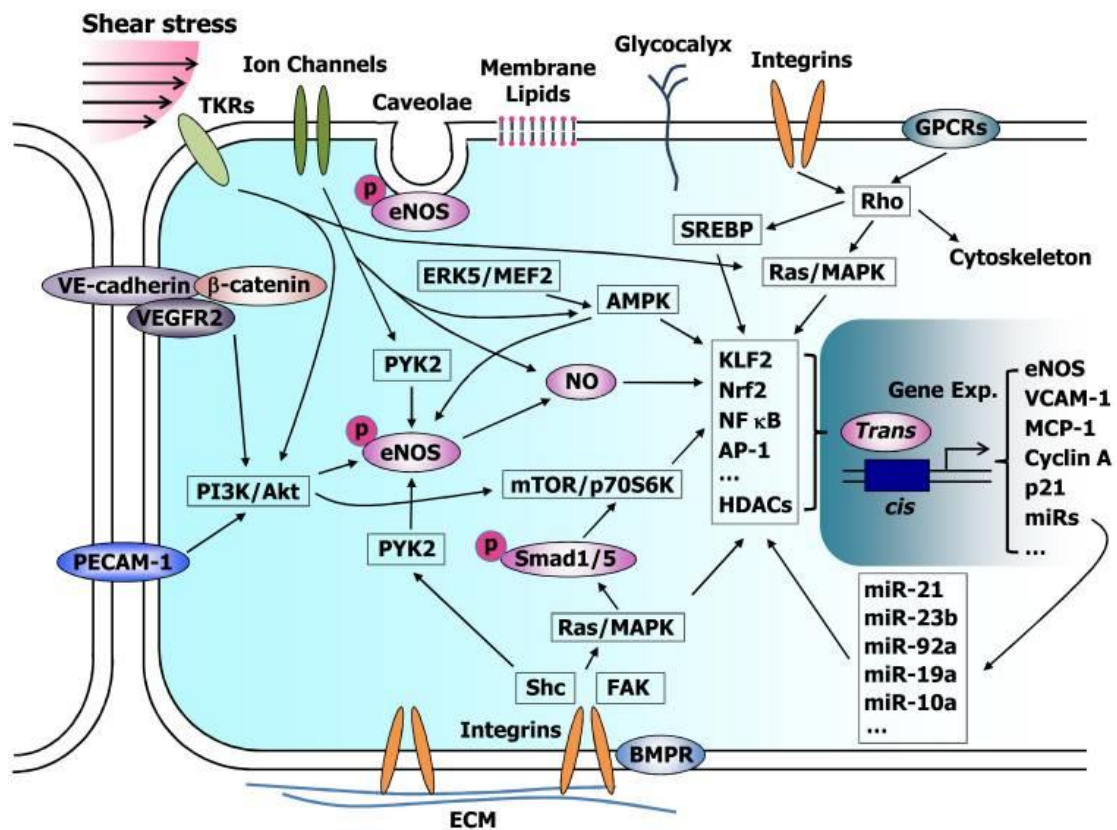
Μελέτες που εξετάζουν την λειτουργικότητα των νευρώνων αποδεικνύουν ότι η απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης αναστέλλει την αδρενεργική δραστηριότητα και διεγείρει τις μη χολινεργικές νευρικές απολήξεις μέσω προσυναπτικών μουσκαρινικών υποδοχέων[13, 14]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μη χολινεργικοί νευροδιαβιβαστές δεν προκαλούν πάντα χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Για παράδειγμα το νευροπεπτίδιο Υ έχει φανεί ότι προκαλεί σύσπαση στα σπαραγγώδη σώματα[15]. Πάντως με εξαίρεση το μονοξείδιο του αζώτου, ο ρόλος των υπόλοιπων μη χολινεργικών νευροδιαβιβαστών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και παραμένει ασαφής.

ii. Το ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο αποτελείται από μια μονή στοιβάδα κυττάρων που σχηματίζει μια ενιαία συνεχή επιφάνεια στο εσωτερικό όλων των αγγείων το σώματος. Η συνολική μάζα του ενδοθηλίου έχει εκτιμηθεί ότι είναι 500 γραμμάρια στο μέσο ενήλικα άνθρωπο και η πλειονότητα του βρίσκεται στα αγγεία των πνευμόνων[16]. Μεταξύ των πολλών λειτουργιών του, ένα υγιές ενδοθήλιο χρησιμεύει για να παρέχει μία αντι-θρομβωτική, αντι-φλεγμονώδη και αντι-αθηρωματική επιφάνεια και

παράλληλα συμβάλει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της διαπερατότητας των αγγείων. Το ενδοθήλιο παράγει πολλές αγγειοδραστικές ουσίες που μπορούν να επηρεάσουν την συσταλτικότητα των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν χάλαση είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO), το μονοξειδίο του άνθρακα (CO), η προστακυκλίνη (PGI₂), και η ενδοθηλίνη (μέσω υποδοχέων ETB).

Μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν σύσπαση είναι τα ενδοϋπεροξειδία, η θρομβοξάνη A₂ και η ενδοθηλίνη (μέσω των υποδοχέων ETA). Τα περισσότερα κύτταρα έχουν την ικανότητα να ανταποκρίνονται στην φυσική παραμόρφωση μέσω μηχανισμών που μετατρέπουν το μηχανικό ερέθισμα σε χημική δραστηριότητα. Λόγω της θέσης τους στην εσωτερική επιφάνεια των αγγείων τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν τις διατμητικές δυνάμεις σε όλη την κορυφαία επιφάνεια τους. Οι διατμητικές δυνάμεις που προκαλεί μια ταχεία αύξηση της ροής του αίματος που συμβαίνει κατά την διάρκεια της στύσης προκαλεί μια ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών (Εικόνα 7). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, προκαλώντας μια αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και την επακόλουθη ενεργοποίηση της ενδοθηλιακή συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS). Υπάρχουν και άλλα εναλλακτικά μονοπάτια όπως μέσω της φωσφορυλίωσης της Akt (γνωστή ως κινάση πρωτεΐνης B) και της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που έχουν ίδιο αποτέλεσμα. Φαίνεται ότι οι δυνάμεις διάτμησης μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή πολλών αγγειοδραστικών παραγόντων από το ενδοθήλιο αλλά χρειάζεται επιπλέον έρευνα.



Εικόνα 7: Μηχανισμοί ενεργοποίησης του ενδοθηλίου από δυνάμεις διάτμησης [17]

1.2.2.2 Συντονισμένη ρύθμιση λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων

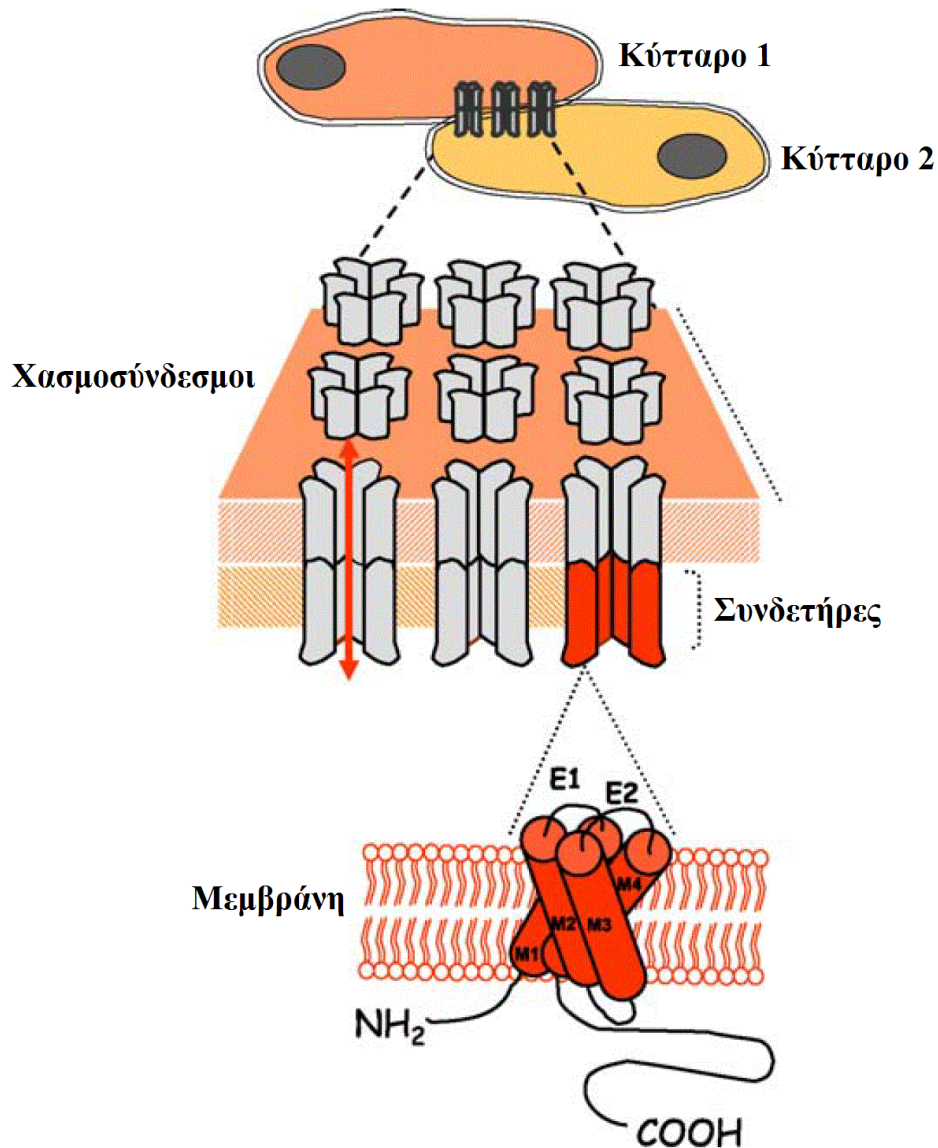
Η πλειοψηφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και των ιστών των σπαραγγωδών σωμάτων δεν βρίσκεται σε άμεση επαφή με ένα ενδοθηλιακό κύτταρο ή μια νευρική απόληξη. Για το λόγο αυτό υπάρχει μια ενδοκυττάρια επικοινωνία με σκοπό την ρύθμιση του τόνου των λείων μυών ινών συντονισμένα. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο μηχανισμούς:

1. Με εξωκυττάρια διάχυση αγγειοδραστικών ουσιών που παράγονται από το ενδοθήλιο και τις νευρικές απολήξεις
2. Με ενδοκυττάρια διάχυση δευτερευόντων αγγελιοφόρων από τα διεγερμένα κύτταρα σε γειτονικά μέσω χασμοσυνδέσμων

Οι μηχανισμοί αυτοί εκτός από μεμονωμένα μπορεί να δρουν και συμπληρωματικά στην διάδοση των ρυθμιστικών σημάτων.

Για τον πρώτο μηχανισμό απαιτείται η έκκριση επαρκούς συγκέντρωσης ουσιών κοντά σε ένα πληθυσμό κυττάρων στόχων. Το μέγεθος της απόκρισης θα καθοριστεί από τον αριθμό των κυττάρων που διεγέρθηκαν άμεσα από την εκκρινόμενη ουσία. Για την ενδοκυττάρια διάχυση δεν απαιτείται κάθε κύτταρο να ενεργοποιείται από το αρχικό ερέθισμα. Ένα μόνο κύτταρο μπορεί να διεγερθεί από μία ουσία που εκκρίνεται και να δημιουργήσει δευτερεύοντες αγγελιοφόρους που θα διαχυθούν σε γειτονικά κύτταρα. Σε αυτόν τον μηχανισμό, το μέγεθος της απόκρισης θα είναι ευθέως ανάλογο προς τον αριθμό των κυττάρων που ενεργοποιούνται από την διάχυση των ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων και όχι από τον αριθμό των κυττάρων που διεγείρονται απευθείας από την εκκρινόμενη ουσία.

Η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων γίνεται μέσω συνάψεων επικοινωνίας (χασμοσυνδέσμων) (Εικόνα 8). Οι συνάψεις αυτές απεικονίζονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ως ευρείες περιοχές, όπου οι κυτταρικές μεμβράνες των παρακειμένων κυττάρων συμπλησιάζουν η μία την άλλη αφήνοντας όμως ένα στενό διάστημα ανάμεσά τους (χάσμα - gap) και γι' αυτό καλούνται επίσης και χασματικές. Σε κάθε χασματική σύναψη διακρίνονται σχηματισμοί ως κυκλικές κηλίδες που φέρουν στο κέντρο τους μερικές εκατοντάδες πόρων. Οι σχηματισμοί αυτοί καλούνται συνδετήρες (connexons). Κάθε συνδετήρας αποτελείται από εξαμερή διαμεμβρανικά πρωτεϊνικά μόρια (connexins) που διασχίζουν τις κυτταρικές μεμβράνες. Οι πόροι των γειτονικών κυττάρων ευθυγραμμίζονται, δημιουργώντας έτσι ένα δίαυλο επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων.



Εικόνα 8: Σχηματική απεικόνιση χασμοσυνδέσμων και συνδετήρων μεταξύ δύο γειτονικών κυττάρων[18]

Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων έχει φανεί ότι εκφράζουν συνδετίνη 40 (Cx40) και συνδετίνη 43 (Cx43), ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν Cx37, Cx40 και Cx43[19]. Οι πρωτεΐνες συνδετίνης έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 1 - 5 λεπτά[20]. Αυτό σημαίνει ότι τα διαμεμβρανικά αυτά μόρια είναι ιδιαίτερα δυναμικές δομές που έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν ή να ενισχύσουν τις απαντήσεις των λείων μυών. Ενώ ο ρόλος των περισσότερων συνδετινών δεν έχει μελετηθεί σε ιστούς των γεννητικών οργάνων, η έκφραση της Cx43 έχει επιβεβαιωθεί

στα λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από τα σηραγγώδη σώματα του πέους[19, 20]. Οι συνάψεις επικοινωνίας είναι διαπερατές σε ένα ευρύ φάσμα μορίων όπως ιόντα, κυκλικά μονοφωσφορικά και τριφωσφορικά νουκλεοτίδια, αμινοξέα, γλυκόζη και τους μεταβολίτες της, μικρά τμήματα RNAs και μικρά πεπτίδια[21-23]. Οι δομές αυτές δεν είναι ομοιόμορφα διαπερατές αλλά φαίνεται ότι παρουσιάζουν εξειδίκευση και εκλεκτικότητα αν και οι μηχανισμοί που το επιτυγχάνουν είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι.

1.2.2.3 Μηχανισμός σύσπασης των λείων μυϊκών ινών

1. Ο ρόλος του ασβεστίου

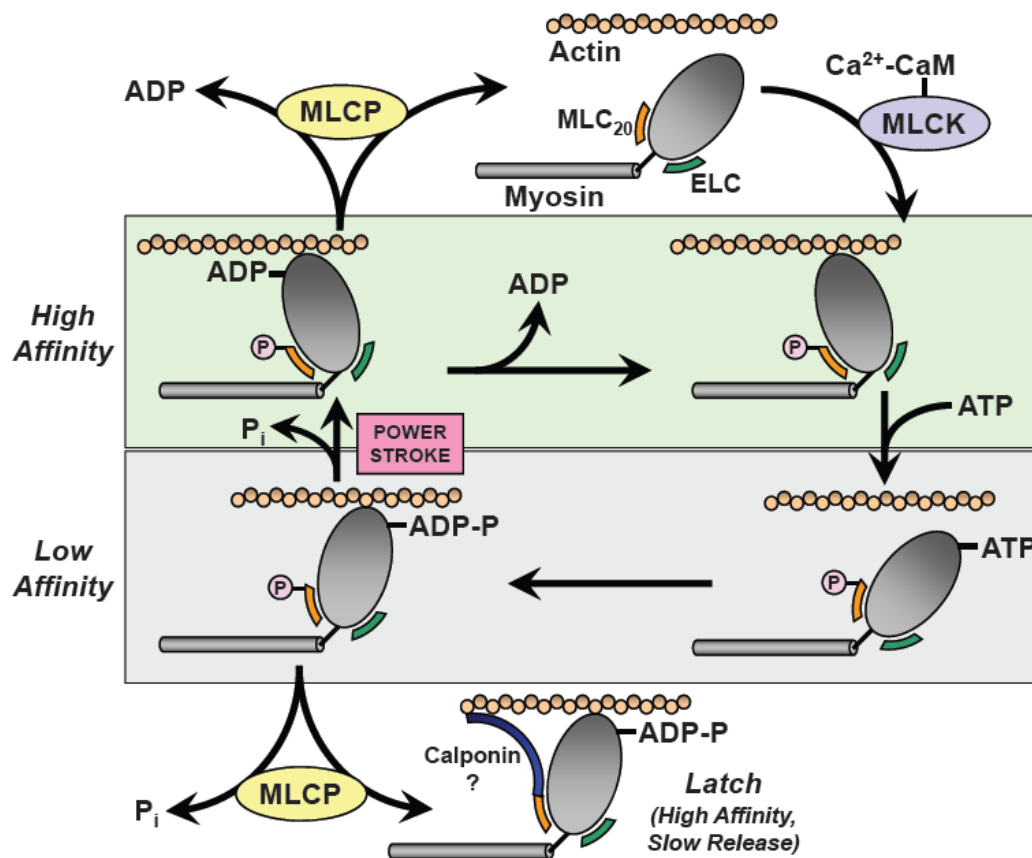
Η σύσπαση των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών συνδέεται με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{++} . Ωστόσο το ενδοκυττάριο Ca^{++} δρα έμμεσα μέσω μιας πρωτεΐνης της καλμοδουλίνης η οποία έχει την ικανότητα να δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου. Το σύμπλοκο που δημιουργείται αυξάνει την συγγένεια του με την κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MLCK) και την ενεργοποιεί. Η καλμοδουλίνη στην συνέχεια συνεχώς φωσφορυλιώνει την σερίνη-19, υπόλειμμα της MLC20. Η παρουσία του ATP, επιτρέπει την φωσφορυλίωση της ακτίνης και την ενεργοποίηση της ATPάσης της μυοσίνης, η οποία τελικά προκαλεί την κίνηση της εγκάρσιας γέφυρας με επακόλουθο κίνηση του μορίου της ακτίνης.

2. Ρυθμιστικά μόρια που επηρεάζουν την σύσπαση

i. Φωσφατάση της MLC και Rho-kinase

Για κάθε δεδομένη συγκέντρωση ενδοκυττάρια Ca^{2+} , η σύσπαση μπορεί να ενισχυθεί επιπλέον με την αναστολή της φωσφατάσης της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MLCP). Έτσι ο ρυθμός αποφωσφορυλίωσης (αδρανοποίηση) της μυοσίνης με την κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MLCK) γίνεται πιο αποτελεσματικός. Οι δραστηριότητα των MLCP διαμορφώνεται από πολλούς παράγοντες αλλά οι πιο καλά μελετημένος μηχανισμός είναι οι επίδραση της Rho/Rho-κινάσης(ROCK) (Εικόνα 9). Η ενεργοποιημένη ROCK φωσφορυλιώνει και αδρανοποιεί τη φωσφατάση της μυοσίνης στις λείες μυϊκές ίνες, αποτρέποντας την αποφωσφορυλίωση του MLC (Myosin Light Chain), οδηγώντας σε ευαισθητοποίηση

στο Ca^{2+} των λείων μυϊκών ινών. Στους λείους μυς των γεννητικών οργάνων τόσο για τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά, το μονοπάτι της Rho/Rho-κινάσης και οι επιπτώσεις του στην MLCP έχουν αποδειχθεί ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συσταλτικότητας[24-26].



Εικόνα 9: Μηχανισμός σύσπασης των λείων μυών. Adapted from Kim NN, Vascular physiology of erectile function, In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I, Wyllie MG, editors, Textbook of Erectile Dysfunction, 2nd Edition. New York, USA: Informa Healthcare, 2009.

- ii. Ρυθμιστικός ρόλος των πρωτεϊνών που συνδέονται με την ακτίνη στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (VSMCs)

Παρόλο που η μυοσίνη θεωρείται ο μοριακός κινητήρας για την σύσπλη, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ένταση της σύσπασης δεν είναι ανάλογη της φωσφορυλίωσης της MLC₂₀[27]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν και

άλλες πρωτεΐνες που μπορούν να ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση ακτίνης – μυοσίνης. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η καλδεσμόνη, η καλπονίνη και η τροπομυοσίνη. Η καλδεσμόνη και η καλπονίνη έχουν την ικανότητα να προσδένονται στην ακτίνη και την μυοσίνη αναστέλοντας την δραστηριότητα της ΑΤΡάσης της μυοσίνης καταστέλλοντας την ανάπτυξη του τόνου του λείου μυός[27, 28]. Η τροπομυοσίνη συνδέεται στενά με τα νημάτια ακτίνης, σχηματίζοντας ένα συνεχές κλώνο με μορφή τυλιγμένης σπείρας.

iii. Παρατεταμένη σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων –ένα μοναδικό χαρακτηριστικό

Τα κύτταρα αυτά έχουν την δυνατότητα να διατηρούν την ένταση της σύσπασης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους χωρίς αυτό να συνοδεύεται από υψηλή κατανάλωση ενέργειας. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, έχει συσχετιστεί με την μείωση της φωσφορυλίωσης της MLC20 και την χαμηλή δραστηριότητα της ΑΤΡάσης της μυοσίνης[29].

3. Μονοπάτια μεταγωγής σημάτων που ρυθμίζουν τον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων

i. Σηματοδοτικά μονοπάτια των Map-κινασών (IP3, DAG και PKC)

Οι αγγειοσυσταλτικές ουσίες όπως η νορεπινεφρίνη (α 1-αδρενεργικούς υποδοχείς), η ενδοθηλίνη-1 (recepttors ETA), η αγγειοτενσίνη II (AT1 υποδοχείς), προσταγλανδίνη P2α (υποδοχείς ΠΠ) και θρομβοξάνης A2 (recepttors TP) δεσμεύουν του υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ενεργοποίηση των διαμεμβρανικών υποδοχέων, οδηγεί στη δημιουργία δεύτερων διαβιβαστών (cAMP, DAG, IP3), οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν πρωτεΐνες (PKA, PKC, CAM-kinase) που μεταδίδουν περαιτέρω το μήνυμα. Μέσω αυτού του σηματοδοτικού μονοπατιού, η IP3 το μεταφέρει το μήνυμα στις ενδοκυτταρικές αποθήκες Ca^{2+} με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του, επηρεάζοντας την συσταλτικότητα του κυττάρου.

Η DAG είναι επίσης ένας σημαντικός αγγελιοφόρος που ενεργοποιεί άμεσα το PKC, μια οικογένεια ισοενζύμων που συμμετέχουν σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και έχουν την ικανότητα να μετατοπίζονται μεταξύ του κυτταροπλάσματος και της μεμβράνης του κυττάρου. Όσον αφορά τον τόνο των λείων μυών, το PKC μπορεί να

ρυθμίσει τα κανάλια ιόντων ή να φωσφορυλιώνει πολλές επιφάνειες ώστε να διευκολυνθεί η συστολή[27, 30]. Η PKC με παρόμοιους μηχανισμούς φαίνεται ότι προκαλεί σύσπαση μέσω του Ca^{2+} .

Ένας άλλος μηχανισμός είναι η αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{2+} με την είσοδο του εξωκυττάριου από ειδικά κανάλια, χωρίς να αλλάζει το δυναμικό της μεμβράνης[31]. Η νορεπινεφρίνη, η ενδοθηλίνη, η αγγειοπιεσίνη και η αγγειοτενσίνη II προκαλούν το άνοιγμα των καναλιών, κάνοντας το Ca^{2+} διαπερατό. Η δραστηριότητα αυτή δεν εξαρτάται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα του Ca^{2+} . Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοια μονοπάτια ρυθμίζουν το Ca^{2+} στα νεύρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία όμως διεγείρονται από αγγειοδραστικές ουσίες που παράγονται από ένζυμα που εξαρτώνται από το Ca^{2+} .

ii. Μονοπάτια των κυκλικών νουκλεοτιδίων.

Τα κυκλικά νουκλεοτίδια μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) και μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) είναι ενδοκυττάρια διαβιβαστές και είναι ένας από τους κύριους τρόπους ώστε να επιτευχθεί η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το VIP και οι προσταγλανδίνες E και D, ενεργοποιούν τις G-πρωτεΐνης (Gs), οι οποίες διεγείρουν την μεμβράνη του πλάσματος που συνδέεται με το cGMP. Η διαλυτή cGMP ενεργοποιείται άμεσα από το NO και το CO. Τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρια cAMP και cGMP προκαλούν την ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από αυτά πρωτεϊνικών κινασών (CAK και cGK)[32, 33]. Και οι δύο κινάσες μπορούν να ενεργοποιηθούν τόσο από το cAMP όσο και το cGMP, αλλά για την διασταυρούμενη ενεργοποίηση απαιτούνται δεκαπλάσιες ποσότητες κυκλικού νουκλεοτιδίου[27]. Εκτός από την ειδική αυτή ενεργοποίηση οι CAK και cGK μπορούν να ενεργοποιηθούν και με μηχανικό τρόπο. Ωστόσο ο κυρίαρχος μηχανισμός για την ενδοκυττάρια μείωση των συγκεντρώσεων του Ca^{2+} , που θα οδηγήσει σε χάλαση των λείων μυϊκών ινών, είναι αυτός μέσω των κυκλικών νουκλεοτιδίων[27, 34-36].

iii. Φωσφοδιεστεράσες

Οι φωσφοδιεστεράσες (PDE) είναι ένζυμα που ελέγχουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση και αναστέλλουν την αποδόμηση των κυκλικών νουκλεοτιδίων, όπως του cAMP και cGMP λαμβάνοντας μέρος στην ορμονική σηματοδότηση. Υπάρχουν 11

γνωστές υποκατηγορίες PDE που βρίσκονται σε διάφορα ανθρώπινα κύτταρα προκαλώντας διάφορες ενέργειες[37-40]. Μέχρι σήμερα έξι από αυτές (PDE1, 2, 3, 4, 5 και 11) έχει φανεί ότι έχουν φαρμακολογική αξία, ενώ η κατανομή τους ποικίλει στους διάφορους ιστούς. Η PDE5 είναι αυτή που εντοπίζεται στα σηραγγώδη σώματα αλλά και στον πνεύμονα και μέσω του cGMP συμβάλει στην χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Εκτός όμως από την PDE5 έχουν εντοπιστεί και οι PDE 2, 3, 4 στον ανθρώπινο στυτικό ιστό. Με ανοσοϊστοχημεία φαίνεται ότι οι PDE4 και PDE4A πιθανά να έχουν ένα σημαντικό ρόλο στα σηραγγώδη σώματα. Θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί η συγχορήγηση PDE5i και PDE4i για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας[41].

4. Οι κύριοι ρυθμιστές της συσταλτικότητας των λείων μυών του πέους

i. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Παρότι είναι ένα απλό μικρό μόριο, το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένας σημαντικός βιολογικός ρυθμιστής. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO), δρα ως σηματοδοτικός παράγοντας (signaling agent) μεταξύ βιολογικών κυττάρων σε μια μεγάλη ποικιλία χημικών διεργασιών. Το NO παράγεται με στερεοειδική οξειδωση του αζώτου ακραίας γουανίνης της L-αργινίνης με τη μεσολάβηση συνθετασών του NO (eNOs, nNOs, iNOs)[42, 43]. Μετά την απελευθέρωση του NO από στις νευρικές απολήξεις ή από το ενδοθήλιο, αυτό εύκολα διαπερνά την πλασματοκυτταρική μεμβράνη για να φτάσει στο στόχο, όπως είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα των σηραγγωδών σωμάτων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση και συσώρευση του δεύτερου αγγελιοφόρου μορίου του cGMP, μέσω ενεργοποίησης της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC), η οποία είναι ο κύριος ενδοκυττάριος υποδοχέας για το NO. Η ενεργοποίηση της sGC θεωρείται το πιο σημαντικό βήμα για να ξεκινήσει ένας καταρράκτης αντιδράσεων που θα οδηγήσει στην μείωση του Ca^{2+} ενδοκυττάρια και την χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Υπάρχουν όμως ενδείξεις πως το NO μπορεί να δρα και σε άλλους κυτταρικούς στόχους όπως αντλίες ιόντων, επιτυγχάνοντας χάλαση με ένα μηχανισμό διαφορετικό από αυτόν του cGMP[44, 45].

ii. Προσταγλανδίνες

Είναι μια μεγάλη ομάδα βιολογικά δραστικών, ακόρεστων λιπαρών οξέων με 20 άτομα άνθρακα που παράγονται κατά τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος,

διαμέσου της οδού της κυκλοξυγενάσης. Λειτουργούν σαν τοπικές ορμόνες που σχηματίζονται ταχέως, δρουν στην γειτονική περιοχή και στην συνέχεια διασπώνται και καταστρέφονται από ένζυμα. Ο ακριβής ρόλος των προσταγλανδινών στον μηχανισμό της στύσης δεν είναι ξεκάθαρος. Σε in vitro μελέτες φάνηκε ότι προκαλούν μια αυτόματη ρυθμική συσταλτικότητα στον ιστό των σηραγγωδών σωμάτων[46]. Επιπλέον η αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω της PGI2 (προστακυκλίνη) και του NO που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο, μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη της πήξης του αίματος, δεδομένου ότι η ροή του αίματος μέσα στα σηραγγώδη σώματα, είναι αμελητέα κατά την πλήρη στύση. Τα λεία μυϊκά κύτταρα από σηραγγώδη ιστό ανθρώπου έχει φανεί ότι παράγουν PGE2 και PGF2α[47].

iii. Ο ρόλος του οξυγόνου

Η μερική πίεση του οξυγόνου στα σηραγγώδη σώματα έχει φανεί ότι παίζει ενεργό ρόλο στην στύση του πέους[48, 49]. Η μερική πίεση αλλάζει ανάλογα με την φάση της στύσης. Στην φάση της χάλασης το PO₂ του αίματος μέσα στα σηραγγώδη είναι παρόμοιο με αυτό του φλεβικού αίματος (~35 mm Hg). Μετά από ενδοσηραγγώδη έγχυση παπαβερίνης και φαιτολαμίνης για πρόκληση στύσης η PO₂ ανέρχεται στα επίπεδα του αρτηριακού αίματος (~100 mm Hg). Η ιδιότητα του πέους να αλλάζει την PO₂ δεν παρατηρείται σε κανένα άλλο όργανο και αποτελεί ένα μοναδικό ρυθμιστικό μηχανισμό για την χάλαση και σύσπαση των λείων μυών. Στην φάση της χάλασης του πέους αναστέλλεται η σύνθεση NO, ενώ όταν αυξάνεται η PO₂ το ενδοθήλιο μπορεί να συνθέσει NO συμβάλλοντας στην χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Φαίνεται ότι το οξυγόνο μπορεί να ρυθμίζει την παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών που συμβάλουν στο πολύπλοκο μηχανισμό της στύσης.

iv. Αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο (VIP)

Το VIP ανιχνεύεται στα σηραγγώδη σώματα και εμφανίζει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις το εγγύς τμήμα του πέους. Φαίνεται ότι επιδρά στην συνθετάση του NO αλλά παράλληλα είναι ένας μη αδρενεργικός, μη χολινεργικός νευροδιαβιβαστής. Ο ρόλος στην εμφάνιση και διατήρηση της στύσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

v. Ενδοθηλίνες

Οι ενδοθηλίτες, τρία πεπτιδία ενδοθηλιακής προέλευσης, έχουν διάφορους τύπους υποδοχέων μέσω των οποίων ασκούν ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση και μέτρια αγγειοδιασταλτική δράση. Δρουν σαν παρακρινείς ορμόνες και συμβάλουν στο έλεγχο του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων. Στο σηραγγώδες σώμα συντίθεται η ET-1 η οποία προκαλεί ισχυρή και παρατεταμένη σύσπαση στους λείους μυς[50, 51]. Δύο κύριοι υπότυποι υποδοχέων ενδοθηλίνης (ETA και ETB) έχουν ταυτοποιηθεί ότι εκφράζονται και εντοπίζονται στα σηραγγώδη σώματα. Αν και ο ρόλος τους στην στύση παραμένει ασαφής, πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η χορήγηση ET-1 και ET-3 αυξάνει την πίεση στα σηραγγώδη σώματα, πιθανά μέσω αύξησης της παραγωγής του NO[52].

1.2.3 Αγγειακές μεταβολές στο πέος κατά την στύση.

1.2.3.1 Αγγειακές μεταβολές στα σηραγγώδη σώματα κατά την στύση.

Η κατανόηση του μηχανισμού και η αναγνώριση των αιμοδυναμικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της στύσης, επέτρεψε τον διαχωρισμό της σε έξι φάσεις.

i. Φάση της χάλασης

Ο τόνος των λείων μυϊκών ινών των αιματικών κόλπων και των αρτηριών των σηραγγωδών σωμάτων παίζει καθοριστικό ρόλο στον μηχανισμό της στύσης. Στην φάση που το πέος είναι σε χάλαση, οι λείες μυϊκές ίνες βρίσκονται σε σύσπαση και η μικρή ποσότητα του αίματος που ρέει προς τα σηραγγώδη έχει τροφικό ρόλο. [53, 54]. Η μέγιστη συστολική ροή του αίματος στις σηραγγώδεις αρτηρίες είναι περίπου 15cm/sec ενώ πολύ χαμηλή είναι και η τελοδιαστολική ροή. Οι σηραγγώδεις αρτηρίες κάτω από την επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι σε σύσπαση και η διάμετρος τους είναι περίπου 0,05 εκ. Οι τιμές των αερίων του αίματος στα σηραγγώδη σώματα είναι παρόμοιες με αυτές του φλεβικού αίματος (περίπου 20-40mmHg). Η απαγωγή του αίματος γίνεται πολύ εύκολα από το φλεβικό δίκτυο με αποτέλεσμα η ενδοσηραγγώδης πίεση να είναι παρόμοια με αυτή του φλεβικού δικτύου δηλαδή 5-7mmHg.

ii. Φάση πλήρωσης

Αποτέλεσμα οποιοσδήποτε σεξουαλικού ερεθίσματος είναι η δημιουργία νευρικού ερεθίσματος στα σηραγγώδη σώματα, το οποίο προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων του πέους και των σηραγγωδών κόλπων. Ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι το μονοξειδίο του αζώτου ενώ πιθανά να συμμετέχουν και άλλοι όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP). Το ερέθισμα προκαλεί αγγειοδιαστολή και πλήρωση του πέους με αίμα και ελαφρά επιμήκυνση του. Η συστολική ταχύτητα ροής του αίματος αυξάνεται (>30cm/sec) με παράλληλη αύξηση και της τελοδιαστολικής ροής (10-15cm/sec). Η ενδοσηραγγώδης πίεση παραμένει η ίδια όπως και στην φάση ηρεμίας ενώ η μερική πίεση οξυγόνου αυξάνεται σημαντικά (90-100mmHg).

iii. Φάση διόγκωσης

Διαρκεί ελάχιστα και αρχικά στην φάση αυτή παρατηρείται επιπλέον χάλαση των λείων μυϊκών και συνεπώς αυξημένη παροχή αίματος μέσα στα σηραγγώδη σώματα. Σε αυτό εκτός από τους νευροδιαβιβαστές που αναφέρθηκαν, σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν και αγγειοδιασταλτικές ουσίες που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο των αρτηριών και των φλεβικών κόλπων των σηραγγωδών σωμάτων, όπως η βραδυκινίνη[55]. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) απελευθερώνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες γεγονός που συμβάλει καθοριστικά στην επιμήκυνση και διόγκωση του πέους. Η αυξημένη παροχή αίματος προκαλεί αύξηση της ενδοσηραγγώδους πίεσης, η οποία αποκτά τιμές παρόμοιες με αυτές της μέσης αρτηριακής πίεσης. Όσο αυτή αυξάνεται παρατηρείται σταδιακή μείωση της αιματικής ροής. Στην φάση που η ενδοσηραγγώδης πίεση υπερβεί την διαστολική αρτηριακή πίεση, η παροχή αίματος περιορίζεται μόνο στην συστολική φάση της αρτηριακής πίεσης. Ο δείκτης αντίστασης αυξάνει σε τιμές 0,8 – 0,9 γεγονός που σημαίνει ότι η ροή του αίματος γίνεται με δυσκολία. Οι αυξημένες αυτές πιέσεις που επικρατούν στα σηραγγώδη σώματα προκαλούν συμπίεση των φλεβών πάνω στον ινώδη χιτώνα και έναρξη της λειτουργίας του μηχανισμού της φλεβικής σύγκλεισης.

iv. Φάση πλήρους στύσης

Αποτελεί την κύρια φάση τη στύσης στην οποία το πέος φτάνει στην ανώτατη χωρητικότητα και ο μηχανισμός φλεβικής σύγκλεισης είναι σε πλήρη λειτουργία. Η

ενδοσηραγγώδης πίεση ανέρχεται στο 80% της συστολικής. Η παροχής αίματος γίνεται μόνο στην φάση της συστολικής αρτηριακής πίεσης αφού η ενδοσηραγγώδης είναι σταθερά μεγαλύτερη της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Το πέος είναι σε γωνία περίπου 90° με το σώμα. Η διάμετρος των αρτηριών στην βάση του πέους είναι μικρότερη συγκριτικά με αυτήν που παρατηρείται στην φάση διόγκωσης αλλά μεγαλύτερη από ότι στην φάση χάλασης. Η ροή στις αρτηρίες είναι μειωμένη με συνέπεια να καταγράφονται αυξημένες τιμές στον δείκτη αντίστασης ενώ οι τιμές των αερίων αίματος στα σηραγγώδη είναι όμοιες με αυτές του αρτηριακού αίματος.

v. Φάση άκαμπτης στύσης

Στην φάση αυτή μετά από ερεθισμό του αιδοϊκού νεύρου παρατηρείται σύσπαση των ισχιοσηραγγωδών μυών η οποία προκαλεί περαιτέρω αύξηση της πίεσης μέσα στα σηραγγώδη σώματα. Η πίεση υπερβαίνει την συστολική αρτηριακή πίεση με αποτέλεσμα να σταματά η παροχή αίματος στα σηραγγώδη. Η άκαμπτη στύση χρονικά είναι σύντομη και μπορεί να προκληθεί είτε αντανακλαστικά είτε εκούσια ελεγχόμενη από το ίδιο το άτομο. Η σύντομη διάρκεια αυτής της φάσης που προκαλείται από τον μυϊκό κάματο των ισχιοσηραγγωδών μυών προφυλάσσει το πέος από ισχαιμία λόγω μη παροχής αίματος στα σηραγγώδη.

vi. Φάση αποδιόγκωσης

Αρχικά παρατηρείται σύσπαση των λείων μυϊκών ινών οι οποίες προκαλεί μείωση της αρτηριακής παροχής εντός των σηραγγωδών σωμάτων. Παράλληλα η σύσπαση αυτή προκαλεί αύξηση της ενδοσηραγγώδους πίεσης κατά 5mmHg η οποία συμβάλει στην έναρξη της απαγωγής του αίματος από το φλεβικό δίκτυο και σταδιακά το πέος επανέρχεται στην κατάσταση χάλασης.

1.2.3.2 Αγγειακές μεταβολές στην ουρήθρα και την βάλανο

Κατά την διάρκεια της στύσης παρατηρείται διόγκωση του σπογγώδους σώματος και της βάλανου. Η διαφορετική ανατομία των δομών αυτών έχει σαν συνέπεια να αναπτύσσονται μικρότερες πιέσεις συγκριτικά με αυτές των σηραγγωδών σωμάτων. Η βάλανος και το σπογγώδες σώμα δεν περιβάλλονται από ινώδη χιτώνα και η

διόγκωση γίνεται από συμπίεση της εν τω βάθει ραχιαίας φλέβας και των περισπόμενων φλεβών μεταξύ των σηραγγωδών σωμάτων και της περιτονίας του Buck. Επειδή δεν υπάρχει μηχανισμός φλεβικής σύγκλεισης, η φλεβική απαγωγή είναι συνεχόμενη και πιέσεις που αναπτύσσονται ανέρχονται περίπου στο 50% των αντίστοιχων ενδοσηραγγωδών πιέσεων. Ακόμα και στην φάση που η βάλανος δέχεται πίεση κατά την διείσδυση, δεν παρατηρείται αντίστοιχα αύξηση των πιέσεων λόγω της αυξημένης επιστροφής του αίματος από το φλεβικό δίκτυο.

1.2.4 ΚΝΣ και κεντρικοί νευροδιαβιβαστές.

Στο φαινόμενο της στύσης σημαντικό ρόλο επιτελεί τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Σε επίπεδο ΚΝΣ γίνεται η επεξεργασία και ανάλυση των σεξουαλικών ερεθισμάτων (π.χ. οπτικά, οσφρητικά, ακτικά), τα οποία συσχετίζονται στον εγκεφαλικό φλοιό με δεδομένα παλιότερων εμπειριών. Επίσης το ΚΝΣ φαίνεται να έχει ρυθμιστικό ρόλο επί των νωτιαίων οδών της στύσης. Περιοχές του εγκεφάλου που έχει φανεί ότι σχετίζονται με την στύση είναι τμήμα του πρόσθιου κροταφικού λοβού (Broca), η έσω προ-οπτική περιοχή και ο παρακοιλιακός πυρήνας στον υποθάλαμο, η φαιά ουσία της περι των υδραγωγό περιοχής του μεσεγκεφάλου και ο παραγιγαντοκυτταρικός πυρήνας στον προμήκη μυελό - δικτυωτό σχηματισμό[56]. Στον νωτιαίο μυελό το κέντρο της στύσης βρίσκεται στα νευροτόμια Θ11-Ο3(συμπαθητικό) και Ι2-Ι4 (παρασυμπαθητικό). Ο πυρήνας του Onuf στο πρόσθιο κέρασ του Ι2-Ι4 νευροτομίου ελέγχει το περιφερικό νευρικό σύστημα (κινητικές ίνες του αιδοϊκού νεύρου) το οποίο με κεντρομόλες αισθητικές ίνες που ξεκινούν από την βάλανο σχηματίζουν το νωτιαίο αντανακλαστικό τόξο της στύσης. Πολλοί από τους μηχανισμούς αλλά και τους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται, βασίζονται σε πειραματικά δεδομένα κυρίως από ζώα.

i. Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι μια μονοαμίνη νευροδιαβιβαστής που παράγεται από νευρώνες (νευρικά κύτταρα) του εγκεφάλου που λέγονται ντοπαμινεργικοί. Για να δράσει συνδέεται με τους αντίστοιχους υποδοχείς στους νευρώνες στόχους. Έχουν αναγνωρισθεί έως τώρα 5 υποδοχείς που ονομάζονται D₁, D₂, D₃, D₄ και D₅. Οι D₂

είναι αυτοί που σχετίζονται κυρίως με την στύση και η διέγερση τους διευκολύνει την επίτευξη της. Ντοπαμινεργικοί υποδοχείς εντοπίζονται στην έσω προ-οπτική περιοχή, στον παρακοιλιακό πυρήνα καθώς και σε νευρώνες που ξεκινούν από τον υποθάλαμο και νευρώνουν τους αυτόνομους αλλά και σωματικούς πυρήνες της στύσης, στην οσφυοϊερά μοίρα της σπονδυλικής στήλης[57, 58]. Οι D₂ υποδοχείς φαίνεται να διεγείρονται και από το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Η απομορφίνη είναι άμεσος διεγέρτης των υποδοχέων ντοπαμίνης, έχει τις ιδιότητες αγωνιστή αμφότερων των D1 και D2 υποδοχέων και όταν χορηγείται συστηματικά σε αρσενικούς αρουραίους προκαλεί στύση του πέους[59].

ii. Ωκυτοκίνη

Παράγεται από τον υποθάλαμο, αποθηκεύεται και εκκρίνεται από τον οπίσθιο αδένα της υπόφυσης και δρα κυρίως ως νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Τα επίπεδα της στο αίμα αυξάνονται κατά την σεξουαλική δραστηριότητα τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Η έγχυση ωκυτοκίνης στον παρακοιλιακό πυρήνα σε αρουραίους προκαλεί χασμουρητό και στύση. Φαίνεται ότι επηρεάζει την στύση κυρίως επιδρώντας στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (I2-14) και λιγότερο στο σωματικό[60]. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η διέγερση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον παρακοιλιακό πυρήνα επάγει την παραγωγή της ωκυτοκίνης η οποία με την σειρά της επηρεάζει θετικά την σεξουαλική επιθυμία και δραστηριότητα[61]. Επίσης φαίνεται ότι η ωκυτοκίνη δρα σε νευρώνες η δραστηριότητα των οποίων εξαρτάται από τα επίπεδα του NO[62].

iii. Σεροτονίνη

Είναι μια μονοαμίνη που παράγεται από νευρώνες που το κυτταρικό τους σώμα βρίσκεται κυρίως στους πυρήνες της ραφής που εδράζονται νευροανατομικά στο μέσο εγκέφαλο και τη γέφυρα του εγκεφαλικού στελέχους. Ο τελικός νευράξονας των νευρώνων αυτών καταλήγει σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η επίδραση της στην στύση καθορίζεται ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα που θα δράσει. Έτσι όταν δρα στους 5-HT_{1A} και στους 5-HT₂, η στύση αναστέλλεται αλλά διευκολύνεται η εκσπερμάτιση ενώ όταν διεγείρονται οι 5-HT_{1C} προκαλείται στύση[63].

iv. Νορεπινεφρίνη

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της νορεπινεφρίνης στην διαδικασία της στύσης είναι λίγα. Πάντως με τα μέχρι τώρα στοιχεία φαίνεται ότι η αυξημένη νοραδρενεργική δραστηριότητα διεγείρει ενώ η μειωμένη αναστέλλει την σεξουαλική λειτουργία[64]. Τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα η χορήγηση κλονιδίνης (α_2 -αδρενεργικού αγωνιστή) συνδέεται με μείωση της σεξουαλικής συμπεριφοράς ενώ η χορήγηση υοχιμβίνης (ανταγωνιστής α_2 - υποδοχέων) αυξάνει τη σεξουαλική δραστηριότητα[65].

v. Κανναβινοειδή

Η χορήγηση ενός ανταγωνιστή για τον CB1 υποδοχέα των κανναβινοειδών φαίνεται ότι ενισχύει την ανταπόκριση στην απομορφίνη για την πρόκληση στύσης[66]. Ο μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι μέσω ρύθμισης των υποδοχέων της ωκυτοκίνης στον παρακοιλιακό πυρήνα[67].

vi. Οπιοειδή

Τα ενδογενή οπιοειδή είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την σεξουαλική λειτουργία αλλά ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η χορήγηση μορφίνης αναστέλλει την στύση αλλά και το χασμουρητό στους αρουραίους που προκαλείται από την ωκυτοκίνη και απομορφίνη, πιθανά ασκώντας ανασταλτική δράση στην μετάδοση του σήματος της ωκυτοκίνης σε κεντρικό επίπεδο[68]. Η χορήγηση μορφίνης στον παρακοιλιακό πυρήνα σε αρουραίους, εμποδίζει την πρόκληση στύσης χωρίς επαφή και μειώνει την συνουσία. Η δράση αυτή πιθανά να οφείλεται στην μείωση παραγωγής του NO ενδοκυττάρια[68, 69].

vii. γ -αμινοβουτυρικό οξύ

Τα δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο του γ -αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) δείχνουν ότι λειτουργεί σαν ανασταλτικός ρυθμιστής των αντανεκλαστικών οδών (αυτόνομων και σωματικών) που εμπλέκονται στην στύση[70]. Η ενεργοποίηση των A υποδοχέων του GABA στον παρακοιλιακό πυρήνα μειώνει την πρόκληση στύσης και το χασμουρητό που προκαλεί η χορήγηση απομορφίνης και ωκυτοκίνης[70].

viii. *ACTH και α -MSH (μελανοτροπίνη)*

Η ενδοφρέβια χορήγηση αυτών των ορμονών επάγει την πρόκληση στύσης και παράλληλα προκαλεί χασμουρητό και τέντωμα[14]. Ειδικά για την στύση φαίνεται να εμπλέκεται ο υποδοχέας 4 της μελανοτροπίνης (MC4), ωστόσο οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην διαδικασία δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως.

ix. *Μονοξειδίο του αζώτου (NO)*

Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι εντός του ΚΝΣ το NO μπορεί να ρυθμίζει την σεξουαλική συμπεριφορά και την στύση του πέους[71, 72]. Το NO μπορεί να ενεργεί σε αρκετές περιοχές του ΚΝΣ όπως η μέση προοπτική περιοχή και ο παρακοιλιακός πυρήνας[72, 73]. Η έγχυση αναστολέων της NOS ενδοφλέβια ή στον παρακοιλιακό πυρήνα σε αρουραίους, αποτρέπει τις στύσεις που προκαλούνται από αγωνιστές ντοπαμίνης και ωκυτοκίνης. Η ανασταλτική δράση αυτή δεν παρατηρήθηκε όταν συνχορηγήθηκε ταυτόχρονα L-αργινίνη η οποία αποτελεί πρόδρομο για τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO)[74].

x. *Προλακτίνη*

Τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης καταστέλλουν την σεξουαλική λειτουργία τόσο σε άνδρες όσο και σε πειραματόζωα. Σε αρουραίους τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης μειώνουν γενετήσια επιθυμία και διαταράσσουν την συμπεριφορά ως προς την συνουσία[75]. Στον άνθρωπο δεν είναι ακόμα σαφές αν οι αρνητικές συνέπειες από τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης για την σεξουαλική λειτουργία σχετίζονται με τη δράση της κεντρικά. Η προλακτίνη πιθανά να προκαλεί μείωση του σεξουαλικού ενδιαφέροντος και της σεξουαλικής επιθυμίας[76] ή πιθανά να δρα απευθείας στη συστατικότητα των λείων μυϊκών ινών των σπυραγγιδίων σωμάτων. Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από τα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης[77]. Ένα άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί είναι η αναστολή της δραστηριότητας της ντοπαμίνης και η μείωση της τεστοστερόνης.

xi. *Τεστοστερόνη και στύση*

Τα ανδρογόνα και κυρίως η τεστοστερόνη είναι αναγκαία (αν και όχι απόλυτα απαραίτητα) για την σεξουαλική επιθυμία στους άνδρες, η οποία παίζει σημαντικό

ρόλο στην πρόκληση της στύσης[78, 79]. Σε άνδρες με φυσιολογική λειτουργία των γονάδων δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της τεστοστερόνης και του σεξουαλικού ενδιαφέροντος, τη επιθυμίας και της στυτικής λειτουργίας[80]. Μετά από ευνουχισμό ή άλλες αιτίες που μειώνουν τα επίπεδα τεστοστερόνης παρατηρείται μείωση της ερωτικής επιθυμίας καθώς και διαταραχές στην στύση και εκσπερμάτιση. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη αποκαθιστά αυτές τις σεξουαλικές διαταραχές στους υπογοναδικούς ασθενείς.[81] Πάντως η πρόκληση ευνουχισμού στον άνθρωπο μπορεί να προκαλέσει από πλήρη απώλεια της λίμπιντο έως να υπάρχει φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα. Έτσι, ο ρόλος των ανδρογόνων στην στυτική λειτουργία φαίνεται να είναι πολύπλοκος και δεν προκαλεί στυτική πάντα δυσλειτουργία.

Σε υπογοναδικά άτομα η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης είναι γνωστό ότι αποκαθιστά τόσο τις νυκτερινές όσο και τις στύσεις από οπτικά ερεθίσματα. [82, 83] Για να επηρεαστούν οι νυκτερινές στύσεις, τα επίπεδα τεστοστερόνης πρέπει να πέσουν πολύ χαμηλότερα από τα κατώτερα φυσιολογικά που δίνουν τα εργαστήρια. Στους υγιείς άντρες, η τεστοστερόνη βελτιώνει την σκληρότητα αλλά και την διάρκεια τόσο στις νυκτερινές όσο και στις αυθόρμητες στύσεις [83]. Έτσι είναι πιθανόν η τεστοστερόνη να δρα και στους κινητικούς νευρώνες των γραμμωτών μυών του πέους. Άλλα δημοσιεύματα αναφέρουν ότι τα ανδρογόνα μπορεί να δρουν απευθείας στον στυτικό ιστό μέσω μεταγαγγλιονικών παρασυμπαθητικών νευρώνων[84, 85].

1.3 Στυτική δυσλειτουργία

1.3.1 Επιδημιολογία

Η στυτική δυσλειτουργία μαζί με την πρόωρη εκσπερμάτιση αποτελούν τις πιο κοινές σεξουαλικές διαταραχές για τον άντρα. Η επίπτωση της στυτικής δυσλειτουργίας αυξάνεται με την ηλικία. Σε επιδημιολογικές μελέτες όπως η MMAS (Massachusetts Male Aging Study), φάνηκε ότι σε άντρες ηλικίας 40 έως 70 ετών η συχνότητα εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας ήταν: ήπια 17%, μέτρια 17% και σοβαρή 5,1%. Η αξιολόγηση των ίδιων ασθενών μετά από 8 περίπου χρόνια έδειξε αύξηση της ΣΔ αντίστοιχα σε ήπια 17%, μέτρια 34% και σοβαρή 15%[86]. Σε άλλη μελέτη στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης της ΣΔ είναι: 30,7% για άνδρες ηλικίας 57-64 ετών, 44.6% για 65-74 ετών και 43.5% για 75-85[87]. Πολλές ταξινομήσεις έχουν προταθεί για την στυτική δυσλειτουργία με βάση τα αίτια ή τους μηχανισμούς. Τα αίτια της οργανικής στυτικής δυσλειτουργίας φαίνονται στον πίνακα.

Ταξινόμηση της στυτικής δυσλειτουργίας	
Οργανική	
Ανατομικά/Τραύμα	
<ul style="list-style-type: none">• Μέγεθος (μικροφαλία /πεεκτομή)• Φίμωση• Συγγενής κάμψη του πέους• Νόσος Peyronie	
Αγγειακά	
<ul style="list-style-type: none">• Αρτηριακά• Μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης• Μικτά	
Ενδοκρινολογικά	
Νευρογενή	
<ul style="list-style-type: none">• Κεντρικά• Περιφερικά	
Από φάρμακα	
Άλλα (π.χ. αιματολογικά νοσήματα / πριαπισμός)	
Ψυχογενής	

1.3.2 Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν δεδομένα από την βιβλιογραφία ότι η στυτική δυσλειτουργία για άντρες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών σχετίζεται σημαντικά με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η στεφανιαία νόσος και το μεταβολικό σύνδρομο[88, 89]. Το κάπνισμα, διάφορα φάρμακα και ορμονικές διαταραχές είναι επίσης παράγοντες που σχετίζονται με στυτική δυσλειτουργία. Άτομα που ανήκουν χαμηλά κοινωνικοοικονομικά στρώματα έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης[90]. Ο σακχαρώδης διαβήτης δρα πολυπαραγοντικά στην πρόκληση της στυτικής δυσλειτουργίας προκαλώντας αγγειοπάθεια, νευροπάθεια και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Τέλος οι ασθενείς με υπερπλασία του προστάτη και συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία και διαταραχές εκσπερμάτισης σε ποσοστά 58-71%[91].

1.3.2.1 Συστηματικές παθήσεις και στυτική δυσλειτουργία

i. Σακχαρώδης Διαβήτης

Σύμφωνα με τα στοιχεία που δημοσιεύτηκαν από την MMAS (Massachusetts Male Aging Study) η πιθανότητα ανάπτυξης στυτικής δυσλειτουργίας σε διαβητικούς ηλικίας 40–70 ετών είναι τριπλάσια από ότι σε μη διαβητικούς[92]. Αναφέρεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης καλύπτει το ένα τρίτο τουλάχιστον των οργανικών αιτιών ΣΔ[93]. Η επίπτωση της ΣΔ στους διαβητικούς κυμαίνεται από 27,5 έως 75% στις διάφορες μελέτες[94, 95]. Η αιτιοπαθογένεια της ΣΔ στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολυπαραγοντική αφού ορμονικοί, αγγειακοί και νευρογενείς παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Η διαβητική νευροπάθεια και οι κλινικές εκδηλώσεις που την συνοδεύουν όπως ΣΔ, δυσλειτουργία του κατωτέρου ουροποιητικού και αισθητικές διαταραχές, εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε διαβητικούς ασθενείς με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) από ότι σε μη διαβητικούς[96]. Η διαβητική αγγειοπάθεια είναι ίσως ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου επιδρώντας αγγεία, στο ενδοθήλιο καθώς και στον ινώδη χιτώνα του

πέους[97]. Παρόλο που ο ρόλος της διαταραχής του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – γονάδων στους διαβητικούς ασθενείς δεν έχει απόλυτα διασαφηνιστεί, από την βιβλιογραφία φαίνεται να σχετίζεται με μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης[98, 99].

ii. Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνει κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Ο επιπολασμός της ΣΔ σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ανέρχεται στο 26,7% έναντι 13% της ομάδας ελέγχου[100]. Η ΣΔ φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ανδρογόνων, ολικής τεστοστερόνης και SHBG[101]. Επίσης στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να συνυπάρχει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων καθώς και αυξημένα επίπεδα παραγόντων φλεγμονής όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη[100].

iii. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Περίπου το 65% των ανδρών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν ΣΔ ενώ το 40% αναφέρει δυσκολία στην επίτευξη οργασμού[102]. Η αγγειακή νόσος σε αυτούς τους ασθενείς προκαλεί μείωση της αιματικής ροής στα όργανα της πυέλου. Έχει φανεί ότι 78% των ανδρών με ΧΝΑ έχει σημαντική αποφρακτική νόσο στις σπυγγώδεις αρτηρίες του πέους[103]. Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνει διουρητικά, αντιυπερτασικά, αντικαταθλιπτικά, τα οποία αποδεδειγμένα έχει φανεί ότι επιδρούν αρνητικά στον στυτική λειτουργία. Τέλος η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) η οποία είναι συχνή στους ασθενείς με ΧΝΝ έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη ΣΛ[104].

iv. Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ)

Η σεξουαλική λειτουργία και η σεξουαλική υγεία γενικότερα, απασχολεί ιδιαίτερα τους ασθενείς με ΚΥΠ. Τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού που σχετίζονται με την ΚΥΠ συνοδεύονται συχνά από ΣΔ και προβλήματα στην εκσπερμάτιση. Η σχέση μεταξύ συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) και ΣΔ είναι ανεξάρτητη από επιδράσεις άλλων παραγόντων κινδύνου για ΣΔ, όπως ηλικία, συ νοσηρότητα και τρόπου ζωής[105]. Ο κίνδυνος ΣΔ αυξάνεται με την

σοβαρότητα των LUTS και μάλιστα η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη στους νεότερους από ότι στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς[106]. Φαίνεται ότι υπάρχουν τέσσερις κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μεταξύ LUTS και ΣΔ που ερμηνεύουν την συσχέτιση τους. Αυτοί είναι οι μεταβολές στην βιοδιαθεσιμότητα του NO, ο αυξημένος τόνος των λείων μυϊκών ινών του πέους, η αθηρωμάτωση της πυέλου και οι αλλαγές στα κυκλοφορούντα ανδρογόνα. Η φαρμακευτική αγωγή για την ΚΥΠ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σεξουαλική δυσλειτουργία, επηρεάζοντας μ' αυτόν τον τρόπο την ποιότητα ζωής τους[107].

1.3.2.2 Πρωτοπαθής στυτική δυσλειτουργία

Η πρωτοπαθής στυτική δυσλειτουργία συμβαίνει από την αρχή της σεξουαλικής ζωής και συνήθως οφείλεται σε ψυχολογικά αίτια. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών το αίτιο μπορεί να είναι οργανικό όπως, μέγεθος του πέους, δυσλειτουργία του αγγειακού συστήματος ή ενδοκρινολογικές διαταραχές. Η μικροφαλλία συχνά συνδέεται και με διαταραχές στην ανάπτυξη της ουρήθρας όπως υποσπαδία η επισπαδία. Παρόλο που η στύση συνήθως είναι κανονική δεν είναι δυνατή η σεξουαλική επαφή λόγω του μήκους του πέους ή την ύπαρξη χορδής[108]. Οι αγγειακές διαταραχές σαν αίτιο πρωτοπαθούς στυτικής δυσλειτουργίας είναι σπάνιες. Μπορεί να αφορούν την απουσία των σηραγγωδών σωμάτων, την αντικατάσταση του στυτικού ιστού από ινώδη ιστό, υποπλασία των σηραγγωδών αρτηριών ή κάποια αρτηριοφλεβική επικοινωνία.

1.3.2.3 Αγγειακά αίτια

i. Αρτηριακή ανεπάρκεια

Η σχέση της αρτηριακής ανεπάρκειας με την στυτική δυσλειτουργία είναι γνωστή από παλιές δημοσιεύσεις που συσχετίζουν με το σύνδρομο Lariche. Η αθηρωμάτωση και αποφρακτική νόσος των αγγείων που τροφοδοτούν το πέος, μειώνουν την παροχή αίματος, αυξάνουν τον χρόνο μέχρι την μέγιστη στύση και μειώνουν την σκληρότητα. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αρτηριακή ανεπάρκεια είναι η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα τραύματα και η ακτινοβολία της πυέλου. Οι βλάβες των αρτηριών των γεννητικών οργάνων είναι πιο συχνή σε άνδρες με ΣΔ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ίδιας ηλικίας. Έχει

καταγραφεί επίσης υψηλός επιπολασμός ΣΔ σε άνδρες με στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ και περιφερική αγγειοπάθεια[109]. Η εμφάνιση της στυτικής δυσλειτουργίας συνήθως προηγείται 12 με 36 μήνες (Μ.Ο 24 μήνες) της καρδιαγγειακής νόσου στο 93% ασθενών. Αυτός είναι ο λόγος που αρκετοί συγγραφείς προτείνουν ότι η ΣΔ μπορεί να είναι ένα αξιόπιστος δείκτης για τον εντοπισμό της καρδιαγγειακής νόσου σε ασυμπτωματικούς άνδρες[110].

Η υπερλιπιδαιμία έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου αλλά για την ΣΔ οι μελέτες είναι αντικρουόμενες. Η υψηλή χοληστερόλη φαίνεται να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση ΣΔ κατά την διάρκεια της 25ετούς παρακολούθησης 570 ανδρών[111]. Σε μια άλλη μελέτη δεν φάνηκε συσχέτιση, σε ασθενείς ηλικίας 30 – 79 ετών με υπερλιπιδαιμία, η οποία δεν αντιμετωπίστηκε[112]. Η επίδραση της θεραπείας με στατίνες για την ΣΔ είναι επίσης αντικρουόμενη. Σε πρόσφατα δεδομένα η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς που έλαβαν στατίνες είναι 1,1% έναντι 0,4% αυτών που δεν έλαβαν[113]. Από την άλλη η χορήγηση τους βελτιώνει την ανταπόκριση στους PDE5i πιθανά λόγω της θετικής επίδρασης που έχει στο ενδοθήλιο των αγγείων[114, 115]. Η υπέρταση αποτελεί έναν επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την στυτική δυσλειτουργία και την καρδιαγγειακή νόσο. Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε άνδρες με και χωρίς ΣΔ ανάμεσα σε 270000 άτομα είναι 41,2% έναντι 19,2% αντίστοιχα[116]. Οι πιθανοί καθοριστικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΣΔ σε υπέρτασικούς ασθενείς είναι η ηλικία, η διάρκεια και η βαρύτητα της νόσου[117].

ii. Μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης

Η ανεπάρκεια του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης έχει προταθεί ως μία από τις πιο κοινές αιτίες αγγειακής στυτικής δυσλειτουργίας. Μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία παθοφυσιολογικών διεργασιών όπως:

- Εκφυλιστικές παθήσεις συνήθως μετά από τραυματισμούς του ινώδους χιτώνα που οδηγούν στην νόσο Peyronie. Η ίνωση που αναπτύσσεται στον ινώδη ιστό των σηραγγωδών σωμάτων έχει σαν συνέπεια την φλεβική διαφυγή λόγω μη καλής σύγκλεισης. Φλεβική διαφυγή μπορεί να εμφανιστεί και μετά από επέμβαση με χρήση μοσχεύματος για νόσο Peyronie [118].

- Δομικές μεταβολές στον στυτικό ιστό υπό την επίδραση παραγόντων όπως είναι η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Με το ίδιο μηχανισμό δρουν η ηλικία, τραυματισμοί, ο πριαπισμός και η ακτινοβολία για καρκίνο του προστάτη. Αυτό που γίνεται είναι η αντικατάσταση του κολλαγόνου από ινώδη ιστό και δημιουργία φλεβικής διαφυγής[119]. Αναφέρεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο μέσο ποσοστό των λείων μυϊκών ινών του πέους το οποίο σε άτομα με φυσιολογική στυτική λειτουργία ανέρχεται στο 9% ενώ έναντι 4,3% σε ασθενείς με ΣΔ[119].

1.3.2.4 Ενδοκρινολογικά

i. Υπογοναδισμός

Η τεστοστερόνη έχει βρεθεί ότι ενισχύει την σεξουαλική επιθυμία, αυξάνει την συχνότητα των σεξουαλικών πράξεων και των νυκτερινών στύσεων[120]. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία σε ποσοστό που ανέρχεται στο 23-36%[121]. Παρόλο που η ολική τεστοστερόνη σχετίζεται σημαντικά με την συνολική στυτική λειτουργία υπάρχει ένα κατώτερο όριο των 8 nmol/l, πάνω από το οποίο χάνεται κάθε θετική συσχέτιση[122]. Οι φυσιολογικοί άνδρες πιθανά να έχουν περισσότερα ανδρογόνα από τα απαραίτητα για μια φυσιολογική σεξουαλική ζωή. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη φαίνεται να παρέχει μικρή αλλά σημαντική βελτίωση στην στυτική λειτουργία σε άνδρες με χαμηλά προς φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης ενώ καλύτερο αποτέλεσμα σχετίζεται με τα νεότερα άτομα. Σε άτομα με επίπεδα τεστοστερόνης πάνω από 12 nmol/l δεν παρατηρείται κανένα όφελος[123]. Για την επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας, μετά την χορήγηση τεστοστερόνης, χρειάζονται 2-3 εβδομάδες όσον αφορά την επιθυμία, την εκσπερμάτιση και την συχνότητα επαφών και πάνω από 6 μήνες για την ΣΛ[124]. Πάντως η βελτιωμένη ΣΛ φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης κατά 30-40% συγκριτικά με την τιμή αναφοράς[125]. Το ίδιο ισχύει και για την βελτίωση που προκύπτει μετά από χορήγηση PDE5i όπου η αύξηση της τεστοστερόνης ανέρχεται στα 4 nmol/l[126].

ii. Υπερπρολακτιναιμία

Η υπερπρολακτιναιμία συνήθως οφείλεται σε αδένωμα της υπόφυσης ή σε λήψη φαρμάκων, σχετίζεται με την ΣΛ. Δευτερογενώς παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης τα οποία φαίνεται να σχετίζονται με την αναστολή έκκρισης από τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Τα χαμηλά επίπεδα προλακτίνης έχουν συσχετισθεί με μεταβολικό σύνδρομο, αγγειακή στυτική δυσλειτουργία, πρόωρη εκσπερμάτιση και αγχώδεις διαταραχές[127]. Ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός σχετίζονται επίσης με στυτική δυσλειτουργία. Ο πρώτος συνδέεται με μειωμένη ερωτική επιθυμία και λιγότερο με προβλήματα στύσης. Στον υποθυρεοειδισμό η χαμηλή έκκριση τεστοστερόνης και τα αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης φαίνεται να συμβάλουν στην ΣΔ.

1.3.2.5 Νευρογενή

Έχει υπολογιστεί ότι το 10 – 19% των περιστατικών ΣΔ είναι νευρογενούς αιτιολογίας. Από αυτές τις περιπτώσεις, η ΣΔ μέτριας και σοβαρής βαρύτητας έχει φτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία[128]. Η παρουσία μιας νευρολογικής πάθησης δεν αποκλείει την συνύπαρξη και άλλων αιτιών ΣΔ. Τα αίτια μπορεί να είναι κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας. Από το κεντρικό νευρικό σύστημα παθήσεις που σχετίζονται με ΣΔ είναι η εγκεφαλίτιδα, η επιληψία του κροταφικού λοβού, η νόσος του Parkinson, το ΑΕΕ. Άλλες παθήσεις είναι όγκοι, νόσος του Alzheimer, το σύνδρομο Shy-Drager και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Όσον αφορά τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού, οι συνέπειες τους στη ΣΛ, καθορίζονται βασικά από το κατά πόσο ατελής ή πλήρης είναι η κάκωση και από το επίπεδο της κάκωσης. Στους άντρες, τα νευροτόμια του νωτιαίου μυελού από το Θ11 έως το Ο2, ελέγχουν την «ψυχογενή στύση», δηλαδή στύση της οποίας το ερέθισμα προέρχεται από τον εγκέφαλο. Τα κέντρα που βρίσκονται στα Ι2-Ι4 είναι «αντανεκλαστικά κέντρα», δηλαδή ελέγχουν τοπικά αντανεκλαστικά. Ασθενείς με κακώσεις ψηλά στον αυχένα και στον θώρακα και εφόσον η διατομή είναι πλήρης, συνήθως δεν έχουν κυρίως αντανεκλαστικές και λιγότερο ψυχογενείς στύσεις. Όταν η κάκωση είναι κάτω από τον Ο2 μπορούν να έχουν ψυχογενείς στύσεις. Στην περίπτωση που η κάκωση είναι μεταξύ Θ11 και Ι2 οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν καθόλου στύση. Άλλες παθήσεις του νωτιαίου που σχετίζονται με ΣΔ είναι η δισχιδής ράχη, δισκοκήλη, όγκοι και η εγκάρσια μυελίτιδα.

Λόγω της στενής ανατομικής σχέσης των νεύρων των σηραγγωδών σωμάτων με τα όργανα της πυέλου, η συχνότητα εμφάνισης ιατρογενούς ΣΔ είναι συχνή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή. Η συχνότητα εμφάνισης μετά από ριζική προστατεκτομή είναι από 43 έως 100%[129], ενώ σε επεμβάσεις με προσπάθεια διατήρησης νεύρων τα ποσοστά που αναφέρονται κυμαίνονται μεταξύ 30 και 50%[130]. Άλλες επεμβάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε ΣΔ είναι η χαμηλή πρόσθια κολεκτομή, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και η αποκατάσταση κακώσεων της οπίσθιας ουρήθρας.

1.3.2.6 Φάρμακα

Υπάρχουν κατηγορίες φαρμάκων που μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση ΣΔ. Οι κυριότερες είναι τα αντιυπερτασικά, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωτικά, τα αντιανδρογόνα, τα αντιϊσταμινικά καθώς και οι ψυχοτρόπες και ναρκωτικές ουσίες.

1. Αντιυπερτασικά

i. Διουρητικά.

Αυτή η κατηγορία έχει μελετηθεί εκτεταμένα και έχει φανεί ότι επηρεάζει αρνητικά την ΣΛ. Τα δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη στην Αγγλία (Medical Research Council) έδειξαν ότι ασθενείς με ήπια υπέρταση που λάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά εμφάνισαν ΣΔ σε διπλάσιο ποσοστό έναντι αυτών που ελάμβαναν προπρανολόνη. Παρόμοια αποτελέσματα έχει δείξει και η μελέτη TOMHS όπου η επίπτωση της ΣΔ ήταν διπλάσια στους ασθενείς που λάμβαναν θειαζίδες σε μικρή δόση έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου[131]. Ο μηχανισμός που προκαλούν ΣΔ τα διουρητικά δεν έχει διευκρινιστεί.

ii. β-αποκλειστές.

Η αρνητική επίδραση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην ΣΛ έχει φανεί από πολλές μελέτες και αφορά τόσο παλαιότερα μόρια όπως η ατενολόνη αλλά και νεότερα όπως η καρβεδιλόλη[132, 133]. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η επίδραση των β-αποκλειστών είναι επίπλαστη και οφείλεται σε «εικονική επίδραση» (placebo effect)[134]. Αυτό όμως δεν φαίνεται ιδιαίτερα πιθανό γιατί η αρνητική επίδραση έχει φανεί από τυχαιοποιημένες, διασταυρούμενες μελέτες που σχεδιάστηκαν προσεκτικά[132, 133]. Εξάιρεση αποτελεί η νεμπιβολόνη η οποία

φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά την ΣΛ των υπερτασικών ασθενών MRNOED (Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and Beta-Blocker Treatment)[135].

iii. AMEA (Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης)

Δεν έχουν κάποια κεντρική η περιφερική δράση που θα μπορούσε να επηρεάσει την σύση. Αυτό φαίνεται από μελέτες, όπου η αρνητική επίδραση της χορήγησης AMEA στην σύση δεν διαφέρει από αυτή του εικονικού φαρμάκου[131, 136] ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι ασκούν ευεργετικές επιδράσεις[137]. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά καθώς η αγγειοτενσίνη II παίζει σημαντικό ρόλο στην σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και κατά συνέπεια εμπλέκεται στον μηχανισμό της στυτικής δυσλειτουργίας[138].

iv. ATII (Ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτασίνης II)

Σε κλινικές μελέτες αυτή η κατηγορία αντιυπερτασικών φαίνεται να βελτιώνει την ΣΛ[117]. Σε μια συγκριτική μελέτη που συνέκρινε την βαλσαρτάνη με καρβεντιλόλη, φάνηκε ότι η βαλσαρτάνη είχε ευεργετική επίδραση σε προϋπάρχουσα ΣΔ ενώ δεν υπήρξαν αρνητικές επιδράσεις σε αυτήν κατά την διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών[133].

v. Διουρητικά.

Η αρνητική επίδραση των διουρητικών στην έχει αναφερθεί από τα πρώτα χρόνια που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πράξη[139]. Η αρνητική αυτή επίδραση συμβαίνει ακόμα και όταν χορηγούνται συνδυαστικά με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών. Σε μια μεγάλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο φάνηκε ότι ασθενείς με ήπια υπέρταση που λάμβαναν διουρητικό εμφάνιζαν ΣΔ σε διπλάσιο ποσοστό έναντι αυτών που λάμβαναν προπανολόλη ή εικονικό φάρμακο[85]. Επίσης σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι ΣΔ εμφανιζόταν σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα ασθενών που έπαιρναν θειαζιδικά διουρητικά έναντι των ομάδων ατενολόλης και εικονικού φαρμάκου[140]. Ο μηχανισμός που τα διουρητικά προκαλούν ΣΔ δεν έχει διευκρινιστεί.

vi. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

Δεν φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην ΣΛ[141]. Στην μελέτη TOMHS δεν υπάρχει διαφορά στην ΣΛ ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιλοδιπίνη και εικονικό φάρμακο[141]. Η μικρή διαταραχή που παρατηρείται στην εκσπερμάτιση μετά την χορήγηση τους οφείλεται σε αδυναμία ισχυρής σύσπασης του βολβοσηραγγώδη μν η οποία όμως είναι όμως παροδική[142].

vii. Αναστολείς υποδοχέα αλδοστερόνης.

Ο κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι η σπιρονολακτόνη η οποία παρουσιάζει αντιανδρογονική δράση συνέπεια της οποίας είναι η μείωση της libido, η γυναικομαστία και η ανικανότητα[143].

viii. A-blockers.

Η δοξαζοσίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την στυτική λειτουργία ενώ μικρή βελτίωση αναφέρεται σε μερικές μελέτες[131, 144]. Η κλονιδίνη σχετίζεται με ΣΔ[145] όπως και η μεθυλντόπα η οποία δρα στο ΚΝΣ στους α2 υποδοχείς υποθαλάμου[136].

Συμπερασματικά τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές (με μόνη εξαίρεση την νεμπιβολόλη) θα μπορούσαν να θεωρηθούν ότι έχουν σχετική αντένδειξη για ασθενείς με στυτική συσλειτουργία. Οι ΑΜΕΑ και οι ανταγωνιστές ασβεστίου αποτελούν καλύτερη επιλογή ενώ οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης είναι η προτιμότερη κατηγορία.

2. Αντικαταθλιπτικά και SSRI

Η κατάθλιψη, τα αντικαταθλιπτικά και οι SSRIs σχετίζονται με μια ποικιλία σεξουαλικών προβλημάτων συμπεριλαμβανομένης και της ΣΔ. Σε μια μεγάλη μελέτη φάνηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε άνδρες που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες ανέρχεται στο 62,4%[146]. Το προφίλ των παρενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην σεξουαλική λειτουργία φαίνεται να σχετίζεται με την περιφερική αντιχολινεργική και β-αδρενεργική δράση τους. Όσον αφορά τους SSRIs οι αρνητική επίδραση πιθανά σχετίζεται με διεγερση των υποδοχέων 5-HT₂ και 5-HT₃ οι οποίοι αναστέλλουν οδούς

σύσης στον νωτιαίο μυελό, με μείωση παραγωγής NOS και χαμηλότερα επίπεδα LH, FSH και τεστοστερόνης[147].

3. Αντιψυχωτικά

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων δρα μπλοκάροντας τους προσυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης D2 τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι εξωπυραμιδικές παρενέργειες τους πιθανά προκαλούν ΣΔ. Σε μια μη τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη των αντιψυχωτικών, η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ κυμαίνονταν από 40% έως 70%, όπου τα μικρότερα ποσοστά σχετίζονταν με τα νεότερης γενιάς μόρια[148].

4. Αντιανδρογόνα

Οι συνέπειες της ανεπάρκειας των ανδρογόνων στην σεξουαλική λειτουργία κυμαίνεται από πλήρη απώλεια έως κανονική λειτουργία. Η φιναστερίδη ένας αναστολέας της 5α-ρεδουκτάσης στα 5mg ημερησίως για την θεραπεία της ΚΥΠ προκαλεί μειωμένη ερωτική επιθυμία και ΣΔ σε ποσοστό 5%[149]. Όσον αφορά τα LHRH ανάλογα τα οποία μειώνουν την τεστοστερόνη σε επίπεδα ευνουχισμού, συνδέονται με μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε ποσοστό 70%[150]. Η μείωση αυτή της επιθυμίας σε μεγάλο ποσοστό συνδέεται με ΣΔ κάτι που επιβεβαιώνεται και από την καταγραφή των νυκτερινών στύσεων[151]. Τα ποσοστά εμφάνισης ΣΔ μετά από χορήγηση βικαλουταμίδης ή φλουταμίδης φαίνεται να είναι μικρότερα συγκριτικά με τα LHRH ανάλογα. Στους μισούς πάντως ασθενείς μετά από θεραπεία με βικαλουταμίδα, θα υπάρξει απώλεια της σύσης ακόμα και στην χαμηλή δόση των 50mg[152].

5. Καπνός

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της μελέτης MMASS δείχνουν ότι η νικοτίνη χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου δεν προκαλεί ΣΔ (ποσοστό εμφάνισης: 9,6% στην ομάδα καπνιστών έναντι 8,5% στην ομάδα των μη καπνικών)[153]. Η συνύπαρξη όμως και άλλων παραγόντων αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης. Το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση και αύξηση της φλεβικής απορροής του αίματος από το πέος λόγω σύσπασης των λείων μυϊκών ινών των σηραγγωδών

σωμάτων[154]. Παράλληλα η μακροχρόνια χρήση προάγει την αθηροσκλήρωση των αγγείων προκαλώντας φλεγμονή και στένωση του αυλού. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός πιθανά είναι η μειωμένη παραγωγή του NO λόγω εξασθενημένης δραστηριότητας της NOS[155].

6. Αλκοόλ

Η κατανάλωση μικρής ποσότητας αλκοόλ φαίνεται να επιδρά θετικά στην ΣΛ μειώνοντας τις αναστολές, το άγχος επίδοσης αλλά και λόγω της αγγειοδιαστολής που προκαλείται. Για επίπεδα αλκοόλ στο αίμα από 40-50 mg / dl η ικανότητα επίτευξης στύσης είναι μειωμένη ενώ πάνω από 100 mg/dl είναι απύσχη[156]. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η τακτική κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται αρνητικά με την στυτική λειτουργία[157].

1.4 Διάγνωση - Αξιολόγηση

1.4.1 Ιατρικό ιστορικό

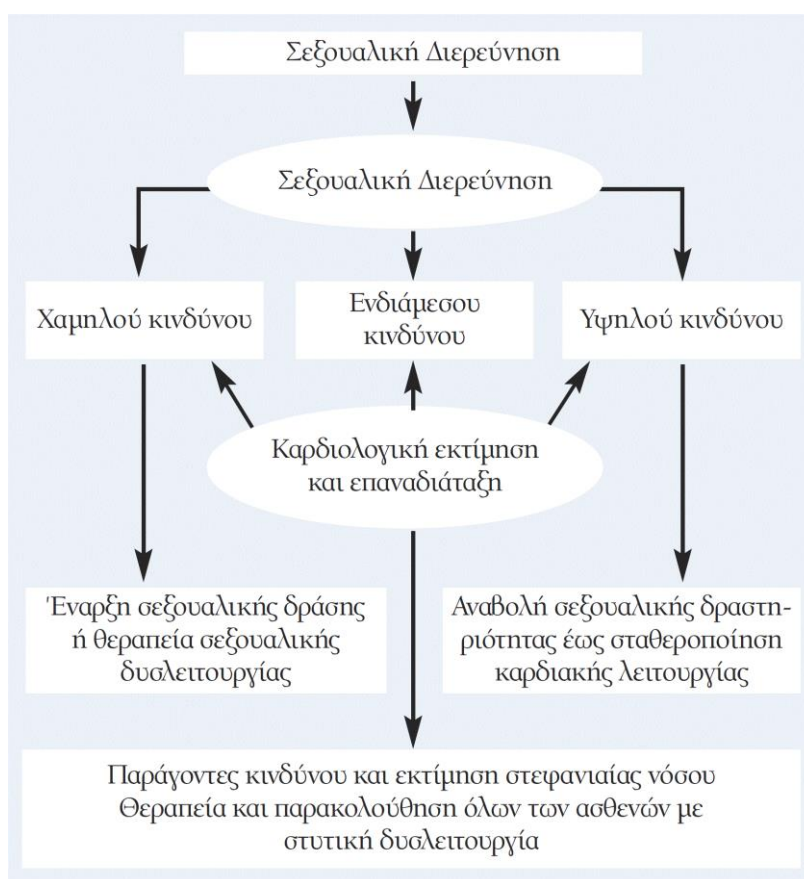
Η ΣΔ δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντική πάθηση και η προσέγγιση του ασθενούς θα πρέπει να είναι ολιστική (**Εικ. 10**). Από την παθοφυσιολογία υπάρχει η γνώση ότι συνδέεται με πολλές συστηματικές παθήσεις, οι οποίες συχνά σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Η λήψη ενός πλήρους ιατρικού ιστορικού αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την διάγνωση του τύπου της ΣΔ. Έχει ιδιαίτερη σημασία, λόγω της ιδιαιτερότητας του προβλήματος, να αναπτυχθεί μια σχέση εμπιστοσύνης ανάμεσα στον γιατρό και τον ασθενή, η οποία θα διευκολύνει την λήψη του ιστορικού[158].



Εικόνα 10: Διαγνωστική εκτίμηση (βασικός εργαστηριακός έλεγχος) ασθενών με ΣΔ

Πηγή: Guidelines EAU 2011 (Ελληνική έκδοση)

Η αρχική αξιολόγηση για ΣΔ πρέπει να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό, ψυχοκοινωνικό και σεξουαλικό ιστορικό, από επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στο αντικείμενο. Ιδιαίτερα σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς θα πρέπει να γίνεται η εκτίμηση ρίσκου (χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού) για συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού ρίσκου θα πρέπει να παραπέμπονται για καρδιολογική εκτίμηση πριν την έναρξη θεραπείας για ΣΔ[159](Εικ.11). Επίσης θα πρέπει να αξιολογούνται συμπτώματα πιθανά θα σχετίζονται με νόσους όπως σακχαρώδη διαβήτη, υπογοναδισμό, κατάθλιψη, μεταβολικό σύνδρομο. Ο σακχαρώδης διαβήτης λόγω της αγγειοπάθειας και νευροπάθειας προκαλεί ΣΔ που ανέρχεται σε ποσοστό έως και 50%[160]. Πληροφορίες σχετικά με κάπνισμα, αλκοόλ και χρήση ουσιών, είναι χρήσιμες ώστε να δοθούν οδηγίες σχετικά για τροποποίηση του τρόπου ζωής.



Εικόνα 11:Θεραπευτικός αλγόριθμος σύμφωνα με τους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου (2^η Συνδιάσκεψη Princeton)

Πηγή: Guidelines EAU 2011 (Ελληνική έκδοση)

Εξαιρετικά χρήσιμη πληροφορία είναι η λήψη φαρμάκων για άλλες παθήσεις. Τα οποία μπορεί να σχετίζονται με την ΣΔ (θειαζιδικά διουρητικά, β αναστολείς, αντικαταθλιπτικά) Σημαντικό είναι να αξιολογηθεί πιθανότητα λήψης νιτρωδών τα οποία είναι αντένδειξη για την χορήγηση PDE5i3. Χειρουργικές επεμβάσεις και ακτινοβολία στην πύελο θα πρέπει να αξιολογούνται στην αρχική εκτίμηση καθώς και η ύπαρξη νευρολογικών νοσημάτων. Η λήψη του ιατρικού ιστορικού εκτός από την διερεύνηση αιτιών που μπορεί να προκάλεσαν ΣΔ έχει μεγάλη αξία στον εντοπισμό πιθανά αναστρέψιμων διαταραχών.

1.4.2 Σεξουαλικό ιστορικό

Ένα σεξουαλικό ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την παρούσα σεξουαλική σχέση, την συναισθηματική κατάσταση του ζευγαριού καθώς τυχόν ανησυχίες και προβληματισμούς[158]. Ο χρόνος έναρξης του προβλήματος, η σεξουαλική επιθυμία, η σκληρότητα και η διάρκεια της στύσης, η παρουσία νυκτερινών στύσεων, η ποιότητα της στύσης στον αυνανισμό, πρέπει να συζητηθούν διεξοδικά. Παράγοντες που τυχόν επιδεινώνουν ή βελτιώνουν το πρόβλημα θα πρέπει επίσης να διερευνηθούν. Συνύπαρξη συμπτωμάτων που σχετίζονται με την σεξουαλική πράξη όπως επώδυνη εκσπερμάτιση ή διαταραχές στο οργασμό πρέπει να συζητηθούν και να αντιμετωπιστούν παράλληλα με την ΣΔ[158]. Τέλος πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση του σεξουαλικού προσανατολισμού ή διαταραχών της ταυτότητας φύλου στην εμφάνιση της ΣΔ[159].

1.4.3 Κλινική εξέταση

Πρέπει πάντα να διενεργείται κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με ΣΔ. Περιλαμβάνει την εκτίμηση των έξω γεννητικών οργάνων για την αξιολόγηση ανατομικών παθήσεων όπως νόσος Peyronie, μικροφαλία ή συγγενής κάμψη του πέους. Σημαντική πληροφορία θα παρέχει και εκτίμηση του μεγέθους των όρχεων και των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου που μπορεί να σχετίζονται με σύνδρομα ή υπογοναδισμό[158, 159].

Η φυσική εξέταση θα πρέπει επίσης να αξιολογήσει παράγοντες κινδύνου για παθήσεις που πιθανά σχετίζονται με ΣΔ όπως στεφανιαία νόσο, νευρολογικές

παθήσεις και παχυσαρκία. Τέλος η αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός πρέπει να καταγράφονται αν δεν έχει γίνει αξιολόγηση τους τελευταίους 3 με 6 μήνες.

1.4.4 Ερωτηματολόγια

Έχουν αναπτυχθεί διάφορα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας στις κλινικές μελέτες. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια έγινε προσπάθεια κάποια από αυτά να χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Ένα ερωτηματολόγιο θα πρέπει να είναι σύντομο, πρακτικό και να μπορεί να συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή. Θα πρέπει να μπορεί να τεκμηριώνει την ΣΔ και να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της ΣΔ. Κάποια από αυτά είναι το BMSFI (Brief Male Sexual Function Inventory) και το EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction).

Από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι ο διεθνής δείκτης στυτικής λειτουργίας (IIEF-15)[161]. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 15 ερωτήσεις και αξιολογεί 5 τομείς την στυτική λειτουργία, τον οργασμό, τη σεξουαλική επιθυμία, την ικανοποίηση από τον επαφή και την γενική ικανοποίηση. Η στυτική λειτουργία στο IIEF-15 αξιολογείται από τις ερωτήσεις 1,2,3,4,5 και 15. Η σοβαρότητα της ΣΔ ταξινομείται σε 5 κατηγορίες ανάλογα με το σκορ: σοβαρή (1-10), μέτρια (11-16), ήπια έως μέτρια(17-21), ήπια (22 έως 25) και χωρίς ΣΔ (26 έως 30). Στην πορεία αναπτύχθηκε μια πιο σύντομη έκδοση το IIEF-5 το οποίο είναι πιο χρήσιμο στους κλινικούς γιατρούς[162]. Το ερωτηματολόγιο αυτό ταξινομεί την σοβαρότητα της σε 5 κατηγορίες: σοβαρή (5 έως 7), μέτρια (8 έως 11), ήπια έως μέτρια(12 έως 16), ήπια (17 έως 21) και χωρίς ΣΔ (22 έως 25). Ένα γνωστό πρόβλημα σχετικά με τα ερωτηματολόγια που συμπληρώνει ο ίδιος ο ασθενής είναι να αδυναμία τους να διακρίνουν τον τύπο και τα αίτια της ΣΔ[163] ενώ σε κάποιες περιπτώσεις πιθανά να υποεκτιμούν την σοβαρότητα της ΣΔ[164].

1.4.5 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν γενική εξέταση αίματος, γλυκόζη νηστείας και λιπιδαιμικό προφίλ αν αυτό δεν έχει γίνει τους τελευταίους 12 μήνες. Ελεύθερη και ολική τεστοστερόνη πρέπει να ζητείται σε ασθενείς με συμπτώματα υπογοναδισμού[159]. Επιπλέον ορμονολογικές εξετάσεις απαιτούνται

μόνο σε χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Τέλος προληπτικός έλεγχος για καρκίνο του προστάτη συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών ή όταν η ΣΔ συνοδεύεται με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS)[165].

1.4.6 Ειδικά διαγνωστικά τεστ

Απεικονιστικός έλεγχος, καταγραφή νυκτερινών στύσεων, ειδικές νευρολογικές δοκιμασίες, έγχρωμο triplex αγγείων πέους είναι διαθέσιμα διαγνωστικά εργαλεία σε ειδικές περιπτώσεις που προκύπτουν διαγνωστικά ζητήματα από την λήψη ιστορικού, την φυσική εξέταση και τον απλό εργαστηριακό έλεγχο. Οι ειδικές αυτές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται από εξειδικευμένους ουρολόγους ή γιατρούς άλλης ειδικότητας με εμπειρία σε θέματα σεξουαλικής υγείας.

1. Έγχρωμο triplex των αγγείων του πέους

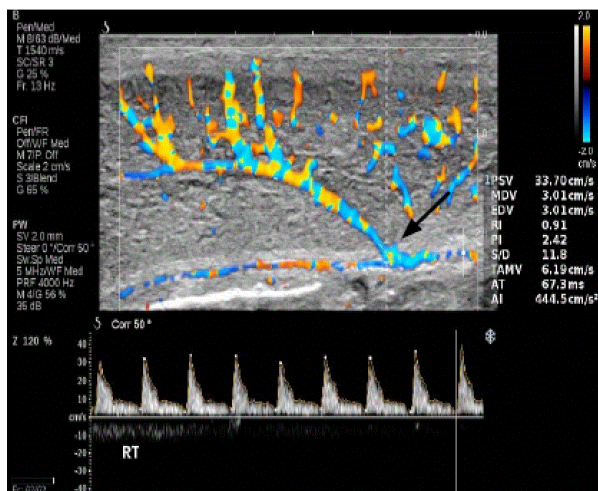
Το δυναμικό έγχρωμο triplex των αγγείων του πέους αποτελεί μια σχετικά διαδεδομένη μέθοδο εκτίμησης της αιμοδυναμικής κατάστασης του πέους. Εκτός από την υπερηχοτομογραφική απεικόνιση των σπραγγωδών παρέχει πληροφορίες για την αρτηριακή παροχή αίματος στο πέος στην ηρεμία και στη στύση και μπορεί να εκτιμήσει έμμεσα την επάρκεια η όχι του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης. Η εξέταση εκτελείται από εκπαιδευμένους ακτινολόγους ή ουρολόγους όταν υπάρχουν οι παρακάτω ενδείξεις όπως αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής εταιρείας (2015):

- Πρωτοπαθής ΣΔ (μη προκαλούμενη από οργανική νόσο ή ψυχογενή διαταραχή)
- Νέοι ασθενείς με ιστορικό κάκωσης του περινέου ή της πτυέλου που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μια δυνητικά θεραπευτική αγγειακή χειρουργική επέμβαση.
- Ασθενείς με δυσμορφίες του πέους που μπορεί να χρειαστούν χειρουργική αντιμετώπιση, π.χ., νόσος του Peyronie, συγγενή κάμψη του πέους.
- Ασθενείς με σύνθετες ψυχιατρικές ή ψυχοσεξουαλικές διαταραχές.
- Ασθενείς με σύνθετες ενδοκρινολογικές διαταραχές.

- Μετά από επιθυμία του ασθενούς.
- Για ιατροδικαστικούς λόγους , π.χ., σεξουαλική κακοποίηση

Για την εξέταση χρησιμοποιείται ένας υπερηχογράφος πραγματικού χρόνου εφοδιασμένος με κεφαλή υπερήχων γραμμικής παράταξης με συχνότητα απεικόνισης 7,5-13,5 MHz. Η κεφαλή έχει την δυνατότητα για παράλληλη υπερηχοτομογραφική απεικόνιση των σφραγγωδών σωμάτων και ανάλυση της αιματικής ροής (Doppler). Η ταυτόχρονη απεικόνιση της υπερηχοτομογραφικής εικόνας του πέους, της έγχρωμης απεικόνισης της αιματικής ροής και της μέτρησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστολική και διαστολική ταχύτητα ροής) με Doppler αποκαλείται Triplex. Πρόκειται για μια δυναμική γιατί γίνεται με χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών για την πρόκληση στύσης.

Καταγράφονται η μέγιστη τελοσυστολική ροή (PSV), η τελοδιαστολική ροή (EDV) και ο δείκτης αντίστασης (RI) Εικόνα 12. Οι ταχύτητες ροής μετριούνται στην οσχεοποεϊκή ανάκαμψη πριν την ενδοπεϊκή ένεση (ICI) και για τουλάχιστον 20 λεπτά (ανά 5'), δεδομένου ότι το 22% των ασθενών θα επιτύχουν PSV σε χρόνο έως και 18 λεπτά μετά την ICI[166]. Σημαντικό στοιχείο αποτελεί και η αξιολόγηση της ποιότητας της στύσης. Η μη επίτευξη ικανοποιητικής στύσης σαν αυτή που περιγράφει ο ασθενής, μπορεί να σχετίζεται με το άγχος του και η εξέταση θα πρέπει να χορηγηθεί επαναληπτική δόση φαρμάκου. Αν παρά την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση φαρμάκου δεν υπάρξει αποτέλεσμα η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί.

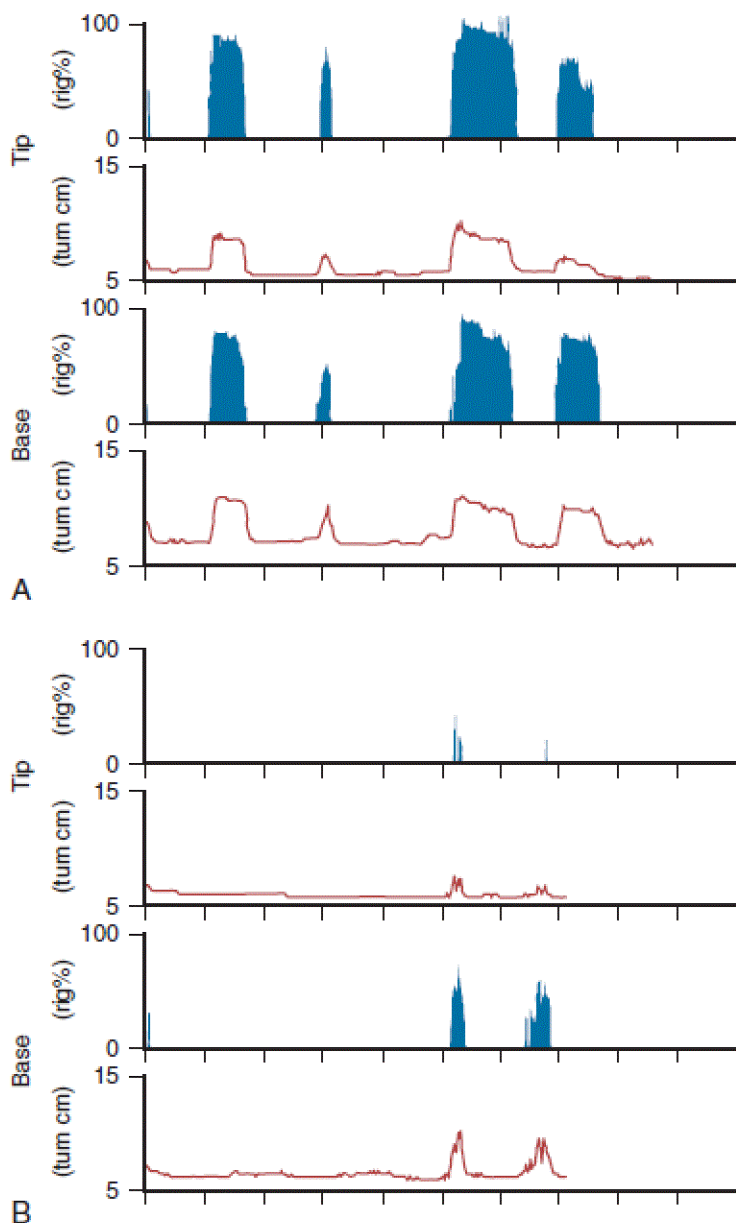


Εικόνα 12: Μέτρηση PSV, EDV και RI στην σπυραγγώδη αρτηρία στο επίπεδο της οσχεοπεϊκής ανάκαμψης[167].

Το έγχρωμο triplex των αγγείων του πέους είναι μια χρήσιμη εξέταση για την διάγνωση της αγγειακής ΣΔ. Σαν αρτηριακή ανεπάρκεια ορίζεται τιμή $PSV < 25 \text{ cm/sec}$ ενώ μια τιμή $PSV > 35 \text{ cm/sec}$ είναι συμβατή με φυσιολογική αρτηριακή επάρκεια. Ο RI ορίζεται σαν ο λόγος $(PSV-EDV) / PSV$. Στην ανεπάρκεια του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης παρατηρείται ταχεία αποδιόγκωση του πέους ενώ αιμοδυναμικά καταγράφεται χαρακτηριστικά υψηλή PSV με υψηλή EDV. Στην φάση της πλήρους στύσης η πίεση στα σπυραγγώδη σώματα τείνει να γίνεται ίση ή να υπερβαίνει την διαστολική με αποτέλεσμα ο RI να προσεγγίζει την τιμή 1. Μια τιμή RI μεγαλύτερη από 0,9 σχετίζεται με φυσιολογική επάρκεια του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης ενώ μια τιμή μικρότερη από 0,75 σχετίζεται με ανεπάρκεια, εφόσον έχουμε φυσιολογική PSV[168].

2. Καταγραφή νυκτερινής στυτικής δραστηριότητας (*Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity – NPTR*)

Αποτελεί μια ειδική εξέταση που δίνει σημαντικές πληροφορίες για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ οργανικής και ψυχογενούς ΣΔ. Από το 1940 για πρώτη φορά υπήρξε η παρατήρηση για νυκτερινές στύσεις σε βρέφη και νεαρούς άνδρες. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι αυτές συμβαίνουν κατά την φάση REM (Rapid Eye Movements) του ύπνου[169]. Συνολικά συμβαίνουν 3-5 στύσεις διάρκειας περίπου 20-50min η κάθε μία από αυτές[170]. Η συσκευή Rigiscan™ μπορεί να καταγράφει αυτά τα επεισόδια νυκτερινών στύσεων (Εικόνα 13). Δύο δακτύλιοι τοποθετούνται στην βάση του πέους και την στεφανιαία αύλακα. Η συσκευή καταγράφει την αρχική περίμετρο του πέους και την μεταβολή αυτής κάθε 15sec. Επεισόδιο στύσης θεωρείται η μεταβολή της περιμέτρου κατά 20% από την αρχική, για τουλάχιστον 3min. Επιπλέον γίνεται καταγραφή της σκληρότητας του πέους, η οποία σαν 100% θεωρείται όταν η περίμετρος του δακτυλίου δεν μπορεί να μειωθεί λόγω αντίστασης από το πέος.



Εικόνα 13: Καταγραφή νυκτερινών στύσεων. Φυσιολογικά ευρήματα (A), Παθολογικά ευρήματα (B)

(Πηγή: Walsh PC et al, Editors: Campbell's Urology, Edition10, Philadelphia, 2012, Saunders, p 734)

Η συσκευή είναι φορητή και χορηγείται στο σπίτι όπου θα πρέπει να εφαρμοστεί για τρία συνεχόμενα βράδια κατά την διάρκεια του ύπνου. Σαν φυσιολογικά αποτελέσματα θεωρούνται:

- 3-6 επεισόδια νυκτερινών στύσεων κατά την διάρκεια ενός 8ώρου ύπνου μέσης διάρκειας >30 min[10]

- μεταβολή στην περίμετρο του πέους κατά κατά 3cm στη βάση και 2cm στην κορυφή και
- τουλάχιστον ένα επεισόδιο με σκληρότητα >70% στην κορυφή και διάρκειας 10-15min

Παρόλο που αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο η εξέταση έχει κάποια αδύναμα σημεία όπως η μη καλή συσχέτιση της σκληρότητας που καταγράφεται με αυτή που χρειάζεται ο ασθενής για να επιτύχει διείσδυση.

1.5 Θεραπεία

1.5.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Για τους περισσότερους άνδρες με ΣΔ η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ουσίες όπως παπαβερίνη, η φαιντολαμίνη και προσταγλανδίνη, οι οποίες χορηγούνται με την μορφή ενδοπεϊκής ένεσης και δρουν τοπικά στα σπυραγγώδη σώματα. Στα τέλη της δεκαετίας του 90 κυκλοφόρησε το πρώτο από το στόματος αποτελεσματικό φάρμακο, η σιλденаφίλη και σύντομα ακολούθησαν και άλλα παρόμοια φάρμακα όπως η βαρδεναφίλη και ταδαναφίλη. Από τις ουσίες που δοκιμάστηκαν και δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, η μόνη ουσία που έχει έγκριση είναι η απομορφίνη.

1.5.1.1 Φάρμακα με κεντρική δράση

i. Απομορφίνη

Είναι ένας κεντρικός αγωνιστής που δρα στους υποδοχείς D1 και D2 της ντοπαμίνης, με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα στους D2. Οι κυρίαρχες περιοχές στον εγκέφαλο που εντοπίζονται αυτοί οι υποδοχείς είναι ο παρακοιλιακός πυρήνας, η μέση προοπτική περιοχή και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας. Ως μηχανισμός δράσης έχει προταθεί ότι η απομορφίνη αυξάνει την δραστηριότητα της NOS και συνεπώς την παραγωγή του NO στους παρακοιλιακούς νευρώνες που παράγουν οξυτοκίνη. Οι νευρώνες αυτοί ενεργοποιούν παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες που οδηγεί σε αύξηση της ροής του αίματος στο πέος, την κλειτορίδα και το κοιλιακό τοίχωμα[171, 172]. Εκτός όμως από την κεντρική της δράση η απομορφίνη φαίνεται ότι δρα και σε επίπεδο νωτιαίου μυελού.

Η από του στόματος χορήγηση δεν είχε καμιά αποτελεσματικότητα, έτσι δημιουργήθηκε ένα υπογλώσσιο σκεύασμα, όπου η ουσία απορροφάτε από τον βλεννογόνο του στόματος. Η απορρόφηση είναι ταχεία με μετρήσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 10 λεπτών και T_{max} 40-60 λεπτά[173]. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι δοσοεξαρτώμενος και κυμαίνεται μεταξύ 2,7 h ± 1,4 SD για τα 2 mg και 4,2 ώρες ± 2.9 SD για την δόση των 4 mg. Η αποτελεσματικότητας της απομορφίνης έναντι του

εικονικού φαρμάκου ανέρχεται μεταξύ 11 και 13%. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η αποτελεσματικότητα είναι 22,9% έναντι 17,3% για το εικονικό φάρμακο[174]. Πρακτικά παρόλο που έχει ένδειξη, μετά την κυκλοφορία των PDE5i, έχει αποσυρθεί από την αγορά της Ευρώπης. Οι παρενέργειες για την δόση των 3 mg απομορφίνης SL είναι : ναυτία 4,7%, κεφαλαλγία 2,9%, ζάλη 2,6%, χασμουρητό 1,9%, υπνηλία 1,5%, εφίδρωση 1,2%, αγγειοδιαστολή 0,9%, έμετος 0,2%, υπόταση 0,2% και συγκοπή 0,2%[175].

ii. Ανάλογα μελανοκορτίνης

Οι μελανοκορτίνες εμπλέκονται στην ρύθμιση της σεξουαλικής συμπεριφοράς και την στύση. Έχουν ταυτοποιηθεί πέντε υποδοχείς μελανοκορτίνης (MC1, MC2, MC3, MC4 και MC5). Η μπρεμελανοτίδη (PT-141) είναι ένα συνθετικό ανάλογο, ενεργός μεταβολίτης της μελανοτάνης II και δρα στους υποδοχείς MC3, MC4. Όταν χορηγείται υποδορίως έχει αναφερθεί ότι προκαλεί στύση σε φυσιολογικούς άνδρες καθώς και σε άνδρες με ψυχογενή και οργανική στυτική δυσλειτουργία[176, 177]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χορήγηση του είναι χασμουρητό και ναυτία. Παρά το γεγονός ότι γίνονται κλινικές μελέτες με σκεύασμα ενδορινικής χορήγησης, δεν έχει λάβει ακόμα ένδειξη για την θεραπεία της ΣΔ

1.5.1.2 Φάρμακα με περιφερική δράση

i. Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5(PDE5i)

Για την επίτευξη στύσης χρειάζεται η σεξουαλική διέγερση η οποία προκαλεί απελευθέρωση του NO στις νευρικές απολήξεις. Μια άλλη πηγή NO είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του πέους. Το NO διαχέεται μέσα στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων των σηραγγωδών σωμάτων και διεγείρει το ένζυμο γουανυλική κυκλάση η οποία με τη σειρά της διασπά τη GTP και παράγεται cGMP. Αυτό έχει σαν συνέπεια την μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου καθώς και την μείωση της ευαισθησίας στο ασβέστιο που τελικά οδηγούν σε χάλαση των λείων μυών. Οι PDE5i ενισχύουν την ΣΛ αναστέλλοντας την PDE5 η οποία είναι ένα ένζυμο που διασπά το cGMP. Τα αυξημένα επίπεδα του cGMP αυξάνουν την χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή αίματος προς το πέος[178]. Οι PDE5i δεν αυξάνουν τα επίπεδα του NO αλλά ενισχύουν την επίδραση του στην επίτευξη της

στύσης. Η εκτεταμένη έρευνα έχει οδηγήσει στην παραγωγή και ανάπτυξη μορίων τα οποία είναι ισχυροί και εκλεκτικοί αναστολείς των φωσφοδιεστερασών. Η σιλденаφίλη ήταν ο πρώτος που PDE5i κυκλοφόρησε και ακολούθησαν η βαρδεναφίλη και η ταναδαφίλη. Στην πορεία δημιουργήθηκαν και άλλα μόρια όπως η μροδεναφίλη, η αβαναφίλη και η ουδεναφίλη.

ii. Βιοχημική δραστικότητα

Η βιοχημική δραστικότητα των PDE5i ορίζεται ως η ανασταλτική δράση τους επί του ενζύμου στόχου που είναι η PDE5. Η βιοχημική δραστικότητα εκφράζεται γενικά ως ανασταλτική συγκέντρωση 50, το λεγόμενο IC50. Έτσι σαν IC50 ορίζεται η συγκέντρωση του αναστολέα φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) που απαιτείται για να μειωθεί η ενεργότητα της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 στο 50%. Σε γενικές γραμμές όσο χαμηλότερη τιμή έχει το IC50, τόσο πιο ισχυρός είναι ο αναστολέας και πιο αποτελεσματική η ένωση του με το ένζυμο.

Εκτός από την κλασική IC50 υπάρχουν και άλλοι μέθοδοι για να αξιολογήσουν την δραστικότητα ενός φαρμάκου. Η εκτίμηση της αντοχής σύνδεσης ενός ραδιοσημασμένου PDE5i με την PDE μας δίνει μια τιμή η οποία ονομάζεται KD. Η KD εκτός από την μέτρηση της δραστικότητας του PDEi αποκάλυψε και άλλες ιδιότητες της PDE5.

Η εκλεκτικότητα ενός PDEi παρέχει πληροφορίες σχετικά με επιλεκτικότητα του μορίου να αναστέλλει την PDE5 και όχι τις άλλες PDE. Για την αξιολόγηση της γίνεται σύγκριση της IC50 για τις PDE 1-4 και 6-11 με την IC50 για την PDE5. Όλα τα μόρια που έχουν κυκλοφορήσει για την θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας παρουσιάζουν υψηλή εκλεκτικότητα για την PDE5

iii. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των PDE5i

Οι αναστολείς της PDE5 διακρίνονται κυρίως λόγω της φαρμακοκινητικής τους και σε μικρότερο βαθμό από την φαρμακοδυναμική τους. Τα βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά τους φαίνονται στον πίνακα 1.

Παράμετρος	Σιλденаφίλη 100 mg	Ταδαναφίλη 20 mg	Βαρδεναφίλη 20 mg	Αφαναφίλη 200 mg	Ουντεναφίλη 200 mg
C _{max}	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L	2920 µg/L	1139 µg/L
T _{max}	0.8-1 h	2 h	0.9 h	30-45 min	1 h
T _{1/2}	2.6-3.7 h	17.5 h	3.9 h	1.12-1.25 h	11–13 h
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56.8 µg.h/L	8490µg.h/L	7898 µg.h/L
Πρωτεϊνική Δέσμευση	96%	94%	94%	99%	94%
Βιοδια- θεσιμότητα	41%	NA	15%	NA	NA

Πίνακας 1: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων PDE5

Εκτός από τις βιοχημικές και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενός PDE5i η αλληλεπίδραση με φαγητό και η πρόσληψη από τους ιστούς έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα του[179]. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}), ο χρόνος για την επίτευξή της (T_{max}) και ο χρόνος ημίσειας ζωής (T_{1/2}) είναι όλα σημαντικοί παράγοντες. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι το ποσοστό της δόσης ενός φαρμάκου που θα χορηγηθεί από το στόμα και που τελικώς θα εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία και θα φθάσει στο όργανο στόχο.

Η σιλденаφίλη, η βαρδεναφίλη, η ουντεναφίλη και η αβαναφίλη έχουν σε γενικές γραμμές παρόμοια T_{max}, το οποίο σημαίνει παρόμοιο χρόνο για την έναρξη της δράσης τους. Ο T_{1/2} της ταδαναφίλης και ουντεναφίλης είναι μεγαλύτερος από εκείνο των άλλων τριών αναστολέων της PDE5. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε καθυστερημένη εντερική απορρόφηση ή και καθυστερημένο μεταβολισμό αυτών των φαρμάκων από το ήπαρ ή θα μπορούσε να οφείλεται σε άλλους παράγοντες. Ο μεγαλύτερος όμως αυτός T_{1/2} τους προσδίδει μεγαλύτερη χρονικά διάρκεια δράσης[180, 181]. Τα φάρμακα αυτά τα προτιμούν ασθενείς η οποίοι επιθυμούν αυθόρμητη σεξουαλική δραστηριότητα. Η C_{max} της βαρδεναφίλης είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη της σιλденаφίλης και ταδαλαφίλης, το οποίο είναι αναμενόμενο βάση της χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της.

Οι PDE5i μεταβολίζονται στο ήπαρ και δεν διασπώνται από κάποιο ένζυμο στα λεία μυϊκά κύτταρα όπου είναι ο στόχος δράσης τους. Ο ρυθμός εξόδου από το κύτταρο

και η μεταφορά τους μέσω του αίματος στο ήπαρ θα μπορούσε να επηρεάσει την διάρκεια δράσης τους. Η εξαφάνιση του φαρμάκου από το πλάσμα του αίματος δεν σημαίνει πως το φάρμακο έχει εξαφανιστεί και από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Δεδομένου ότι ο αναστολέας συνδέεται στενά με την PDE5, αυτό μπορεί να επιβραδύνει σημαντικά την έξοδο του από το κύτταρο και να παρατείνει την δράση. Όσο πιο ισχυρή είναι η σύνδεση με την PDE, τόσο αυξάνεται ο χρόνος κάθαρσης από τα σηραγγώδη. Υπάρχουν πολλές μελέτες για την κάθαρση των PDEi από το πλάσμα αλλά σπάνιες για την κάθαρση από το κύτταρο.

iv. Αποτελεσματικότητα των PDE5i

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, εκτός του IC50 θα πρέπει να συνεκτιμηθεί και η κλινική αποτελεσματικότητα. Αυτή εκτιμάται με διάφορα διάφορα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες όπως το GAQ (General Assessment Question), το IIEF (International Index of Erectile Function) και το SEP (Sexual Encounter Profile).

Σε κλινικές μελέτες με διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών έχει φανεί ότι η αποτελεσματικότητα των PDE5i διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα[182, 183]. Επιπλέον η καθημερινή χορήγηση ταδαναφίλης δεν παρουσίασε αυξομειώσεις στην ως προς την αποτελεσματικότητα[184]. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα παρατηρείται ακόμα και από την πρώτη δόση και ανέρχεται στο 87% βαρδεναφίλη 10 mg και στο 79% για την ταδαναφίλη 20 mg, όπως αυτή εκτιμάται με την ερώτηση 2 του SEP (επιτυχής κολπική διείσδυση)[185]. Η πλειοψηφία πάντως των ζευγαριών χρειάζεται 3-8 προσπάθειες για την μέγιστη αποτελεσματικότητα[186]. Παρά το ότι είναι μια θεραπεία από το στόμα, με υψηλή αποτελεσματικότητα τα ποσοστά διακοπής της κυμαίνονται από 45-78% μετά από 6-24 μήνες[187].

Υπάρχει προβληματισμός για το ποσοστό 30-40% του μικτού πληθυσμού που καταγράφεται στις κλινικές μελέτες και δεν ανταποκρίνονται στην μέγιστη δόση PDE5i. Αυτοί που πραγματικά δεν ανταποκρίνονται, φαίνεται να έχουν χάσει ένα σημαντικό ποσοστό από τις λείες μυϊκές ίνες των σηραγγωδών σωμάτων[188]. Σύμφωνα με μια διεθνή ομάδα ειδικών για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην από του στόματος θεραπεία με PDE5i θα πρέπει[189]:

- Να έχει λάβει 4 φορές τον PDEi στη μέγιστη δόση, σε σύντομο χρονικό διάστημα και σύμφωνα με σωστές οδηγίες (γεύματα, λήψη αλκοόλ, συγχορήγηση με άλλα φάρμακα), να υπάρχει επαρκής σεξουαλική διέγερση και να μην υπάρχει επαρκής σκληρότητα και/ή διάρκεια της στύσης μέχρι την ολοκλήρωση της σεξουαλικής επαφής.

Σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί ψευδώς να μην ανταποκρίνονται στην λήψη PDE5i. Πριν θεωρηθεί ότι οι PDE5i δεν είναι ορθή θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να γίνουν τα παρακάτω[190-192]:

- Επανεκπαίδευση του ασθενή για ορθή λήψη του φαρμάκου (γεύματα, μέγιστη δόση, αντικατάσταση με άλλο PDE5i)
- Αντιμετώπιση συνοδών νοσημάτων όπως του διαβήτη, με έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα και της υπέρτασης με φάρμακα που σέβονται την στύση (σαρτάνες, λεμπιβολόλη)
- Θεραπεία αποκατάστασης με τεστοστερόνη σε περίπτωση συνύπαρξης υπογοναδισμού
- Χορήγηση PDEi με διπλασιασμό της μέγιστης δόσης. Αυτό μπορεί να γίνει για την βαρδεναφίλη και ταδαλαφίλη σε μεμονομένους ασθενείς (πχ με σακχαρώδη διαβήτη).
- Αντικατάσταση της κατ' επίκληση αγωγής με χορήγηση καθημερινά ταδαλαφίλης ή σιλδεναφίλης στην μέγιστη δόση για αρκετούς μήνες.

v. Παρενέργειες των PDE5i

Οι παρενέργειες σχετίζονται με την αναστολή της PDE5 η οποία εντοπίζεται σε άλλους ιστούς και όργανα όπως στα αγγεία, στο γαστρεντερικό, στο ουροποιητικό. Για τους PDE5i που κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή αγορά, οι πιο συχνές παρενέργειες, σύμφωνα με στοιχεία από τα έντυπα ενημέρωσης που συνοδεύουν τα σκευάσματα, συνοψίζονται στον πίνακα 2:

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σιλδεναφίλη	Ταδαναφίλη	Βαρδεναφίλη	Αφαναφίλη	Ουντεναφίλη
Κεφαλαλγία	12.8%	14.5%	16%	9.3%	8.9%
Ερύθημα προσώπου	10.4%	4.1%	12%	3.7%	23.2%
Δυσπεψία	4.6%	12.3%	4%	1%	2.1%
Ρινική συμφόρηση	1.1%	4.3%	10%	1.9%	7.1%
Ζάλη	1.2%	2.3%	2%	<1%	<1%
Διαταραχές όρασης	1.9%		<2%		
Οσφυαλγία		6.5%		1.9%	
Μυαλγία		5.7%			

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων PDE5

vi. Ασφάλεια των PDE5i

Με την κυκλοφορία της σιλδεναφίλης έγινε μια ευρεία συζήτηση σχετικά την ασφάλειας της στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αυτό προκλήθηκε μετά την καταγραφή κάποιων θανάτων που συνδέθηκαν με την χρήση PDE5i. Σε κλινικές μελέτες που ακολούθησαν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν φάνηκε διαφορά στους θανάτους από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανάμεσα στις δύο ομάδες[193-195]. Η ασφάλεια έχει επίσης τεκμηριωθεί από αρκετές μελέτες για την συγχορήγηση των PDE5i με αντιυπερτασικά ανεξάρτητα από την κατηγορία και τον συνδυασμό που λαμβάνει ο ασθενής. Σε αρκετούς ασθενείς που λαμβάνουν νιτρώδη, μπορεί με ασφάλεια να γίνει αντικατάσταση τους από καρδιολόγο, καθιστώντας δυνατή την χορήγηση PDE5i[196].

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αιτιολογική σχέση ότι η χορήγηση σιλδεναφίλης σχετίζεται με πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια η με απώλεια ακοής. Θα πρέπει όμως να συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές να διακόψουν την χρήση PDE5i [197] και να ζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια σε περίπτωση

αιφνίδια απώλειας όρασης. Αντίστοιχη είναι η σύσταση για ασθενείς που θα βιώσουν αιφνίδια απώλεια αγωγής και κάνουν χρήση PDE5i. Παρόλο που ηPDE11 σχετίζεται με την σπερματογένεση και η οποία αναστέλλεται από την ταδαναφίλη, η χορήγηση της ακόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν φαίνεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις[198].

vii. Καθημερινή χορήγηση PDE5i.

Η ταδαναφίλη 5mg έχει πάρει ένδειξη για καθημερινή χορήγηση στα 2.5mg και 5mg για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας. Λίγα χρόνια αργότερα η δόση των 5mg πήρε ένδειξη και για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια της συνεχούς χορήγησης για μεγάλο χρονικό διάστημα[199, 200]. Η σουντεναφίλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής \approx 13 ώρες και θα μπορούσε στα 50mg να είναι μια επιλογή για καθημερινή χορήγηση όπως καταλήγουν οι συγγραφείς[201].

1.5.1.3 Άλλα φάρμακα από του στόματος

i. Υοχιμβίνη

Η υοχιμβίνη είναι ένα αλκαλοειδές της θρυπταμίνης που βρίσκεται στο φλοιό ενός δέντρου της Δυτικής Αφρικής που ονομάζεται Pausinystalia yohimbe. Μέχρι την κυκλοφορία της σιλδεναφίλης ήταν το πιο γνωστή ουσία για θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας από το στόμα. Η υοχιμβίνη έχει δραστηριότητα περιφερικού α_2 -αδρενεργικού αναστολέα και κεντρική νοραδρενεργική συναγωνιστική δράση. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής μεταξύ 0.25 και 2.5 ωρών, έχει ηπατική κάθαρση και το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες ήταν 5 έως 15 mg τρεις φορές την ημέρα[202]. Σε μια μεταανάλυση φάνηκε ότι η υοχιμβίνη υπερτερεί έναντι του εικονικού φαρμάκου και θα μπορούσε να είναι μια επιλογή για την στυτική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας[202]. Η Αμερικάνικη Ουρολογική Εταιρεία το 1996 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να συνιστάται ως τυπική θεραπεία, κάτι που δεν άλλαξε στην αναθεώρηση το 2005[203]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την υοχιμβίνη οφείλονται συνήθως στην αυξημένη συμπαθητική

δραστηριότητα: άγχος, ναυτία, ανησυχία, διέγερση, αϋπνία ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και σπανιότερα διάρροια και μανιακά συμπτώματα.

ii. L-Arginine

Η ουσία αυτή αποτελεί την πρόδρομη μορφή του κύριου νευροδιαβιβαστή του μηχανισμού της στύσης, του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Όταν χορηγήθηκε σε μεγάλη δόση σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, φάνηκε βελτίωση σε ποσοστό 31% στην ομάδα της L-αργινίνη σε σύγκριση με 12% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου[204]. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι παρέχει σημαντική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΣΔ.

1.5.1.4 Τοπική θεραπεία

1. Αλπροσταδίνη (PGE1)

Σε μια μελέτη με 1732 ασθενείς φάνηκε ότι η τοπική χρήση PGE1 υπερτερεί στατιστικά σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου στην βελτίωση του IIEF-EF και στην ερώτηση 2 και 3 του SEP[205]. Οι παρενέργειες ήταν ήπιες, περιορίζονται στο σημείο εφαρμογής και υποχωρούν μέσα σε διάστημα 2 ωρών. Το 1994 κυκλοφόρησε σε μορφή αφρού για διουρηθρική χορήγηση. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν πόνος του πέους/ ουρήθρας σε ποσοστό 25 και 43%, αιμορραγία της ουρήθρας (περίπου 5%) και σπανιότερα ζάλη με πτώση της αρτηριακής πίεσης (1-5%) και συγκοπτικά επεισόδια (0,4 - 3%). Συνοπτικά δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των PDE5i είναι σημαντικά υψηλότερη, η τοπική εφαρμογή PGE1 μπορεί να θεωρηθεί επιλογή σαν μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Υπάρχουν συγγραφείς που προτείνουν την χρήση της συνδυαστικά με σιλденаφίλη σε ασθενείς που δεν απαντούν σε PDE5i σαν μονοθεραπεία[206].

2. Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις

Η παρατήρηση του Virag το 1982 ότι η ενδοσηραγγώδης χορήγηση παπαβερίνης προκαλεί στύση σε υγιείς άνδρες, έδωσε νέα ώθηση και τροπή στην θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ)[207]. Για πολλά χρόνια και μέχρι την κυκλοφορία των PDE5i, ήταν θεραπεία πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Οι ουσίες που

χρησιμοποιούνται σε μεγαλύτερη συχνότητα είναι η παπαβερίνη, η φαιντολαμίνη και η αλπροσταδίλη (PGE1). Τα φάρμακα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο σαν μονοθεραπεία όσο και σε διάφορους συνδυασμούς όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Τα πλεονεκτήματα της συνδυαστικής θεραπείας είναι η καλύτερη αποτελεσματικότητα και η μείωση των παρενεργειών, όπως ο πόνος του πέους που συνδέεται με την αλπροσταδίλη[208, 209].

Ουσία	Δόση	Αποτελεσματικότητα
Αλπροσταδίλη	5-40 µg/mL	≈70%
Παπαβερίνη + φαιντολαμίνη (Bi-mix)	20 µg/mL + 0.5 mg/mL	≈90%
Παπαβερίνη + φαιντολαμίνη (Bi-mix)	30 mg/mL + 0.5 mg/mL	≈90%
Αλπροσταδίλη+ παπαβερίνη + φαιντολαμίνη (Tri-mix)	10 µg/mL + 30/mg/mL + 1.0 mg/mL	≈90%

Πίνακας 3: Φάρμακα και οι συνδυασμοί τους για ενδοπεϊκή χρήση

Αρχικά θα πρέπει να γίνει χορήγηση μιας μικρής δόσης του φαρμάκου ώστε να αξιολογηθεί η ανταπόκριση του ασθενούς. Σε επίπεδο ιατρού θα γίνει η κατάλληλη εκπαίδευση ώστε ο ασθενής να μπορεί μόνος του να κάνει χρήση των ενέσεων πριν από την σεξουαλική πράξη. Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να επιτυγχάνει επαρκή σκληρότητα, η οποία όμως δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την μία ώρα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης πριαπισμού[210].

Η χορήγηση ενδοπεϊκών ενέσεων αντενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της πήξης, με ασταθή στηθάγχη, με κινητικές δυσκολίες στα άνω άκρα καθώς και σε αυτούς που λαμβάνουν νιτρώδη[211].

i. Αλπροσταδίλη (PGE1)

Η PGE1 δρα και ενεργοποιεί τους EP υποδοχείς των προσταγλανδινών με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται με τη σειρά της η αδενυλοκυκλάση που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη και να αυξάνει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του κυκλικού AMP (cAMP). Η δράση αυτή ενισχύεται από την αναστολή της έκκρισης νοραδρεναλίνης που προκαλεί στα συμπαθητικά νεύρα αλλά και την έκκριση της αγγειοτασίνης II. Η συνήθης δόση που χρησιμοποιείται για την στυτική δυσλειτουργία είναι τα 10 μg και 20 μg.[212, 213]. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι ο πόνος στο σημείο της ένεσης (11%), αιμάτωμα (1,5%), πριαπισμός (1-5%) και ίνωση του πέους (2%)[214].

ii. Παπαβερίνη

Η παπαβερίνη είναι ένα μη οπιοειδές παράγωγο του *Paraver somniferum* (poppy plant). Είναι ένας μη ειδικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης γιατί προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP και cGMP με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και την πρόκληση στύσης[215]. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η διαφορά δυναμικού που προκαλεί κατά μήκος της μεμβράνης, η οποία εξαρτάται από τους διαύλους ασβεστίου τύπου L και είναι ανεξάρτητος μηχανισμός από τη δράση του cAMP[216]. Η παπαβερίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, και ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 1 έως 2 ώρες. Η αποτελεσματικότητα σαν μονοθεραπεία είναι λιγότερο από 55% και οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, πριαπισμός (35%) και ίνωση του πέους (1-33%)[217, 218]. Η υδροχλωρική παπαβερίνη κυκλοφορεί σε μορφή αμπούλας χωρητικότητας 1-2ml η οποία περιέχει 30mg ανά ml παπαβερίνη. Η πιοσυνήθης δοσολογία για ενδοσηραγγώδη ένεση είναι τα 30-60mg.

iii. Φαιντολαμίνη

Η φαιντολαμίνη είναι ένας μη εκλεκτικός α1 και α2-αδρενεργικός αποκλειστής ο οποίος δρα τόσο στους προσυναπτικούς όσο και στους μετασυναπτικούς α-αδρενεργικούς υποδοχείς[219]. Ο αποκλεισμός των προσυναπτικών α2-αδρενεργικών υποδοχέων παρεμβαίνει στην επαναπρόσληψη της νερεπινεφρίνης και με τον τρόπο αυτό φαίνεται να ανταγωνίζεται την χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων[220]. Αυτή η διπλή δράση του φαρμάκου πιθανά να ευθύνεται για την χαμηλή αποτελεσματικότητα όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία. Ο χρόνος ημίσειας

ζωής της φαιτολαμίνης είναι τα 30min. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπόταση, ταχυκαρδία, ρινική συμφόρηση και γαστρεντερικές διαταραχές.

iv. Trimix

Ο συνδυασμός παπαβερίνης/φαιτολαμίνης/αλπροσταδίνης περιγράφηκε για το πρώτη φορά το 1990 και σχεδιάστηκαν για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας και μείωση των παρενεργειών. Το πρόβλημα είναι ότι δεν κυκλοφορεί σαν σκεύασμα στο εμπόριο, δεδομένου ότι δεν υπάρχει έγκριση και θα πρέπει να παρασκευάζεται από τον φαρμακοποιό. Σε μια μελέτη με 32 άντρες που δεν ανταποκρινόταν σε υψηλές δόσεις bimix, η ανταπόκριση στο trimix ήταν 50% έναντι 22% της ομάδας αλπροσταδίνης[221]. Τα ποσοστά πόνου ήταν υψηλότερα για την αλπροσταδίνη από ότι για το trimix. Η διάρκεια στύσεων είναι μεγαλύτερη από την αλπροσταδίνη όπως και τα ποσοστά πριαπισμού (5% έναντι 0,6%).

Διακοπή θεραπείας με ενδοσηραγγώδεις ενέσεις

Τα ποσοστά διακοπής στις διάφορες μελέτες κυμαίνονται από 11-80%[222]. Η πλειοψηφία θα την διακόψει τους πρώτους μήνες. Οι κυριότεροι λόγοι που αναφέρονται είναι: η επιθυμία μόνιμης αντιμετώπισης (29%), η απουσία ερωτικού συντρόφου (26%), ο φόβος για τις ενέσεις (23%), η έλλειψη ανταπόκρισης (23%), ο φόβος πιθανών επιπλοκών (22%) και η έλλειψη σεξουαλικού αυθορμητισμού (21%). Η σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς αυξάνει τα ποσοστά αποδοχής αυτής της θεραπευτικής επιλογής.

1.5.2 Άλλες θεραπευτικές επιλογές

1.5.2.1 Χειρουργική αγγείων για στυτική δυσλειτουργία

1. Απολίνωση φλεβών

Η χειρουργική των φλεβών για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας του μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης εφαρμόστηκε για πολλά χρόνια, πριν ακόμα κατανοηθεί ο μηχανισμός της στύσης. Σήμερα πλέον είναι γνωστό ότι η φλεβική διαφυγή σχετίζεται με εκφυλιστικές βλάβες των λείων μυϊκών ινών των σφραγγωδών σωμάτων και του ινώδους χιτώνα. Τα ποσοστά επιτυχίας που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι από 11,2 έως 74%, τα οποία όμως μειώνονται με την πάροδο του

χρόνου. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές όπως απολίνωση της εν τω βάθει ραχιαίας φλέβας και πτύχωση των ισχοσηραγγωδών μυών. Στις επιπλοκές αναφέρονται η σμίκρυνση και κάμψη του πέους, η νέκρωση του δέρματος και η μείωση της αισθητικότητας στην βάλανο και την πόσθη. Οι επεμβάσεις αυτές σήμερα δεν συστήνονται από του περισσότερους συγγραφείς.

2. Αρτηριακή επαναγγείωση

Οι επεμβάσεις αυτές είχαν την λογική να αυξήσουν την αρτηριακή παροχή αίματος στα σηραγγώδη σώματα. Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές όπως η τελικοπλάγια αναστόμωση της κάτω επιγιάστριας αρτηρίας με την σηραγγώδη αρτηρία, της κάτω επιγιάστριας αρτηρίας με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα και την εν τω βάθει ραχιαία αρτηρία του πέους καθώς και της κάτω επιγιάστριας αρτηρίας με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα με σύγχρονη απολίνωση του εγγύς ή του άπω τμήματος της φλέβας. Εκτός από τις παραπάνω που έτυχαν πιο ευρείας αποδοχής υπήρξαν και αρκετές άλλες που περιγράφονται στην βιβλιογραφία. Η επιτυχία των επεμβάσεων είναι μεταβλητή και εξαρτάται από την επιλογή των ασθενών. Σήμερα η σύσταση είναι ότι οι αρτηριακή επαναγγείωση θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 55 ετών, μη καπνιστές, μη διαβητικούς, χωρίς φλεβική διαφυγή και στους οποίους επιβεβαιωμένα υπάρχει στένωση της αιδοϊκής αρτηρίας. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται η υπεραιμίας της βάλανου, η βουβωνοκήλη, αιμάτωμα και θρόμβωση της αρτηρίας.

1.5.2.2 Συσκευές κενού

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται μερικώς ή καθόλου στα φάρμακα από το στόμα ή στις ενδοπεϊκές ενέσεις, η συσκευή κενού μπορεί να είναι μια επιλογή. Η μέθοδος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1874 από τον John Kingo οποίος περιέγραψε μια μέθοδο για βελτίωση της στύσης με μια μικρή αντλία κενού. Η αρχή της θεραπείας στηρίζεται στην δημιουργία αρνητικής πίεσης που περιβάλλει το πέος, η οποία προκαλεί πλήρωση του οργάνου με αίμα. Οι συσκευές έχουν μια βαλβίδα ασφαλείας προλαμβάνοντας βλάβη στο πέος από υπερβολική πίεση. Στην τοποθετείται ένας ειδικός ελαστικός δακτύλιος στην ρίζα του πέους που περιορίζει την έξοδο του αίματος[223]. Ο δακτύλιος δεν θα πρέπει να παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο της μισής ώρας. Η στύση που δημιουργείται δεν είναι πραγματική δεδομένου ότι το αίμα

με το οποίο πληρούται το πέος είναι φλεβικό, λειτουργικά όμως είναι επαρκής για την σεξουαλική πράξη. [224]. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό είναι η παράλληλη αιματική πλήρωση της βαλάνου, προσδίδοντας στην μέθοδο ένα πλεονέκτημα για την χρήση από ασθενείς με βαλανική ανεπάρκεια.

Ένα από τα πλεονεκτήματα της συσκευής κενού είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις στυτικής δυσλειτουργίας ανεξάρτητα από το αίτιο. Για το λόγο αυτό θεωρείται επιλογή πρώτης γραμμής για ειδικές κατηγορίες ασθενών[203, 225]. Η συσκευή μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με άλλες θεραπείες, οι οποίες δεν είναι αποτελεσματικές σαν μονοθεραπεία. Επίσης μπορεί να συνεισφέρει στην αποκατάσταση του πέους μετά από ριζική προστατεκτομή[226] ή πλαστική αποκατάσταση για νόσο Peyronie[227].

Τα ποσοστά αποτελεσματικότητας για επίτευξη ικανοποιητικής στύσης κυμαίνονται από 67% έως 90% αλλά τα ποσοστά ικανοποίησης είναι χαμηλότερα από 34% έως 68%[228]. Σε ασθενείς με φλεβική διαφυγή, σοβαρή αρτηριακή ανεπάρκεια, ίνωση από πριαπισμό και αφαίρεση πρόθεσης μετά από λοίμωξη τα ποσοστά αποτελεσματικότητας είναι πολύ χαμηλότερα[229]. Η συσκευή κενού φαίνεται ότι προτιμάται από ασθενείς μεγάλης ηλικίας με περιστασιακές σεξουαλικές επαφές. Ήπιες παρενέργειες από την χρήση περιλαμβάνουν μούδιασμα, δυσκολία εκσπερμάτισης[230], εκχυμώσεις ενώ μείζονες επιπλοκές όπως νέκρωση δέρματος, νόσος Peyronie και γάγγραινα Fournier είναι σπάνιες. Οι ασθενείς που κάνουν χρήση αντιπηκτικών πρέπει να χρησιμοποιούν την συσκευή με προσοχή.

1.5.2.3 Χειρουργική θεραπεία - Πεικλή πρόθεση

Η σύγχρονη αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας με χειρουργική προσθετική χρονολογείται από το 1950—1952 όταν δύο συγγραφείς ανέφεραν την χρήση ακρυλικών προθέσεων[231]. Η ανάπτυξη των υδραυλικών πεικλών προθέσεων έγινε από τον Scott το 1973 ενώ η πρώτη εύκαμπτη πρόθεση ανακοινώθηκε από τον Jonas το 1980.

Υπάρχουν τρία είδη προθέσεων οι υδραυλικές, οι μαλακές και οι ημιάκαμπτες. Οι υδραυλικές είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες και κατατάσσονται στις δύο και τριών τμημάτων. Οι προθέσεις τριών τμημάτων αποτελούνται από δύο κυλίνδρους

οι οποίοι εμφυτεύονται μέσα στα σηραγγώδη σώματα, από μία βαλβίδα που τοποθετείται στο όσχεο και ένα ρεζερβουάρ που τοποθετείται πίσω από την ηβική σύμφυση. Κυκλοφορεί ένα μοντέλο πρόθεσης δύο τμημάτων και η διαφορά αφορά την ενσωμάτωση του ρεζερβουάρ μέσα στους κυλίνδρους. Οι προθέσεις είναι κατασκευασμένες από σιλικόνη. Οι ημιάκαμπτες είναι πιο απλές στην κατασκευή τους και έχουν σημαντικά μικρότερο κόστος αλλά προτιμούνται από λίγους ασθενείς επειδή η σύση δεν πλησιάζει τα πρότυπα της φυσιολογικής, όπως με τις υδραυλικές. Οι μαλακές προθέσεις δεν είναι ευρείας κυκλοφορίας και διαφέρουν στο γεγονός ότι κατά την τοποθέτηση παραμένει ενεργός στυτικός ιστός γύρω από τον κύλινδρο σιλικόνης.

Η πεικική πρόθεση αποτελεί την τρίτη γραμμή θεραπείας για την στυτική δυσλειτουργία μετά τους PDE5i και στις ενδοπεϊκές ενέσεις. Σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως σε άτομα με νεανικό διαβήτη η τοποθέτηση πρόθεσης μπορεί να είναι θεραπεία 2^{ης} γραμμής μετά την αποτυχία των PDE5i. Η πλήρης ενημέρωση του ασθενή που θα περιλαμβάνει και τις πιθανές επιπλοκές είναι απαραίτητη. Αυτή περιλαμβάνει το ενδεχόμενο λοίμωξης, την μηχανική βλάβη καθώς το γεγονός ότι δεν θα υπάρχει μελλοντικά η χρήση άλλων θεραπειών, επειδή γίνεται καταστροφή των σηραγγωδών σωμάτων. Επίσης την βράχυνση του πέους από ανάπτυξη ινώδους ιστού γύρω από τους κυλίνδρους και την μη διόγκωση της βαλάνου. Η τελική επιλογή του τύπου της πρόθεσης θα είναι συνάρτηση παραγόντων όπως το ιστορικό του ασθενή, την οικονομική κατάσταση και την εμπειρία του χειρουργού.

Η λοίμωξη είναι η πιο σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή μετά την τοποθέτηση της πεικικής πρόθεσης. Τα ποσοστά κυμαίνονται από 1-3%, ενώ στην επανεμφύτευση φτάνουν από 10-18%[232, 233]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεγμονής με το ιστορικό του ασθενή (πχ σακχαρώδης διαβήτης) και την εμπειρία του χειρουργού. Για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κυκλοφορεί ένα μοντέλο πρόθεσης το οποίο είναι επικαλυμμένο με αντιβιοτικά μειώνοντας το ποσοστό μόλυνσης στο 1,8%[234]. Τα ποσοστά μηχανικής βλάβης είναι <5% στην πενταετία. Η υψηλότερη ικανοποίηση μεταξύ θεραπειών για την στυτική δυσλειτουργία αφορά τις πεικικές προθέσεις και κυμαίνεται από 92-100% για τους ασθενείς και 91-95% για τις συντρόφους[158].

1.5.2.3 Συνδυασμοί θεραπειών

Πολλοί ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία δεν έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στις θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες όταν αυτές εφαρμόζονται σαν μονοθεραπεία. Επίσης ο συνδυασμός επιτρέπει την χρήση χαμηλότερων δόσεων φαρμάκων μειώνοντας τις παρενέργειες που εμφανίζονται σε κάποιους ασθενείς. Στην βιβλιογραφία περιγράφονται αρκετοί συνδυασμοί θεραπειών. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, συνίσταται να χορηγούνται μετά από προσεκτική αξιολόγηση και με κύριο στόχο την ασφάλεια του ασθενούς.

1. PDE5i και συσκευή κενού

Φαίνεται ο συνδυασμός να έχει συνεργική δράση και να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που δεν ήταν ικανοποιημένοι από την μονοθεραπεία με σιλденаφίλη ή συσκευή κενού, ο συνδυασμός βελτίωσε σημαντικά το IIEF και στις πέντε κλίμακες[235]. Επίσης σε ασθενείς μετά από ριζική προστατεκτομή ικανοποίηση με την συσκευή κενού ήταν ανέφερε ένα ποσοστό 42%. Όταν σε αυτούς προστέθηκε σιλденаφίλη 100 φάνηκε επιπλέον βελτίωση σε ποσοστό 77%, σε τομείς όπως η ικανοποίηση της συζύγου, η ικανότητα διείσδυσης η συνολική βαθμολογία του IIEF και οι νυκτερινές στύσεις[236].

2. PDE5i και χορήγηση αλπροσταδίου ενδοουρηθρικά

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που ερεύνησαν τον συνδυασμό PDE5i με ενδοουρηθρική χορήγηση αλπροσταδίου. Αυτά τα δύο φάρμακα έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης για την χάλαση των λείων μυϊκών ινών των σφραγισμένων σωμάτων. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έχει φανεί τόσο σε ασθενείς που δεν απαντούν σε μονοθεραπεία με PDE5i και αλπροσταδίου[237] όσο και σε ασθενείς μετά από ριζική προστατεκτομή[238]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διαφέρουν από αυτές της μονοθεραπείας. Περιορισμοί σε αυτό τον συνδυασμό είναι η ανυπαρξία τυχαιοποιημένων μελετών και το κόστος.

3. PDE5i και θεραπεία αποκατάσταση με τεστοστερόνη

Είναι γνωστό ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Τα ανδρογόνα εκτός από την δράση τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα φαίνεται ότι έχουν και περιφερική δράση στα σηραγγώδη σώματα για την επίτευξη της σύσης. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι σε ασθενείς με επίπεδα τεστοστερόνης χαμηλά ή στα κατώτερα φυσιολογικά και οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στους PDE5i, η συνχορήγηση τεστοστερόνης αυξάνει την αποτελεσματικότητα[239-241].

4. PDE5i και ενδοπεϊκές ενέσεις

Ο συνεργικός μηχανισμός των PDE5i με τις ουσίες που χορηγούνται σε τις ενδοσηραγγώδεις ενέσεις φαίνεται να βοηθά ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε μονοθεραπείας με ενέσεις[242]. Ο συνδυασμός αυτός έχει συσχετιστεί με αυξημένες παρενέργειες όπως ζάλη, έναντι της μονοθεραπείας, παρόλο που δεν μπορεί να ερμηνευτεί ο μηχανισμός με το οποίο η προσθήκη ένεσης μπορεί να επηρεάσει την συστηματική πίεση. Επίσης υπάρχει η ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης πριαπισμού, αν και αυτό δεν έχει φανεί στις υπάρχουσες μελέτες. Χρειάζονται καλά σχεδιασμένες μελέτες για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Παρόλα αυτά αν χρησιμοποιηθεί σαν θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών με παράλληλη τροποποίηση της δόσης των φαρμάκων.

5. PDE5i και α -blocker

Η συσχέτιση των συμπτωμάτων του κατωτέρου ουροποιητικού με την στυτική δυσλειτουργία έχει φανεί σε αρκετές μελέτες. Η βελτίωση των συμπτωμάτων του ουροποιητικού με χορήγηση α -blocker φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην στυτική λειτουργία. Σε πειραματικά μοντέλα έχει φανεί ότι οι α -blocker συνδέονται με την χάλαση των σηραγγωδών σωμάτων. Ο συνδυασμός των φαρμάκων σε μελέτες με ανθρώπους δείχνει καλύτερο IIEF score συγκριτικά με την μονοθεραπεία[243, 244]. Επειδή αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπότασης θα πρέπει να υπάρχει ένα παράθυρο 4 ωρών από την λήψη του α -blocker για να χορηγηθεί ο PDE5i.

6. Άλλοι συνδυασμοί

Εκτός από του παραπάνω συνδυασμούς οι οποίοι εφαρμόζονται σχετικά συχνά στην κλινική πράξη υπάρχουν και αρκετοί άλλοι που έχουν παρουσιαστεί στην βιβλιογραφία. Ο συνδυασμός PDE5i με προπιονυλο-L-καρνιτίνη φαίνεται να έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι της μονοθεραπείας με PDE5i, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη καθώς και μετά από ριζική προστατεκτομή με διατήρηση νεύρων[245, 246]. Αντίστοιχα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ΣΔ η χορήγηση PDE5i με ατροβαστατίνη φαίνεται να υπερέχει έναντι του εικονικού φαρμάκου[247]. Μετά από την τοποθέτηση πεικής πρόθεσης ένα από τα θέματα που προκαλούν δυσφορία στους ασθενείς είναι η μη διόγκωση της βαλάνου, κάτι που φαίνεται να βελτιώνεται με την χορήγηση PDE5i[248]. Το πρόβλημα αυτό βελτιώνει και η χορήγηση προσταγλανδίνης ενδοουρηθρικά αλλά οι παρενέργειες όπως ο πόνος οδηγούν τους ασθενείς στην διακοπή της[249]. Τέλος σε ασθενείς που πάσχουν από υπνική άπνοια, η χρήση CPAP φαίνεται ότι βελτιώνει την αποτελεσματικότητα των PDE5i[250].

1.5.2.4 Μελλοντικές Θεραπείες

Αναγέννηση ιστών

Η αναγεννητική ιατρική με την χρήση βλαστικών κυττάρων έχει κάνει αλματώδη πρόοδο τα τελευταία χρόνια. Βλαστικά κύτταρα από μυελό των οστών και λιπώδη ιστό έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγέννηση νεύρων, αγγείων, ενδοθηλιακών κυττάρων και λείων μυϊκών κυττάρων σε ζωικά μοντέλα. Μελλοντικά τα βλαστικά κύτταρα θα μπορούσε να είναι η επόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την στυτική δυσλειτουργία[251].

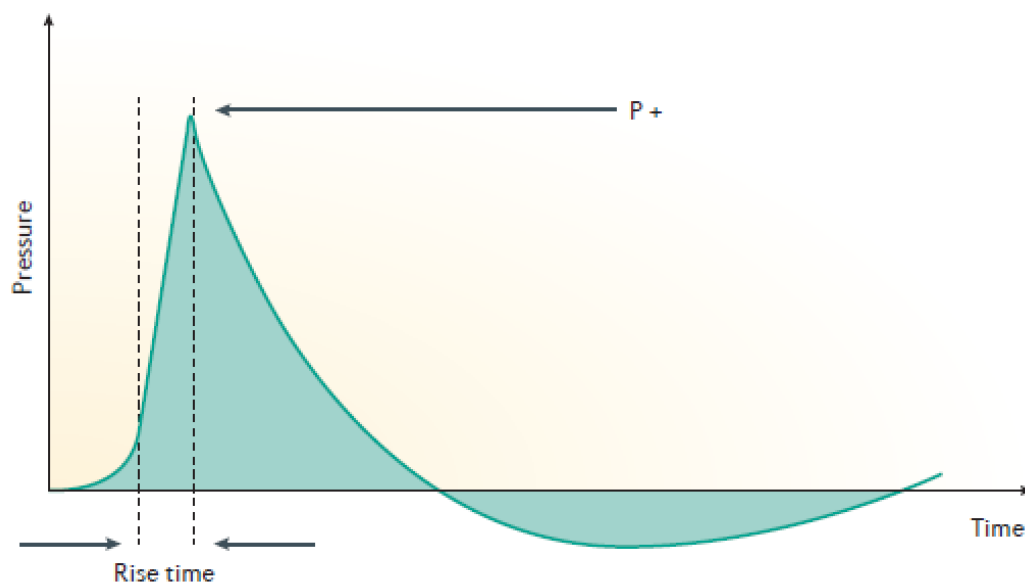
1.5.3 Θεραπεία στυτικής δυσλειτουργίας με κρουστικά κύματα SWs .

Η Li-ESWT είναι μια μη επεμβατική τεχνική που χρησιμοποιεί το στοχευμένο πέρασμα των ακουστικών κυμάτων μέσω των ιστών ή οργάνων, ώστε να προκληθούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Η τεχνολογία εφαρμόστηκε αρχικά για την αντιμετώπιση της λιθίασης του ουροποιητικού[252]. Από τότε έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση καταγμάτων των οστών, μυοσκελετικών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου και την επούλωση τραυμάτων[253]. Ο ακριβής μηχανισμός της

δράσης της Li-ESWT παραμένει άγνωστος, υπάρχει όμως η υπόθεση ότι γίνεται μία γρήγορη αλληλεπίδραση των κυμάτων με τους ιστούς, δηλαδή με το τοίχωμα του ενδοθηλίου που διαθέτει διαφορετική ακουστική αντίσταση. Τα ακουστικά κύματα ενεργοποιούν κυτταρικά μονοπάτια τα οποία βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, προάγουν την αγγειογένεση και πιθανά την αναγέννηση των νευρικών ινών[254, 255].

1.5.3.1 Μηχανισμός δράσης του κρουστικών κυμάτων – Η επίδραση τους στους ιστούς

Τα κρουστικά κύματα, είναι ακουστικά κύματα που χαρακτηρίζονται από υψηλή τιμή πίεσης η οποία αυξάνεται απότομα σε σχέση με την περιβάλλουσα πίεση της περιοχής. Ως μηχανικά κύματα, μπορούν να περάσουν την επιφάνεια του σώματος, δίχως να προκαλέσουν τραυματισμό και να επιδράσουν θεραπευτικά σε προκαθορισμένες περιοχές στο σώμα. Κατά την δράση τους συμβαίνει μία μεταβολή της πίεσης, η οποία προωθείται ταχύτατα μέσω ενός μεσάζοντος υλικού (π.χ. ζελέ). Το κύμα εμφανίζει μία απότομη αύξηση της τιμής πίεσης, (αντιπροσωπεύει το χρόνο μεταξύ 10% και 90% του συνολικού αρχικού χρόνου αύξησης) κατά το πρώτο τμήμα του λιγότερο από 10 nsec (Δt), ένα χαμηλό εύρος τάσης, ένα μικρό κύκλο ζωής (λιγότερο από 10 msec), ένα ευρύ φάσμα συχνότητας (16 έως 20 MHz) και μία μεταβλητή αρνητική πίεση στο τέλος (Εικ 14).



Εικόνα 14: Σχηματική παράσταση ενός κρουστικού κύματος που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ΣΔ[256].

Στο όριο μεταξύ δύο υλικών, ένα κρουστικό κύμα μερικώς θα ανακλαστεί και μερικώς θα μεταδοθεί. Η εξασθένηση του κύματος εξαρτάται από το μέσο δια του οποίου το κύμα κινείται. Στον αέρα, το κρουστικό κύμα εξασθενεί γρήγορα. Στο νερό όμως, η εξασθένηση είναι περίπου 1000 φορές λιγότερη από αυτή που συμβαίνει στον αέρα. Τα ιατρικά εφαρμοζόμενα κρουστικά κύματα, συνήθως προωθούνται μέσω νερού και ζελέ, πριν εισέλθουν στον ιστό. Για την παραγωγή των κρουστικών κυμάτων χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικές αρχές: η ηλεκτροϋδραυλική, η πιεζοηλεκτρική και η ηλεκτρομαγνητική.

Η εφαρμογή στους ιστούς δημιουργεί δυνάμεις σπηλαίωσης, τάσεις διάτμησης και πιθανόν ριζικό ανασχηματισμό του ιστού, όλα εκ των οποίων έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στο τοίχωμα του ενδοθηλίου καθώς και στο αγγειακό σύστημα του ιστού. Πολυάριθμες μελέτες σε όλο τον κόσμο έχουν διερευνήσει τόσο in-vitro όσο και in-vivo τα ευεργετικά αποτελέσματα της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικά κύματα στους ιστούς και την αγγείωσή τους. Η βελτίωση της αιμάτωσης του ιστού και η αναγέννησή του αποτελούν τις βασικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή των εξωσωματικών κρουστικών κυμάτων ως μία εν δυνάμει θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

1. Υποτιθέμενοι μηχανισμοί σε ζωικά μοντέλα ΣΔ

Για τις μελέτη της θεραπείας της ΣΔ με κρουστικά κύματα σε πειραματόζωα έχουν χρησιμοποιηθεί αρουραίοι με διαβήτη. Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε διαβητικούς ασθενείς είναι τριπλάσια του γενικού πληθυσμού και εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία. Επιπλέον η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι κοινό χαρακτηριστικό στην στεφανιαία νόσο και στον σακχαρώδη διαβήτη επομένως τα διαβητικά ποντίκια αποτελούν ένα καλό μοντέλο. Η εφαρμογή 100, 200 ή 300 κρούσεων με συχνότητα 120/ min σε έξι συνεδρίες έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυξάνεται με την αύξηση της δόσης[257]. Σε μια άλλη μελέτη σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με διαβήτη τύπου 2 η Li-ESWT βελτίωσε σημαντικά την λειτουργία της

σύσης. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια με αυτή της σιλденаφίλης και μάλιστα ενισχυόταν όταν αυτή συνδυαζόταν με την σιλденаφίλη[258].

2. Νεοαγγειογένεση

Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί η βιολογική επίδραση των Li-ESWT στους ιστούς όσον αφορά κυρίως την νεοαγγειογένεση. Τα Li-ESW διεγείρουν την έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως η συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), το RECA-1 και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)[257-259]. Παρόμοια έκφραση παρατηρήθηκε και στους παράγοντες που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων όπως το πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενου κυττάρου (PCNA)[260]. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι μια εβδομάδα μετά την εφαρμογή των Li-ESW, τα επίπεδα του δείκτη νεοαγγειογένεσης αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά και αυτό διήρκεσε για 8 περίπου εβδομάδες. Φάνηκε επίσης ότι η νεοαγγειογένεση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός ήταν εμφανής από την 4^η εβδομάδα και συνεχίστηκε για διάστημα μεγαλύτερο των 12 εβδομάδων. Ο ενδοθηλιακός πολλαπλασιασμός είναι σημαντικό γεγονός για τον σχηματισμό νέων αγγείων.

Η επίδραση των Li-ESW στα ενδοκυτταρικά επίπεδα του VEGF έχει μελετηθεί στα φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα σε ανθρώπινο ομφάλιο λώρο. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα του VEGF mRNA και του υποδοχέα Flt-1 αυξήθηκαν σημαντικά στα κύτταρα που εφαρμόστηκαν Li-ESW[261]. Η μελέτη αυτή έγινε σε μοντέλο χοίρου με χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου όπου παρατηρήθηκε επίσης, σημαντική αύξηση του VEGF στο ισχαιμικό μυοκάρδιο μετά την θεραπεία με Li-ESW.

3. Προσέλκυση προγονικών κυττάρων

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός με τον οποίο τα κρουστικά κύματα προάγουν την νεοαγγειογένεση είναι μέσω της προσέλκυσης αρχέγονων και προγονικών κυττάρων. Σε πειράματα σε ποντίκια φάνηκε ότι η θεραπεία με κρουστικά κύματα προκαλεί αύξηση του παράγοντα SDF-1 στα στρωματικά κύτταρα[262]. Ο SDF-1 είναι ένας ειδικός υποδοχέας για τον CXCR-4, ο οποίος εκφράζεται ισχυρά στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) και τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά

κύτταρα υπερανάπτυξης είναι ένας υποτύπος EPC που συμμετέχει στον σχηματισμό ενδοθηλιακών κυττάρων και εμπλέκονται στην νεοαγγειογένεση[263].

Σε μια άλλη μελέτη έγινε έγχυση ενός αναλόγου της θυμιδίνης (EdU) τα οποία ενσωματώνεται στο DNA των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται. Τα κύτταρα με αυτή την σήμανση (LRCs) πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν βλαστικά κύτταρα λόγω της ικανότητας τους να παραμένουν αδρανή μετά από μια σύντομη περίοδο κυτταρικής διαίρεσης που τους επιτρέπει να διατηρούν υψηλότερα επίπεδα EdU[264]. Σε διαβητικά ποντίκια μετά την θεραπεία με κρουστικά κύματα ο αριθμός LRC ήταν εννέα φορές μεγαλύτερος έναντι της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν τα αποτελέσματα της αυξημένης παρουσίας των LRC ως ένδειξη προσέλκυσης μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων στα σηραγγώδη σώματα. Επειδή η σήμανση μπορεί να αφορά και άλλα είδη κυττάρων θα πρέπει να γίνει συσχέτιση και με άλλους δείκτες που εκφράζουν τα βλαστικά κύτταρα όπως τα αντιγόνα επιφανείας CD105, CD73 και CD90.[259, 265, 266]

4. Αγγειοδιαστολή

Η θεραπεία με κρουστικά κύματα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί άμεση αγγειοδιαστολή[267] γεγονός που πιθανά να οφείλεται στην παραγωγή NO ή άλλων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων. Η ενέργεια των κρουστικών κυμάτων που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ΣΔ είναι σε θέση να ενισχύσει την δράση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) μέσω του PI3K-Akt και να οδηγήσει στην παραγωγή NO[268]. Άμεσες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις δεν έχουν αποδειχθεί σε ζωικά μοντέλα μετά από θεραπεία με κρουστικά κύματα.

5. Αναγέννηση νεύρων

Έχουν γίνει πολύ λίγες μελέτες σχετικά με την επίδραση των κρουστικών κυμάτων στην αναγέννηση των νεύρων. Σε εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φάνηκε ότι η θεραπεία Li-ESWT επιταχύνει την απομάκρυνση των κατεστραμμένων νευρώνων και αυξάνει την αναγεννητική ικανότητα των τραυματισμένων νευραξόνων[269]. Μετά από τραυματισμό περιφερικού νεύρου τα κύτταρα του Schwann αλλάζουν τον φαινότυπο τους, πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται δημιουργώντας τις ζώνες Büngner, οι οποίες δρουν σαν οδηγός για την ανάπτυξη των νευραξόνων. Οι Schuh et

al.[270] μελέτησαν τα αποτελέσματα της εφαρμογής Li-ESWT σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων. Βρέθηκε ότι ο πληθυσμός των κυττάρων Schwann, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού καθώς και η αναγεννητική τους ικανότητα ήταν σταθερά υψηλότερες έναντι της ομάδας ελέγχου. Από τις παραπάνω μελέτες προτείνεται ότι η Li-ESWL θα μπορούσε να έχει θετική επίδραση στην αναγέννηση των νεύρων μέσω του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Schwann.

1.5.3.2 Li-ESWT και στεφανιαία νόσος

Η επίδραση της Li-ESWT στο μυοκάρδιο έχει μελετηθεί εντατικά τα τελευταία χρόνια. Η εφαρμογή της θεραπείας σε καρδιές χοίρων με χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου βελτίωσε την αιμάτωση και οδήγησε μέχρι και σε πλήρη ανάκτηση της λειτουργίας της AP κοιλίας. Αντίθετα η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου διατηρήθηκε στους χοίρους που δεν έλαβαν θεραπεία. Αξίζει να επισημανθεί ότι δεν υπήρξαν επιπλοκές συμπεριλαμβανομένου και αρρυθμιών κατά την διάρκεια η μετά την θεραπεία. [261] Σε μια άλλη μελέτη όπου εφαρμόστηκαν Li-ESW σε χοίρους μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φάνηκε θετική επίδραση στην δυσλειτουργία της AP κοιλίας. [271]

Σε κλινικό επίπεδο η επίδραση της Li-ESWT στην καρδιά έχει μελετηθεί σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με οκτώ ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η θεραπεία βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα του θωρακικού πόνου, αύξησε κατά 6 λεπτά τον χρόνο βάρδισης και μείωσε την ανάγκη για χρήση νιτρωδών. Σημαντικό ήταν ότι η Li-ESWT ήταν ασφαλής και δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές η ανεπιθύμητες ενέργειες.[272] Σε μια άλλη τυφλή διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη επίσης διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της Li-ESWT σε 25 ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, με την χρήση ερωτηματολογίων για την εκτίμηση της στηθάγχης.[273] Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν από τον Kikuchi και τους συνεργάτες του.[272] Τέλος, συγκρίσιμα αποτελέσματα μετά την χρήση Li-ESWT έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές για ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο και ανθεκτική στηθάγχη.[274, 275]

1.5.3.3 Αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας με κρουστικά κύματα - Κλινικά δεδομένα.

Η στυτική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από μειωμένη ροή αίματος στις αρτηρίες των σπυραγγωδών σωμάτων. Ο Vardi και οι συνεργάτες του βάση της παρατήρησης ότι τα κρουστικά κόμματα προκαλούν νεογγειογένεση σε άλλα όργανα, υπέθεσαν ότι η εφαρμογή του σε ασθενείς με αγγειακή ΣΔ θα μπορούσε να βελτιώσει την αρτηριακή παροχή στα σπυραγγώδη σώματα. Το 2010 έγινε η πρώτη πιλοτική δοκιμή, στηριζόμενοι στο πρωτόκολλο που είχε χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και προσαρμόζοντας το βάθος διείσδυσης ώστε να εστιάζει στον ιστό των σπυραγγωδών σωμάτων[252, 276]. Η συσκευή σχεδιάστηκε από την Medispec (Omnispec 1000). Το πρωτόκολλο περιελάμβανε την εφαρμογή 300 κρουστικών κυμάτων σε πέντε διαφορετικά σημεία του πέους (σύνολο 1500) ανά συνεδρία. Συνολικά εφαρμόστηκαν 12 συνεδρίες ανά ασθενή, 2 φορές την εβδομάδα με ένα κενό 3 εβδομάδων στη μέση της θεραπείας και ενέργεια 0.09 mJ/mm.

Σε άλλες μελέτες που έχει χρησιμοποιηθεί η συσκευή Duolith (Storz Medical AG) συνολική διάρκεια θεραπείας θεραπεία κυμαίνεται από 5-12 εβδομάδες, 3000 κρούσεις ανά συνεδρία και ενέργεια 15-0,25 mJ/mm². Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο IIEF και IIEF –ED, καθώς και το EHS[162]. Μετά την θεραπεία το EHS>3 κυμάνθηκε από 54% για τους ασθενείς που δεν ανταποκρινόταν στους PDE5i έως 78% στους ασθενείς με ήπια και μέτρια ΣΔ. Η βελτίωση του IIEF κυμάνθηκε από +1.5 (IIEF5) για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στους PDE5i έως +10 (IIEF-EF) που ανταποκρίνονταν στους PDE5i [252, 255, 277-279]. Στις συνολικά 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι δύο είχαν αρνητικό αποτέλεσμα ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο[280, 281]. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ο μικρός χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στις υπάρχουσες μελέτες αφήνει αναπάντητο το ερώτημα σχετικά με την διατήρηση της αποτελεσματικότητας σε βάθος χρόνου.

1. Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Li-ESWT

Σε αρκετές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια να διερευνηθούν προγνωστικοί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με το τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Σε μια μετα-ανάλυση ασθενείς με ήπια ΣΔ φαίνεται να επωφελούνται περισσότερο από την Li-ESWT[282]. Αντίθετα σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη καταγράφεται

μεγαλύτερο όφελος για τους ασθενείς με σοβαρή ΣΔ[283]. Ο Riesman και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η συνολική διάρκεια εμφάνισης της ΣΔ συσχετίστηκε αρνητικά με την επιτυχία της θεραπείας [284]. Τέλος η μικρή ηλικία και EHS>3 ήταν προγνωστικοί παράγοντες για την επίτευξη EHS 3-4 ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας[285].

2. Μετά από ριζική προστατεκτομή (ΡΠ)

Μία μελέτη έχει γίνει σε 16 ασθενείς μετά από ριζική ρομποτική προστατεκτομή με προσπάθεια διατήρησης νεύρων[286]. Η μέση προεγχειρητική τιμή του IIEF-ED ήταν 25 ενώ η μετεγχειρητική 9,5. Ένα μήνα μετά από την τελευταία Li-ESWT φάνηκε ότι σε 7 από τους 15 ασθενείς (43,8%), υπήρξε κλινικά σημαντική βελτίωση στην στύση (αύξηση κατηγορίας ΣΔ ≥ 1). Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε σε 4 ασθενείς μετά από 1 έτος, ωστόσο η βελτίωση στην μέση τιμή του IIEF-ED ήταν μόλις +3,5 τον πρώτο μήνα μετά την θεραπεία και +1 στους 12 μήνες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι 12 από τους 16 ασθενείς χρησιμοποίησαν και άλλα μέσα για την βελτίωση της στύσης γεγονός που πιθανά επηρεάζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εξάλλου είναι γνωστό ότι βελτίωση της στυτικής λειτουργίας παρατηρείται έως και 36 μήνες μετά την ριζική προστατεκτομή. Μέχρι αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μετά από ΡΠ, ούτε και υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Εισαγωγή

Στην δεκαετία του 1980 έγινε ένα μεγάλο άλμα στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της στύσης. Αυτό σταδιακά οδήγησε σήμερα να υπάρχουν διαθέσιμες αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπείες για την αντιμετώπιση της ΣΔ αγγειακής αιτιολογίας, όπως οι PDE5i και οι ενδοπεϊκές ενέσεις[158]. Το κύριο μειονέκτημα των διαθέσιμων φαρμακευτικών θεραπειών είναι ότι δεν αλλάζουν το υποκείμενο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα αλλά αντιμετωπίζουν την ΣΔ συμπτωματικά. Επιπλέον σε ένα ποσοστό ασθενών που προσέρχονται με αγγειακή ΣΔ η χορήγηση PDE5i αποτελεί αντένδειξη ή πρέπει να γίνει με προσοχή[287]. Ο ασθενής προσερχόμενος στον επαγγελματία υγείας συνήθως αναζητεί μια θεραπεία χωρίς παρενέργειες, καλής αποτελεσματικότητας η οποία να του αποκαθιστά το πρόβλημα υγείας του.

Η Li-ESWT έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια διαβητικό πόδι, με ΣΝ και στην επούλωση τραυμάτων[288-290]. Σε επίπεδο βασικής έρευνας έχει φανεί ότι η θεραπεία πιθανά προκαλεί ένα μικροτραυματισμό στο ενδοθήλιο των αγγείων, παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων και νεοαγγειογένεση[291]. Πολυάριθμες μελέτες σε όλο τον κόσμο έχουν διερευνήσει τόσο in-vitro όσο και in-vivo τα ευεργετικά αποτελέσματα της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικά κύματα στους ιστούς και την αγγείωση τους[261]. Με βάση την παρατήρηση της νεοαγγειογένεσης, ο Vardi και οι συνεργάτες του υπέθεσαν ότι η εφαρμογή της Li-ESWT σε ασθενείς με αγγειακή ΣΔ, θα μπορούσε να βελτιώσει την αρτηριακή παροχή στα σηραγγώδη σώματα. Έκαναν την πρώτη πιλοτική δοκιμή το 2010 χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο που είχε εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΣΝ[252]. Από τότε σε αρκετές μελέτες έχει φανεί η αποτελεσματικότητα της Li-ESWT σε ασθενείς με αγγειακή ΣΔ[252, 255]. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της Li-ESWT με τους PDE5i και να αξιολογούν πιθανές αιμοδυναμικές μεταβολές στα σηραγγώδη σώματα του πέους. Επίσης δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της Li-ESWT εφαρμόζοντας διαφορετικά πρωτόκολλα ή μετά από επανάληψη αυτής, επί εμμονής του προβλήματος.

2.2 Στόχος

Ο στόχος της διδακτορικής διατριβής είναι να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της Li-ESWT σε ασθενείς με αγγειακής αιτιολογίας ΣΔ συγκριτικά με την λήψη PDE5i. Η υπό έρευνα θεραπεία μελετήθηκε σε σειρά κλινικών δοκιμών. Συγκεκριμένα:

Μελέτη 1: Σκοπός της μελέτης ήταν, για πρώτη φορά, η αξιολόγηση όχι μόνο της υποκειμενικής βελτίωσης της στυτικής λειτουργίας με βάση ερωτηματολόγια, αλλά και η αντικειμενική εκτίμηση της αιμάτωσης του πέους με βάση τη δυναμική καταγραφή των ροών των σπαραγγωδών αρτηριών με τη χρήση έγχρωμου Doppler υπερήχου. Η σύγκριση έγινε με μια ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε εικονική θεραπεία (randomized, two-parallel arms, sham-controlled trial).

Μελέτη 2: Με βάση τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, σχεδιάστηκε η δεύτερη μελέτη, όπου σκοπός της ήταν ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας τόσο του συνολικού αριθμού των συνεδριών (6 ή 12 συνεδρίες), όσο και της συχνότητας των συνεδριών (1 ή 2 φορές την εβδομάδα).

Μελέτη 3: Η μελέτη αυτή εκτίμησε την επίπτωση επανάληψης της θεραπείας (στους ασθενείς της μελέτης 2), στην στυτική λειτουργία των ασθενών (randomized, two-parallel arms, open label trial).

Μελέτη 4: Σε αυτή την μελέτη συγκρίθηκαν δυο επίπεδα ενέργειας καθώς και δυο πρωτόκολλα όπου στο ένα σκέλος οι 12 συνεδρίες έγιναν σε ένα μήνα (3 ανά εβδομάδα) και στο άλλο 2 φορές την εβδομάδα για 6 εβδομάδες (randomized, two-parallel arms, open label trial).

Ως πρωτεύων στόχος της αποτελεσματικότητας σε όλες τις μελέτες της παρούσας διατριβής ήταν η αλλαγή της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου IIEF και συγκεκριμένα στις ερωτήσεις που αφορούν τη στυτική λειτουργία (Erectile Function Domain score), πριν και μετά την εφαρμογή της θεραπείας.

Στους δευτερεύοντες στόχους ήταν:

Οι αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν με Triplex αγγείων πέους. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν πριν την ένταξη στην μελέτη σε έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους καθώς και 3 μήνες μετά την εφαρμογή της τελευταίας Li-ESWT.

Η επιτυχία της θεραπείας αξιολογήθηκε επίσης με τα MCID στο IIEF-EF. Το MCID ορίζεται ως μεταβολή στην βαθμολογία IIEF-EF ίση ή μεγαλύτερη από 2, 5 και 7 μονάδες για ήπια, μέτρια και σοβαρή ED, αντίστοιχα[292].

2.3 Μελέτη-1

2.3.1 Μεθοδολογία

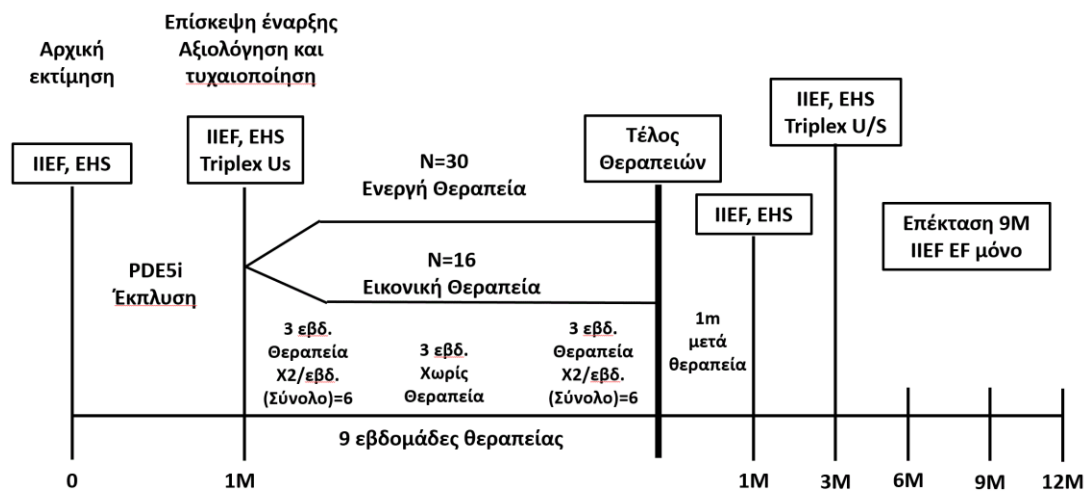
Πρόκειται για μελέτη σε δύο φάσεις:

Φάση Α

Πρόκειται για ανοικτή μελέτη θεραπείας με PDE5i, με σκοπό την καταγραφή της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Σε αυτή τη φάση έγινε καταγραφή της ΣΛ με φαρμακευτική θεραπεία (PDE5i), η οποία χορηγήθηκε στην μέγιστη δόση. Μετά ακολούθησε μια περίοδος τεσσάρων εβδομάδων χωρίς χρήση PDE5i (περίοδος έκπλυσης) στο τέλος της οποίας έγινε αξιολόγηση με το ερωτηματολόγιο IIEF.

Φάση Β

Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την φάση Α και πληρούσαν τα κριτήρια εντάχθηκαν σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη, με το ένα σκέλος να ακολουθεί θεραπεία με κρουστικά κύματα και το δεύτερο εικονική θεραπεία, σε αναλογία 2:1. Με την ένταξη στην μελέτη έγινε μια αρχική αξιολόγηση με το ερωτηματολόγιο IIEF. Η τυχαιοποίηση έγινε με χρήση προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Η διαδικασία θεραπειών ήταν ακριβώς η ίδια και για τις δύο ομάδες. Για την ομάδα εικονικής θεραπείας υπήρχε ειδικά κατασκευασμένη κεφαλή παραγωγής κρουστικών κυμάτων, η οποία ήταν πανομοιότυπη με την κεφαλή της ομάδας ενεργούς θεραπείας. Η κεφαλή έκανε τον ίδιο θόρυβο και παρήγαγε κρουστικά κύματα αλλά είχε ενσωματωθεί εσωτερικά ένα ειδικό φίλτρο που εμπόδιζε την μετάδοσή τους. Με τον τρόπο αυτό κατασκευής και λειτουργίας η διαφορά δεν μπορούσε να γίνει αντιληπτή τόσο από τον ασθενή όσο και από τον επαγγελματία υγείας. Ακολούθησε η περίοδος των θεραπειών με δύο συνεδρίες για 9 εβδομάδες, με ένα μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων χωρίς θεραπεία (σύνολο 12 θεραπείες. Ακολούθησε αξιολόγηση στους 1,3,6,9,12 μήνες μετά την θεραπεία με το ερωτηματολόγιο IIEF. Επιπλέον στους 3 μήνες έγινε ένα έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους (**Εικόνα 15**).



Εικόνα 15: Παράσταση σχεδιασμού μελέτης

Ο σχεδιασμός της μελέτης σκοπό είχε την σύγκριση της νέας μεθόδου τόσο με την εικονική θεραπεία, όσο και με την χρυσή σταθερά στην αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας σήμερα (PDE5i)

Μεθοδολογικά θέματα

- Η Φάση Α της μελέτης ήταν ανοικτή, αφού σκοπός της ήταν να καταγραφεί η ανταπόκριση των ασθενών στην θεραπεία πρώτης γραμμής (PDE5i) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας. Ο σχεδιασμός αυτός επιτρέπει μία μελέτη να πλησιάζει την καθημερινή κλινική πράξη (real-life study), με εξαίρεση το κόστος των θεραπειών.
- Οι ασθενείς που στρατολογήθηκαν αντικατοπτρίζουν τους ασθενείς που αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός στην καθημερινή πράξη, δηλαδή ασθενείς με αγγειακή ΣΔ, ανεξαρτήτως ηλικίας, βαρύτητας της ΣΔ, προηγούμενων θεραπειών και παραγόντων κινδύνου ή συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, εκτός των αναγκαίων για την ομοιογένεια του δείγματος και για λόγους ηθικής και δεοντολογίας κριτηρίων (κριτήρια αποκλεισμού).

- Για την ομάδα μαρτύρων οι ασθενείς της μελέτης εντάχθηκαν με τυχαίο τρόπο σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (την πραγματική και την εικονική), σε αναλογία 2:1 αντίστοιχα. Στην ομάδα εικονικής θεραπείας χρησιμοποιήθηκε η ίδια κεφαλή και πρωτόκολλο με την ενεργό θεραπεία. Η μοναδική διαφορά – μη αντιληπτή από ιατρό και ασθενή- είναι η τοποθέτηση στο εσωτερικό της κεφαλής ειδικού φίλτρου που παρεμπόδιζε την εκπομπή των κρουστικών κυμάτων εκτός κεφαλής (παρότι αυτά παράγονται κανονικά).
- Μεταξύ των 3 σκευασμάτων αναστολέων της PDE5i που κυκλοφορούσαν επίσημα, χρησιμοποιήθηκαν και τα 3 στην μέγιστη δοσολογία (ανάλογα με την προτίμηση του ασθενή ή την κρίση του γιατρού), ώστε η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της υπό έρευνα θεραπείας να γίνει με την μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα της θεραπείας αναφοράς.
- Το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε για τα κρουστικά κύματα ήταν αυτό που είχε προταθεί στην βιβλιογραφία, αφού ήταν το μόνο που έχει δοκιμαστεί επιτυχώς κλινικά.
- Η συσκευή παραγωγής κρουστικών κυμάτων που χρησιμοποιήθηκε, ήταν η μοναδική εκείνη την στιγμή που είχε χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ΣΔ διεθνώς (Omnispec ED1000, Medispec Ltd, Yehud, Israel).
- Η διάρκεια της παρέμβασης καθορίστηκε στις 12 εβδομάδες, ακολουθώντας πιστά τις μέχρι τότε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες. Η παρακολούθηση των ασθενών μετά το τέλος της θεραπευτικής παρέμβασης καθορίστηκε στους 3 μήνες, αφού οι δημοσιευμένες μελέτες είχαν δείξει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα ολοκληρώνεται σε αυτό το χρονικό διάστημα. Μετά το τέλος της μελέτης η παρακολούθηση των ασθενών μετά από συναίνεση τους, επεκτάθηκε στους 12 μήνες.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Ιατρείο Σεξουαλικής Αναπαραγωγής και Υγείας της Β΄ Ουρολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου και την Κλινική Άγιος Λουκάς Θεσσαλονίκης. Η θεραπεία με τα κρουστικά κύματα πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Εφαρμόζονταν δύο συνεδρίες εβδομαδιαίως την πρώτη, δεύτερη, τρίτη, έβδομη,

όγδοη και ένατη εβδομάδα θεραπείας, επί συνόλου δώδεκα θεραπευτικών εφαρμογών. Κάθε συνεδρία διαρκεί είκοσι λεπτά κατά προσέγγιση.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε συμμόρφωση με το κλινικό πρωτόκολλο Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice ή GCP), της διακήρυξης του Ελσίνκι, της Ευρωπαϊκής και Ελληνικής νομοθεσίας και των εφαρμοσμένων οργανωτικών απαιτήσεων της μελέτης. Οι ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας επιβεβαίωσαν την εθελούσια συμμετοχή τους στην μελέτη, αφού προηγουμένως είχαν ενημερωθεί για όλες τις παραμέτρους της μελέτης και υπογράφουν το ειδικό για τη μελέτη έντυπο συγκατάθεσης.

Η διάγνωση στηρίχθηκε στο ιατρικό και σεξουαλικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις όπου κρίθηκε σκόπιμο. Τα κριτήρια αποκλεισμού εισαγωγής και αποκλεισμού ήταν:

Κριτήρια εισαγωγής

1. Διάρκεια συμπτωμάτων ΣΔ τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την είσοδο στη μελέτη
2. Τουλάχιστον 50% ανεπιτυχών σεξουαλικών επαφών σε σύνολο 4 προσπαθειών σε 4 διαφορετικές ημέρες κατά την περίοδο ελέγχου
3. Σταθερή ετεροσεξουαλική σχέση με την ίδια σύντροφο για περισσότερο από 3 μήνες

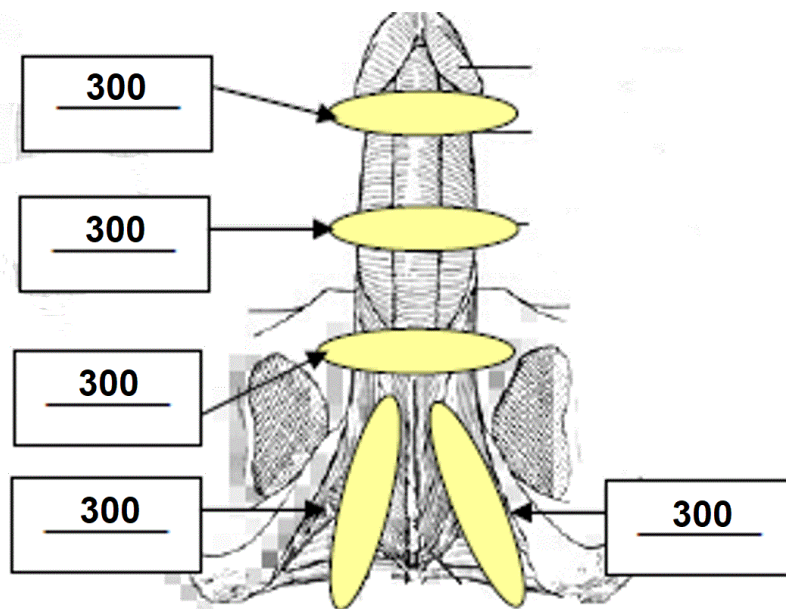
Κριτήρια αποκλεισμού

1. Ορμονική, νευρολογική ή ψυχολογική νόσος
2. Ασθενείς μετά από ριζική προστατεκτομή
3. Οποιαδήποτε αιτία ΣΔ εκτός από αγγειακή
4. Οποιαδήποτε μη σταθερή ιατρική ή ψυχιατρική νόσος, κακώσεις νωτιαίου μυελού ή ανατομικές ανωμαλίες
5. Κλινικά σημαντικό χρόνιο αιματολογικό νόσημα
6. Καρδιαγγειακά νοσήματα που απαγορεύουν τη σεξουαλική ζωή
7. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή αρρυθμίας απειλητικής για τη ζωή 6 μήνες πριν από την είσοδο στη μελέτη
8. Νεοπλασματική νόσος 5 χρόνια πριν από την είσοδο στη μελέτη
9. Χρησιμοποίηση αντιανδρογόνων ή ανδρογόνων (από του στόματος ή ενέσιμα)

10. Χρησιμοποίηση οποιασδήποτε θεραπείας για τη ΣΔ (φαρμακευτική αγωγή από του στόματος, συσκευές κενού, συσκευές περίσφιξης, ενέσιμα ή ουρηθρικά υπόθετα) 15 ημέρες πριν την ημέρα ελέγχου.

2.3.2 Τρόπος εφαρμογής θεραπείας

Μεταξύ δέρματος του ασθενή και της μεμβράνης της κεφαλής παραγωγής κρουστικών κυμάτων έγινε χρήση κοινής γέλης (gel) υπερήχων. Η θεραπεία περιλάμβανε την εφαρμογή 300 κρούσεων σε πέντε διαφορετικές θέσεις του πέους (τρεις θέσεις στο σώμα, δύο θέσεις στα σκέλη – συνολικά 1500 κρούσεις ανά συνεδρία) (**Εικόνα 16**). Η κεφαλή ήταν ειδικά κατασκευασμένη για να εστιάζει στο πέος (Omnispec ED 1000, Medispec Ltd, Yehud, Ισραήλ) όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες[252, 278]. Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε με ενέργεια 0,09 mJ / mm² και συχνότητα 160 κρούσεις/min αυτόματα προκαθορισμένα από την συσκευή. Η κάθε συνεδρία χρειαζόταν διαρκούσε περίπου 20 λεπτά και δεν χρειαζόταν τοπική ή συστηματική αναλγησία.



Εικόνα 16: Θέσεις εφαρμογής κρουστικών κυμάτων

2.3.3 Έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους

Η εξέταση έγινε από τον ίδιο εξεταστή πριν την έναρξη των θεραπειών και τρεις μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με κρουστικά κύματα, προκειμένου να εκτιμηθεί η αιμοδυναμική κατάσταση του πέους. Χρησιμοποιήθηκε συσκευή υπερήχων η οποία υποστήριζε τεχνολογία Doppler (BK Flex Focus 400, BK Ultrasound, Peabody, MA, ΗΠΑ). Η εξέταση έγινε όπως περιγράφεται παρακάτω από τον ίδιο εξεταστή:

Η γωνία Doppler ρυθμίστηκε στις 60° και διατηρήθηκε σταθερή σε όλη την διάρκεια της εξέτασης. Αρχικά έγινε ένα από υπερηχογράφημα πέους. Ακολούθησε η ενδοπεϊκή έγχυση 0,5ml αγγειοδραστικών ουσιών (trimix) και καταγράφηκε ο χρόνος έγχυσης. Έγινε αξιολόγηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας(PSV), της τελοδιαστολικής ταχύτητας (EDV) και του δείκτη αντίστασης RI στα 5,10,15 και 20 λεπτά μετά την έγχυση. Σε ασθενείς που δεν επιτεύχθηκε ικανοποιητική σκληρότητα ο χρόνος αξιολόγησης επεκτάθηκε στα 30 λεπτά. Όπου κρίθηκε σκόπιμο έγινε επαναληπτική χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών και επαναλήφθηκαν οι μετρήσεις. Οι υψηλότερες τιμές που επιτεύχθηκαν ήταν αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του πέους.

2.3.4 Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με την χρήση του προγράμματος IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Η κανονικότητα του δείγματος ελέγχτηκε με το Shapiro-Wilk τεστ. Η σύγκριση των δεδομένων πριν και μετά την θεραπεία έγινε με Two samplet-test ή median test για τις ποσοτικές μεταβλητές και χ^2 για της κατηγορικές. Για τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις IIEF-EF score χρησιμοποιήθηκε ένα γενικό γραμμικό μοντέλο. Η PSV και ο RI πριν και μετά την θεραπεία αναλύθηκαν με το paired-samples t-test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε στο 5%.

2.3.5 Αποτελέσματα

Συνολικά εκτιμήθηκαν 49 ασθενείς από τους οποίους τελικά εντάχθηκαν και ολοκλήρωσαν την μελέτη 46, 30 στην ομάδα ενεργής και 16 στην ομάδα εικονικής

θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων στην επίσκεψη έναρξης φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτη στην επίσκεψη έναρξης (χωρίς χρήση PDE5i)

	Εικονική θεραπεία	Ενεργή θεραπεία	P value
Αριθμός Ασθενών	16	30	
Ηλικία (median)	55.1(38 – 72)	53.0 (31 – 72)	.52†
Διάρκεια ΣΔ σε έτη (median)	5.5 (1 – 15)	5.5 (1 – 20)	.99†
Συν νοσηρότητα (% ασθενών):			
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου*	56.3	50	.69§
Σακχαρώδης διαβήτης	37,5	26,7	.45§
IIEF-EF domain score, mean ± SD	14.6 ± 3.4	13.8 ± 3.6	.45§
Δείκτης σκληρότητας σύσης (EHS) ± SD	2.75 ± 0.45	2.95 ± 0.41	.70‡
PSV (cm/sec), mean ± SD	30.7 ± 3.55	31.1 ± 3.23	.70‡
EDV (cm/sec), mean ± SD	5.95 ± 1.87	5.86 ± 1.65	.86‡
(RI) Mean ± SD	0.81 ± 0.07	0.80 ± 0.05	.53‡

Όλες οι τιμές ήταν στατιστικά μη σημαντικές ($p > 0.05$).

*Περιλαμβάνοντας τουλάχιστον 1 από: Αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία.

† Median test, ‡ Student t-test, § χ^2 test

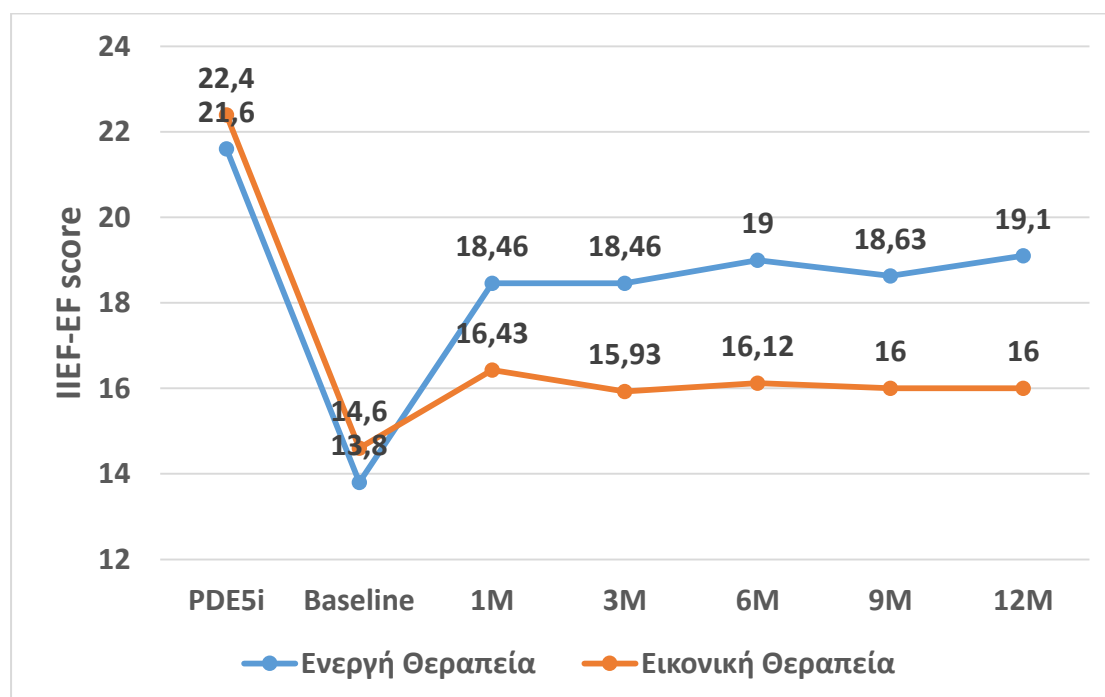
Αλλαγές στο IIEF-EF Score

Στην αρχική εκτίμηση (με χρήση PDE5i) το IIEF-EF σκορ για την ομάδα ενεργής θεραπείας ήταν $21,6 \pm 4,51$ ενώ για την ομάδα εικονικής θεραπείας $22,4 \pm 3,35$ ($p = .72$).

Στην επίσκεψη έναρξης στους 1, 3, 6, 9, και 12 μήνες, το IIEF-EF για την ομάδα ενεργής θεραπείας ήταν 13.8 ± 3.6 , 18.46 ± 3.6 , 18.46 ± 3.5 , 19.0 ± 3.3 , 18.63 ± 3.0 και 19.1 ± 2.8 . Αντίστοιχα για την ομάδα εικονικής θεραπείας ήταν 14.6 ± 3.4 , 16.43 ± 3.5 , 15.93 ± 3.6 , 16.12 ± 2.6 , 16.00 ± 3.0 , and 16.00 ± 2.8 (**Εικόνα 17**). Εξετάσαμε αν

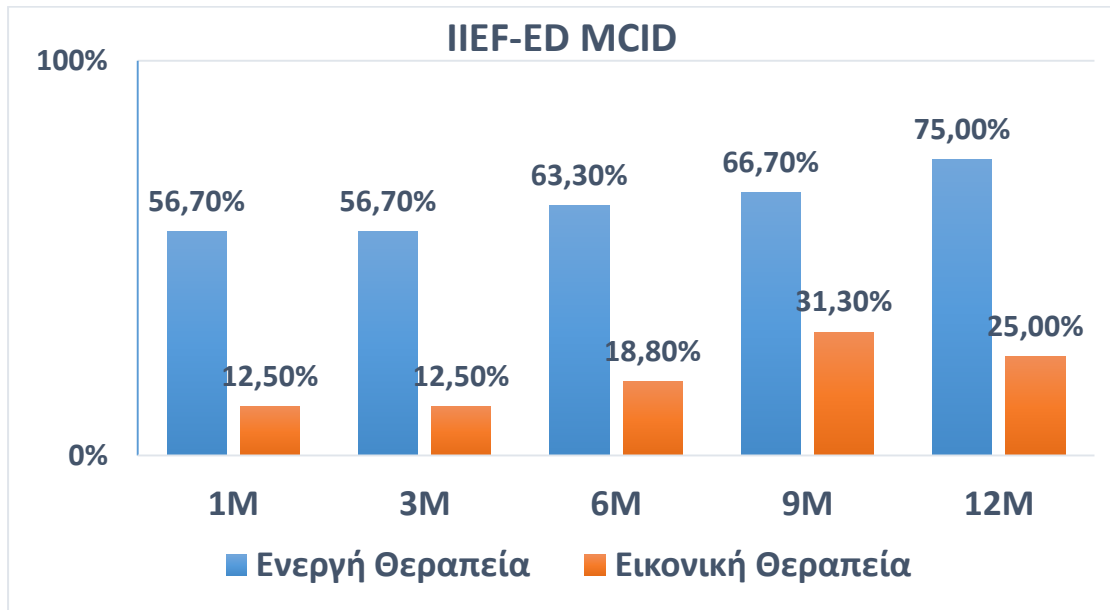
υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων του IIEF-EF με την πάροδο του χρόνου. Το στατιστικό μοντέλο δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στην επίσκεψη έναρξης ($p = .475$). Στον 1^ο μήνα μετά την θεραπεία έδειξε μια τάση στατιστικής σημαντικότητας ($p = .072$), αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων καταγράφηκε στον 3^ο μήνα μετά την τελευταία θεραπεία ($p = .02$). Η στατιστική σημαντικότητα διατηρήθηκε στους 6,9 και 12 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία ($p < .01$).

Τόσο για την ομάδα ενεργούς όσο και για την ομάδα εικονικής θεραπείας το IIEF-ED ήταν υψηλότερο στατιστικά σημαντικά με την χρήση PDE5i και αυτό διατηρήθηκε για όλους της μήνες παρακολούθησης μετά την τελευταία θεραπεία ($p < .05$).



Εικόνα17: 12 Μήνες FU - Αλλαγές στο IIEF-EF Domain Score

Η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά στο IIEF-EF σκορ για την ομάδα ενεργής θεραπείας ήταν 56.7% έναντι 12.5% της ομάδας εικονικής θεραπείας ($p = .005$) ένα μήνα μετά την τελευταία θεραπεία, 56.7% έναντι 12.5% ($p = .003$) στους 3 μήνες, 63.3% έναντι 18.8% ($p = .006$) στους 6 μήνες, 66.7% έναντι 31.3% ($p = .022$) στους 9 μήνες και 75% έναντι 25% ($p = .008$) στους 12 μήνες αντίστοιχα (**Εικόνα 18**).



Εικόνα 18. IIEF-ED ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) στους 1, 3, 6, 6, 9 και 12 μετά την τελευταία θεραπεία ($p < 0.02$)

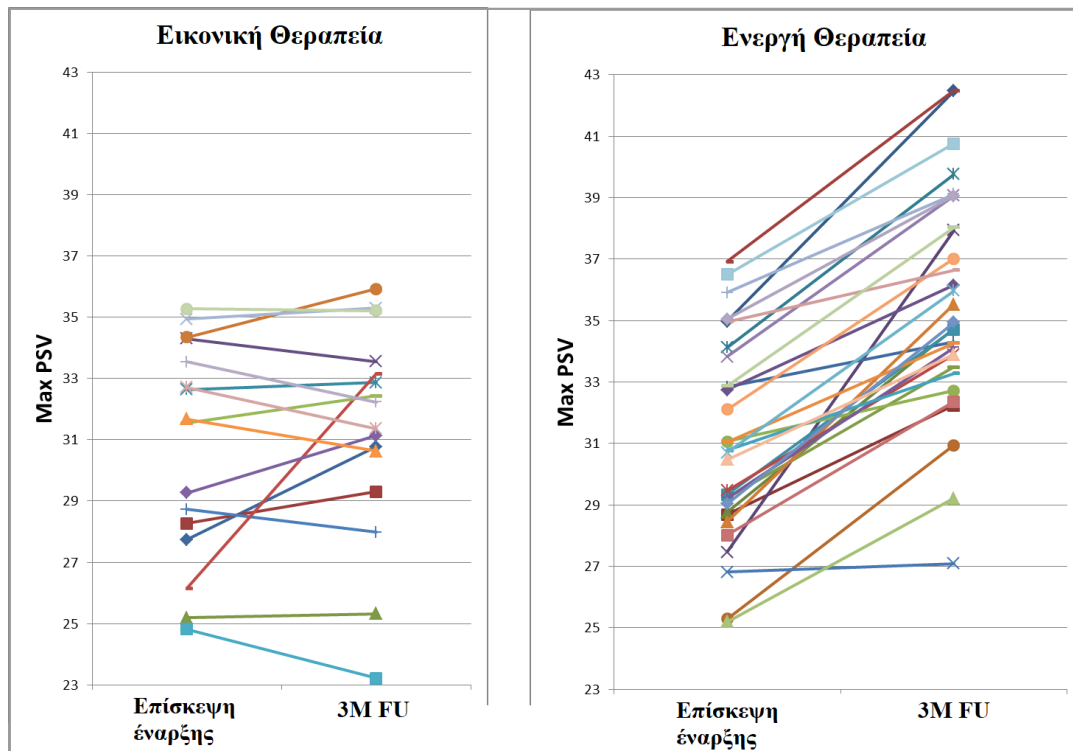
Αιμοδυναμικές αλλαγές στο πέος

Το triplex αγγείων πέους χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι αιμοδυναμικές αλλαγές στο πέος μετά την Li-ESWT. Η μέση αλλαγή της PSV για την ομάδα ενεργής θεραπείας ήταν 4,5 έναντι 0,6 για την ομάδα εικονικής θεραπείας. Όσον αφορά τον RI οι μεταβολές ήταν 0.04 και -0.001 αντίστοιχα. Η μεταβολή της PSV ήταν στατιστικά σημαντική για την ομάδα ενεργής θεραπείας ($p < 0.001$) ενώ για την ομάδα εικονικής θεραπείας ήταν στατιστικά μη σημαντική ($p = 0.45$)(Πίνακας 2). Οι μεταβολές της PSV ανά ασθενή φαίνονται στην **Εικόνα 19**.

Πίνακας 2:Αλλαγές στην PSV (cm/sec) και τον RI μεταξύ επίσκεψης έναρξης και 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία*.

	Εικονική θεραπεία	P Value	Ενεργή θεραπεία	P Value
PSV (Επίσκεψη έναρξης)	30.7 ± 3.55	0.45	31.1 ± 3.23	<0.001
PSV (3M FU)	31.1 ± 3.50		35.5 ± 3.60	
RI (Επίσκεψη έναρξης)	0.81 ± 0.07	0.75	0.80 ± 0.05	<0.001
RI (3M FU)	0.80 ± 0.05		0.84 ± 0.04	

*Paired-samples t-test.



Εικόνα 19: Μεταβολή PSV ανά ασθενή μεταξύ επίσκεψης έναρξης και 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία.

2.4 Μελέτη-2

Μέχρι σήμερα όλα τα δεδομένα που υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα της LI-ESWT στηρίζονται το πρωτόκολλο που έχει χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία άλλων οργάνων[293] το οποίο και χρησιμοποιήθηκε στην προηγούμενη μελέτη. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με διαφορετικό επίπεδο ενέργειας, ολικού αριθμού συνεδριών και συχνότητα ανά εβδομάδα. Αυτό θα μπορούσε να προσφέρει γνώση για εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με την βαρύτητα της ΣΔ. Εξάλλου είναι γνωστό ότι η αξιολόγηση της χορηγούμενης δοσολογίας PDE5i στις κλινικές μελέτες, καθόρισε την εξατομικευμένη χορήγηση ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή.

2.4.1 Στόχος της μελέτης

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός διαφορετικού πρωτοκόλλου θεραπείας με κρουστικά κύματα (συνολικός αριθμός θεραπειών και συχνότητας εφαρμογής ανά εβδομάδα) και η σύγκριση με τους PDE5i.

Ως πρωτεύων στόχος ήταν:

- Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας που εκτιμήθηκε με την αλλαγή της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου IIEF και συγκεκριμένα στις ερωτήσεις που αφορούν τη στυτική λειτουργία (Erectile Function Domain score), από την αρχική εκτίμηση έως και 6 μήνες (+ 2 εβδομάδες) μετά την εφαρμογή της τελευταίας θεραπείας.

Στους δευτερεύοντες στόχους ήταν:

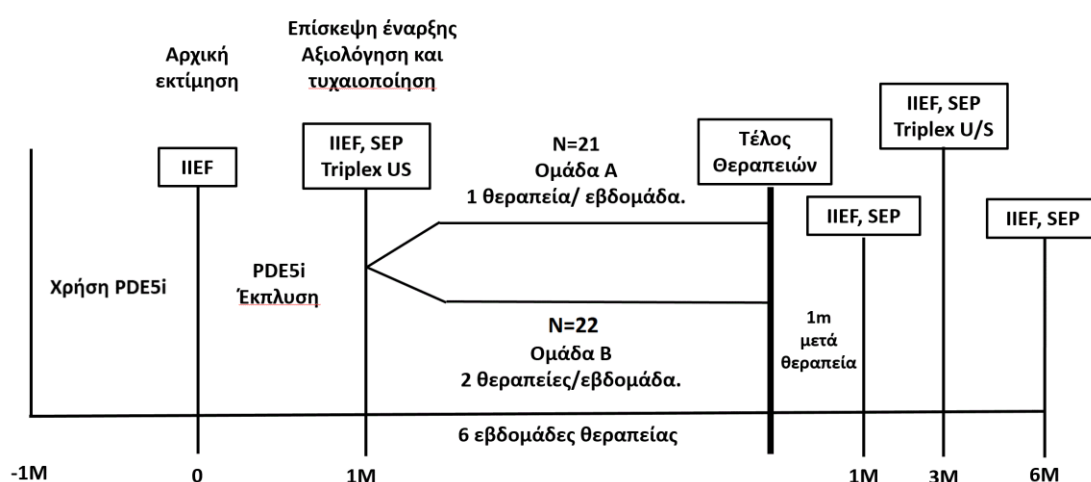
- Η σεξουαλική απόδοση που εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο SEP.
- Η επιτυχία της θεραπείας αξιολογήθηκε επίσης με τη MCID στο IIEF-EF.
- Οι αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν με Triplex αγγείων πέους. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν πριν την ένταξη στην μελέτη σε έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους καθώς και 3 μήνες μετά την εφαρμογή της τελευταίας Li-ESWT.

2.4.2 Μεθοδολογία

Πρόκειται για προοπτική, 2 παράλληλων σκελών, ανοιχτή μελέτη, που διεξήχθη στο Νοσοκομείο Γεννηματάς Θεσσαλονίκης με ασθενείς που προσήλθαν στον Εξωτερικό Ανδρολογικό Ιατρείο. Το πρωτόκολλο μελέτης αναθεωρήθηκε και εγκρίθηκε από συμβούλιο ηθικής και δεοντολογίας του ΑΠΘ και καταχωρήθηκε στο clinicaltrials.gov (NCT03089307). Όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν με γραπτή συγκατάθεση πριν ενταχθούν στη μελέτη. Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε συμμόρφωση με το πρωτόκολλο Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice ή GCP), της διακήρυξης του Ελσίνκι, της Ευρωπαϊκής και Ελληνικής νομοθεσίας και των εφαρμοσμένων οργανωτικών απαιτήσεων της μελέτης.

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ήταν τα ίδια όπως την προηγούμενη μελέτη. Η διάγνωση της ΣΔ στηρίχθηκε στην κλινική εξέταση, το σεξουαλικό και ιατρικό ιστορικό και τις εργαστηριακές εξετάσεις όπου αυτό κρίθηκε σκόπιμο. Στην αρχική

εκτίμηση όλοι οι ασθενείς έκαναν χρήση PDE5i σε μέγιστη δόση και αξιολογήθηκαν με το ερωτηματολόγιο IIEF. Ακολούθησε μια περίοδος έκπλυσης από τους PDE5i συνολικής διάρκειας 4 εβδομάδων. Στο διάστημα αυτό χορηγήθηκε και έπρεπε οι ασθενείς να συμπληρώνουν το ερωτηματολόγιο SEP. Όλοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έγχρωμο triplex αγγείων πέους από τον ίδιο εξεταστή. Στην επίσκεψη έναρξης οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με IIEF και εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια εντάχθηκαν στην μελέτη. Με την ένταξη στην μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες Α και Β. Η ομάδα Α υποβλήθηκε σε LI-ESWT μία φορά την εβδομάδα (7 ± 2 ημέρες) και η ομάδα Β δύο φορές την εβδομάδα (3 ± 1 ημέρες). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με IIEF-EF και SEP, κατά την έναρξη της μελέτη και στον 1, 3 και 6 μήνες μετά την τελευταία LI-ESWT. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν ξανά σε έγχρωμο triplex αγγείων πέους 3 μήνες μετά την τελευταία LI-ESWT (Εικόνα 20).



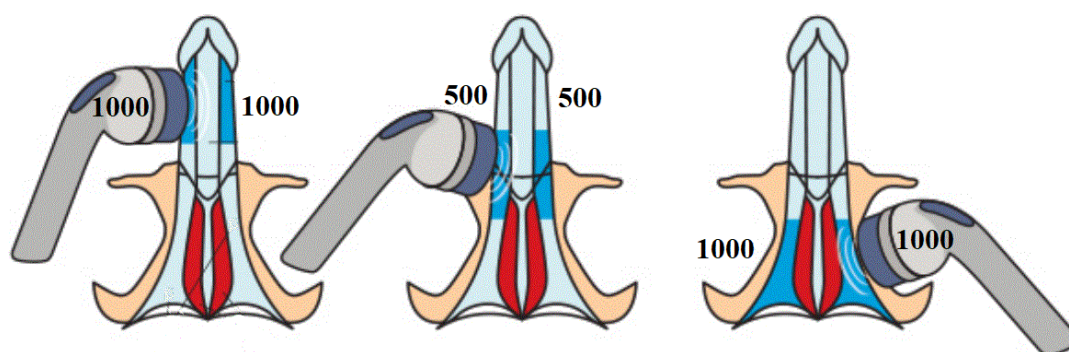
Εικόνα 20: Παράσταση σχεδιασμού μελέτης

2.4.3 Τρόπος εφαρμογής θεραπείας

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μια συσκευή παραγωγή κρουστικών κυμάτων (ARIES 2, Dornier MedTech GmbH, Wessling, Γερμανία). Η θεραπεία έγινε στο σώμα και στα σκέλη του πέους μετακινώντας αργά κεφαλή σε όλη την διάρκεια της θεραπείας. Στο σώμα του πέους η εφαρμογή έγινε στο AP και ΔΕ πλάγιο προκειμένου τα κρουστικά κύματα να φτάσουν στο σηραγγώδη σώματα με

παράλληλη αποφυγή της ουρήθρας. Η τεχνική με την ομαλή κίνησης της κεφαλής έγινε προκειμένου η ενέργεια να κατανεμηθεί ισότιμα στα δύο σηραγγώδη σώματα.

Κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας εφαρμόστηκαν συνολικά 5000 κρουστικά κύματα. 1000 κρουστικά κύματα AP και ΔΕ στο σώμα του πέους, 500 ΔΕ και AP στην βάση και 1000 σε κάθε σκέλος. Η ενέργεια των κρουστικών κυμάτων ήταν 0,05mJ /mm² (επίπεδο 4, συσκευή ARIES 2). Μια τυπική γέλη υπερήχων χρησιμοποιήθηκε κατά την διάρκεια εφαρμογής της θεραπείας (**Εικόνα 21**).



Εικόνα 21: Θέσεις εφαρμογής κρουστικών κυμάτων

2.4.4 Στατιστική ανάλυση

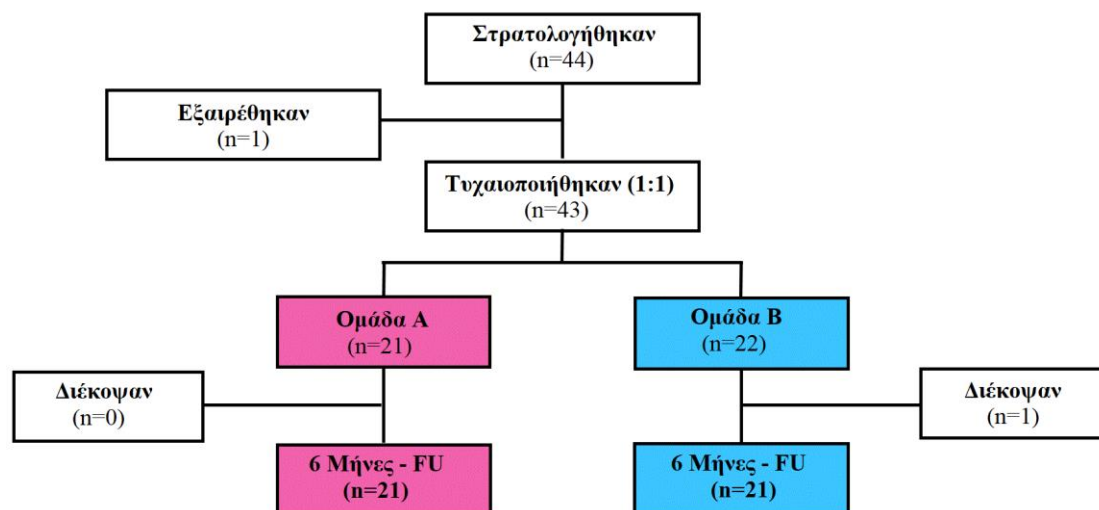
Η ανάλυση δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το Microsoft Excel 2013 και το λογισμικό Real Statistical Resource Pack (Release 4.11, Copyright (2013-2015), Charles Zaiantz, www.real-statistics.com). Το t-test χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις μεταβολές της κάθε ομάδας από την έναρξη και κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Η δοκιμασία Fisher χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η διαφορά στην αναλογία των ποσοστών επιτυχίας MCID μεταξύ των 2 ομάδων. Το two-tailed t-test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση διαφορών σε όλα τα υπόλοιπα ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ των ομάδων.

2.4.5 Αποτελέσματα

Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Αρχικά αξιολογήθηκαν 44 ασθενείς και όλοι πληρούσαν το κριτήριο IIEF-EF <26. Από τους 44 ασθενείς, ο ένας είχε φυσιολογικό PSV στο Triplex αγγείων πέους και

αποκλείστηκε από τη μελέτη. 43 ασθενείς εντάχθηκαν και 42 από αυτούς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (**Εικόνα 22**). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και την συν νοσηρότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες (**Πίνακας 3**).



Εικόνα 22: Διάγραμμα ροής μελέτης

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτη στην επίσκεψη έναρξης (χωρίς χρήση PDE5i)

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P value
Αριθμός Ασθενών	21	21	
Ηλικία σε έτη (Mean ± SD)	57.5 ± 10.0	55.6 ± 9.0	.52
BMI, Mean ± SD	28.3 ± 3.9	27.3 ± 3.1	.37
Συν νοσηρότητα (% ασθενών):			
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου*	20 (95.2)	18 (85.7)	.49
Σακχαρώδης διαβήτης	10 (47.6)	7 (33.3)	.53
IIEF-EF domain score, Mean ± SD	16.2 ± 3.8	15.4 ± 3.7	.48
Σοβαρότητα ΣΔ, αριθμός (%)			
Ήπια ΣΔ (IIEF-EF 17-25)	12 (57.1)	9 (42.9)	.54
Μέτρια ΣΔ (IIEF-EF 11-16)	7 (33.3)	9 (42.9)	.75
Σοβαρή ΣΔ (IIEF-EF 0-10)	2 (9.5)	3 (14.3)	1.00
PSV (cm/sec), mean ± SD	29.5 ± 2.2	29.6 ± 2.0	.92

EDV (cm/sec), mean ± SD	6.5 ± 1.5	6.4 ± 1.3	.76
(RI) Mean ± SD	0.79 ± 0.06	0.80 ± 0.05	.31‡

Όλες οι τιμές ήταν στατιστικά μη σημαντικές ($p > 0.05$).

*Περιλαμβάνοντας τουλάχιστον 1 από: Αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία.

ΣΔ= στυτική δυσλειτουργία, Οι P-values περιγράφουν την σύγκριση μεταξύ της ομάδας A και ομάδας B, η οποία έγινε με 2-tailed t-test of independent samples (συνεχείς μεταβλητές) ή με 2-tailed Fisher's exact test (διακριτές μεταβλητές).

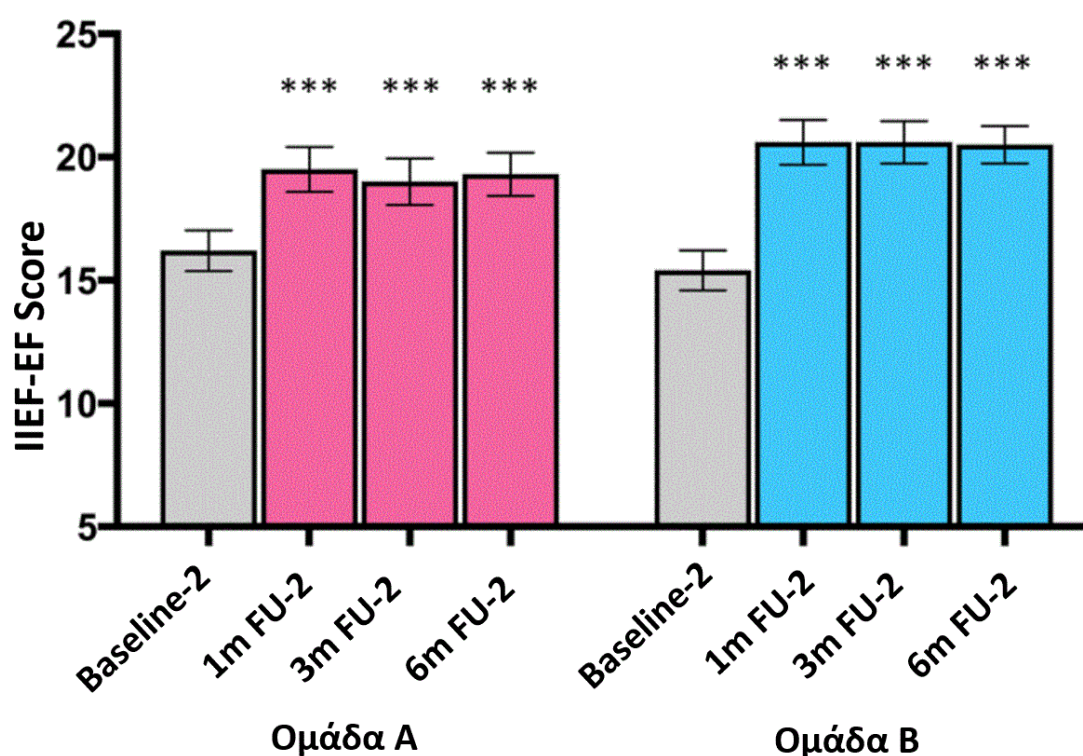
Αποτελεσματικότητα της θεραπείας συγκριτικά με την επίσκεψη έναρξης (συνδυασμένη ανάλυση για όλους του ασθενείς).

Η μέση τιμή του IIEF-EF των 42 ασθενών αυξήθηκε από $15,8 \pm 3,7$ στην επίσκεψη έναρξης σε $19,9 \pm 3,8$ στους 6 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία (6M FU-1, $p < 0,001$). Στο 50% των ασθενών, το IIEF-EF αυξήθηκε τουλάχιστον κατά 5 μονάδες, γεγονός που σημαίνει ότι οι ασθενείς βελτιώθηκαν σε κατηγορία βαρύτητας ΣΔ. Μόνο στο 16,6% (7/42) των ασθενών δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στον IIEF-EF (αύξηση σκορ < 1). Η βελτίωση του IIEF-EF που καταγράφηκε στον 1 μήνα μετά την θεραπεία διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης (6M FU-1). MCID επιτεύχθηκε σε 66,6% (28/42) των ασθενών. Οι θετικές απαντήσεις στην ερώτηση 3 του SEP αυξήθηκαν από 38,1% στην επίσκεψη έναρξης σε 56,3% στους 6M FU-1 ($p = 0,001$). Η μέση αλλαγή μεταξύ και επίσκεψης έναρξης και 3M FU-1 για την PSV ήταν $+4,9 \pm 2,5$ cm sec ($p < 0,001$), για την EDV ήταν $-0,9 \pm 2,9$ cm / sec ($p = 0,05$) ενώ για τον RI αυξήθηκε από 0,80 σε 0,84 ($p < 0,001$).

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες (6 και 12 θεραπείες για την ομάδα A και B αντίστοιχα)

Για την Ομάδα A, η μέση βαθμολογία IIEF-EF ήταν 16,2 στην επίσκεψη έναρξης και 19,5, 19,0, 19,3 στο FU 1, 3 και 6 μηνών αντίστοιχα ($p < 0,001$). Για την ομάδα B, η μέση τιμή IIEF-EF ήταν 15,4 στην επίσκεψη έναρξης και 20,6, 20,6 και 20,5 στο FU 1, 3 και 6 μηνών αντίστοιχα ($p < 0,001$) (Πίνακας 4 και Εικόνα 23). Στους 3M FU, MCID στο σκορ του IIEF-ED επιτεύχθηκε σε 10/21 (48%) ασθενείς από την ομάδα A και σε 16/21 (76%) ασθενείς από την ομάδα B (ομάδα A έναντι ομάδας B ($p = 0.11$)). Οι

ασθενείς της ομάδας Α συνέχισαν να βελτιώνονται και στους 6M FU 13/21 (62%) από την ομάδα Α και 15/21 (71%) από την ομάδα Β είχαν επιτύχει την MCID (p-value = 0,74). Συνεπώς, υπήρξε μια τάση περαιτέρω βελτίωσης για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 12 συνεδρίες, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. **(Πίνακας 4)**. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΣΔ έδειξαν να επωφελούνται από το πρωτόκολλο με τις 12 θεραπείες. Στους 6M FU, μόνο 3/7 (43%) ασθενείς με μέτρια ΣΔ από την Ομάδα Α είχαν επιτύχει το MCID, έναντι 6/9 (67%) με μέτρια ΣΔ από την Ομάδα Β **(Πίνακας 5)**.



Εικόνα 23: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο IIEF-EF Domain Score

***P<0.001 (Σύγκριση επίσκεψης έναρξης με FU, Paired t-test).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα

		Επίσκεψη έναρξης	1M FU-1	3M FU-1	6M FU-1
IIEF-EF score, mean ± SD	Ομάδα Α (n=21)	16.2 ± 3.8	19.5 ± 4.2	19.0 ± 4.3	19.3 ± 4.0
	Ομάδα Β (n=21)	15.4 ± 3.7	20.6 ± 4.2	20.6 ± 3.9	20.5 ± 3.5
	p-value (A vs B)	0.48	0.43	0.20	0.31

SEP2 (%Ναι), mean ± SD	Ομάδα A Ομάδα B p-value (A vs B)	82.9 ± 23.6 80.2 ± 27.6 0.73	85.7 ± 21.8 94.5 ± 12.8 0.12	88.9 ± 15.4 93.5 ± 17.7 0.37	85.5 ± 20.7 91.0 ± 14.5 0.32
SEP3 (%Ναι), mean ± SD	Ομάδα A Ομάδα B p-value (A vs B)	36.5 ± 29.0 39.7 ± 26.2 0.71	53.2 ± 35.2 71.0 ± 26.2 0.07	37.6 ± 27.8 67.9 ± 20.2 < 0.001	47.4 ± 23.5 65.2 ± 25.0 0.02
PSV (cm/s), mean ± SD	Ομάδα A Ομάδα B p-value (A vs B)	29.5 ± 2.2 29.6 ± 2.0 0.92		33.4 ± 3.4 35.4 ± 3.3 0.06	
EDV (cm/s), mean ± SD	Ομάδα A Ομάδα B p-value (A vs B)	6.5 ± 1.5 6.4 ± 1.3 0.76		5.6 ± 2.5 5.5 ± 2.5 0.98	
RI, mean ± SD	Ομάδα A Ομάδα B p-value (A vs B)	0.79 ± 0.06 0.80 ± 0.05 0.31		0.84 ± 0.07 0.85 ± 0.07 0.87	

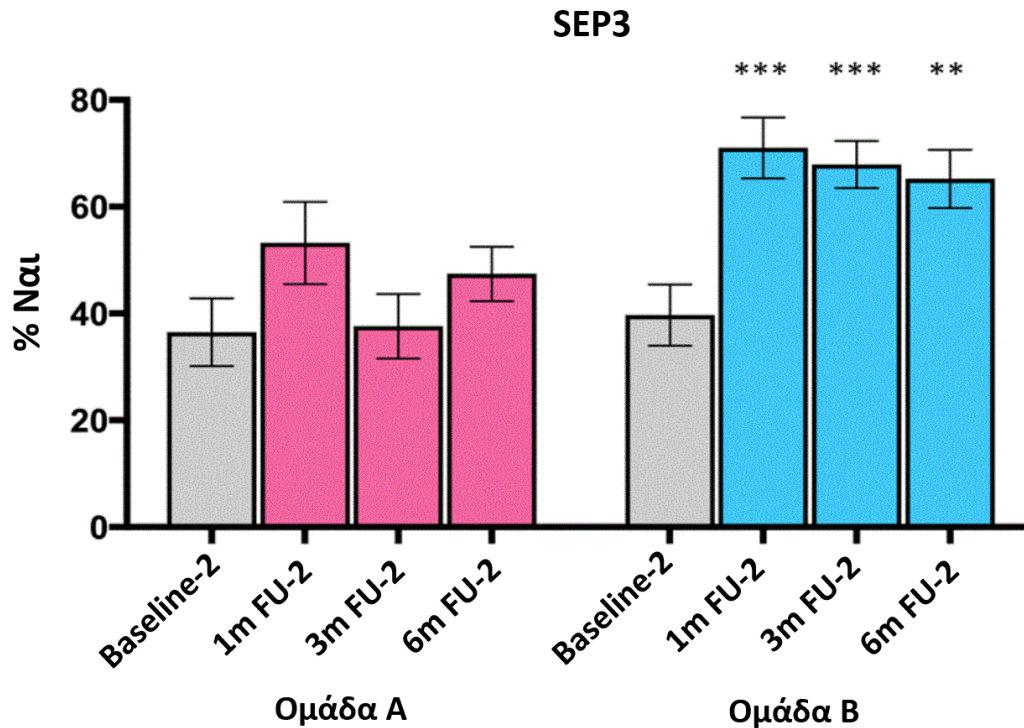
Οι τιμές P περιγράφουν την σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα A και την ομάδα B και έγινε με 2-tailed t-test για ανεξάρτητα δείγματα.

Πίνακας 5: Ποσοστά κλινικής επιτυχίας ανάλογα με την σοβαρότητα της ΣΔ, 6M FU

	Ήπια (%)	Μέτρια (%)	Σοβαρή (%)	Σύνολο (%)
Ομάδα A	10/12 (83)	3/7 (43)	0/2 (0)	13/21 (62)
Ομάδα B	8/9 (89)	6/9 (67)	1/3 (33)	15/21 (71)
p-value				0.74

Η κλινική επιτυχία βασίζεται στην επίτευξη της MICD. Η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα A και Ομάδα B έγινε με το 2-tailed Fisher's exact test.

Σχετικά με την ερώτηση SEP3 (Η στύση σας ήταν αρκετά σκληρή ώστε να έχετε μια ικανοποιητική σεξουαλική επαφή) θετικά απάντησε το 47% των ασθενών από την ομάδα A και τον 65% από την ομάδα B αντίστοιχα (p = 0,02) **(Εικόνα 24)**.



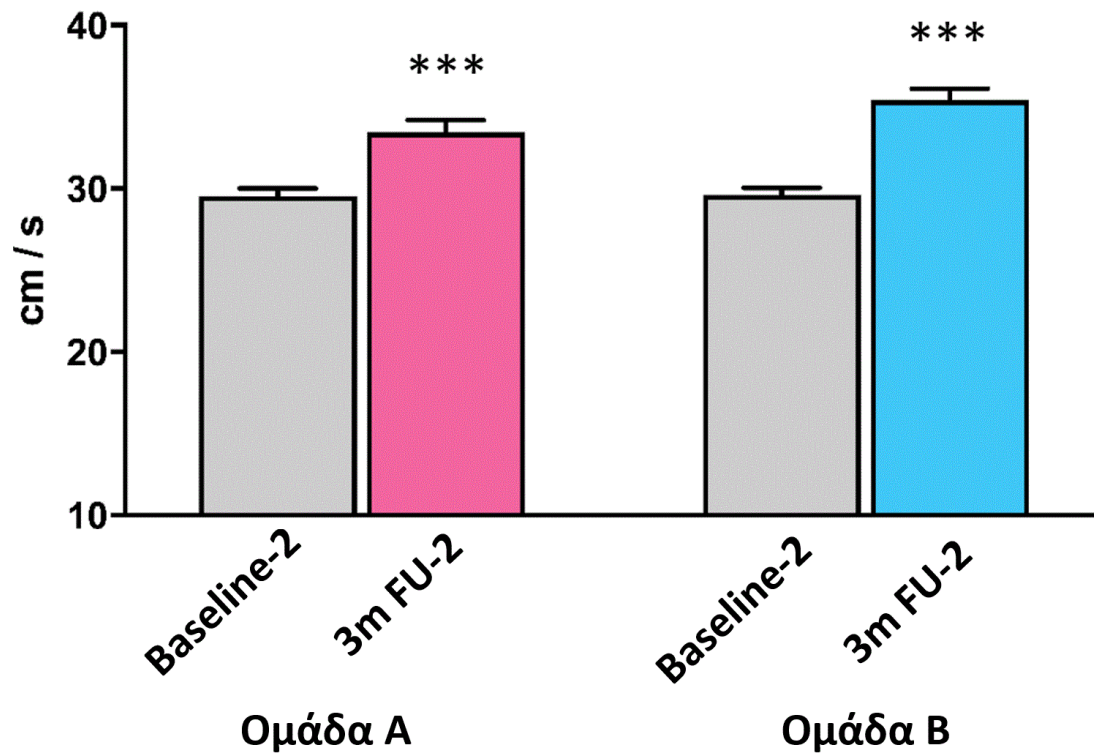
Εικόνα 24: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο SEP3

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (Σύγκριση επίσκεψης έναρξης με FU)

Paired t-test.

Η μέση PSV στην σπλαγγώδη αρτηρία (PSV) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων στην επίσκεψη έναρξης (ομάδα A = 29,5 cm/s, ομάδα B = 29,6 cm/s). Η PSV αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες μετά τη θεραπεία ($p < 0,001$). Στους 3M FU η μέση τιμή PSV στην ομάδα B (35,4 cm / sec) ήταν υψηλότερη από ό, τι στην ομάδα A (33,4 cm / sec) αλλά όχι στατιστικά σημαντικά ($p = 0,06$). Αντίστοιχα οι μέσες τιμές EDV και RI βελτιώθηκαν και στις δύο ομάδες αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 4, Εικόνα 25**).

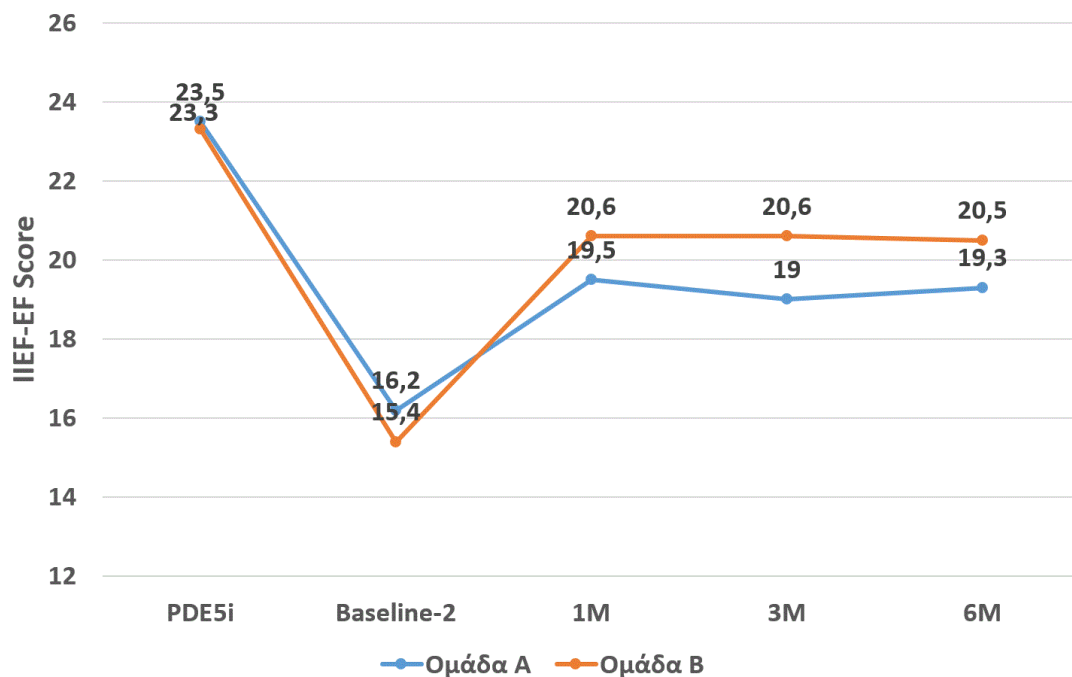
Peak Systolic Velocity



Εικόνα 25: Μεταβολή της PSV από την επίσκεψη έναρξης και στους 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία. *** $P < 0.001$ (paired t-test)

Σύγκριση με PDE5i

Στην αρχική εκτίμηση (με χρήση PDE5i) το IIEF-EF σκορ για την ομάδα Α ήταν $23,5 \pm 3,9$ ενώ για την ομάδα Β $23,3 \pm 4,14$. Τόσο για την ομάδα Α όσο και για την ομάδα Β το IIEF-ED ήταν υψηλότερο στατιστικά σημαντικά με την χρήση PDE5i και αυτό διατηρήθηκε για όλους της μήνες παρακολούθησης μετά την τελευταία θεραπεία ($p < .05$) (Εικόνα 26).



Εικόνα26: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο IIEF-EF Domain Score

2.4.6 Ασφάλεια της θεραπείας

Όλοι οι ασθενείς ανέχθηκαν τη θεραπεία χωρίς να αναφέρουν κάποια παρενέργεια ή πόνο. Η κλινική εξέταση του πέους και ο υπερηχογραφικός έλεγχος που έγινε κατά την ένταξη στην μελέτη και στους 3M FU δεν ανέδειξε ανατομικές διαφορές. Συνεπώς δεν φαίνεται να τίθενται θέματα ασφάλειας από τα δύο αυτά πρωτόκολλα Li-ESWT.

2.5 Μελέτη -3

Οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά μηχανήματα και διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας, χωρίς αυστηρή κλινική αιτιολόγηση για την επιλογή ενός συγκεκριμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου[282]. Για τον προσδιορισμό του βέλτιστου πρωτοκόλλου Li-ESWT στην αγγειακή στυτική δυσλειτουργία, πραγματοποιήθηκε μια σειρά προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή και την ίδια τεχνική. Σκοπός ήταν να διερευνηθεί η επίδραση διαφορετικών παραμέτρων της θεραπείας όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Στην προηγούμενη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των 6 έναντι 12 συνεδριών, που έγιναν σε

διάστημα 6 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στη στυτική λειτουργία και στις δύο ομάδες, με τάση για μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα των 12 συνεδριών. Στην κλινική πράξη συχνά τίθεται το ερώτημα από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε Li-ESWT αν μπορούν μελλοντικά να επαναλάβουν την θεραπεία προκειμένου να βελτιώσουν περαιτέρω την στυτική τους λειτουργία. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα εφαρμογής Li-ESWT σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί ξανά σε θεραπεία. Η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια 6 επιπλέον συνεδριών Li-ESWT, 6 μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

2.5.1 Στόχος της μελέτης

Να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια 6 επιπλέον συνεδριών Li-ESWT, 6 μήνες μετά την αρχική θεραπεία και η σύγκριση με τους PDE5i.

Ως πρωτεύων στόχος ήταν:

- Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας που εκτιμήθηκε με την αλλαγή της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου IIEF και συγκεκριμένα στις ερωτήσεις που αφορούν τη στυτική λειτουργία (Erectile Function Domain score), από την αρχική εκτίμηση έως και 6 μήνες (+ 2 εβδομάδες) μετά την εφαρμογή της τελευταίας θεραπείας.

Στους δευτερεύοντες στόχους ήταν:

- Η σεξουαλική απόδοση που εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο SEP.
- Η επιτυχία της θεραπείας αξιολογήθηκε επίσης με τη MCID στο IIEF-EF.
- Οι αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν με Triplex αγγείων πέους 3μήνες μετά την εφαρμογή της τελευταίας Li-ESWT.

2.5.2 Μεθοδολογία

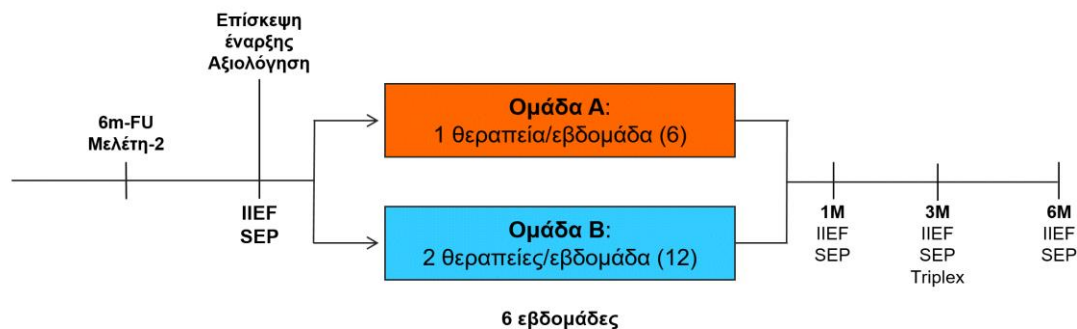
Πρόκειται για προοπτική, 2 παράλληλων σκελών, ανοιχτή μελέτη, που διεξήχθη στο Νοσοκομείο Γεννηματάς Θεσσαλονίκης με ασθενείς που προσήλθαν στον Εξωτερικό Ανδρολογικό Ιατρείο. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την προηγούμενη μελέτη, που αναφέρεται ως Μελέτη-2, η οποία συνέκρινε τις 6 και 12 συνεδρίες θεραπείας με Li-ESWT, προσφέρθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτή την κλινική μελέτη (Μελέτη-3). Τα

κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού της μελέτης-2 έχουν περιγραφεί προηγουμένως (NCT03089307). Το πρωτόκολλο για τη μελέτη-3 αναθεωρήθηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του ΑΠΘ και καταχωρήθηκε στο clinicaltrials.gov (NCT03089372). Όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν με γραπτή συγκατάθεση πριν ενταχθούν στη μελέτη.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε συμμόρφωση με το πρωτόκολλο Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice ή GCP), της διακήρυξης του Ελσίνκι, της Ευρωπαϊκής και Ελληνικής νομοθεσίας και των εφαρμοσμένων οργανωτικών απαιτήσεων της μελέτης.

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ήταν τα ίδια όπως την προηγούμενη μελέτη. Οι ασθενείς που έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για να συμμετάσχουν στην μελέτη συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια IIEF και SEP προκειμένου να γίνει η αρχική αξιολόγηση (1-28 ημέρες μετά την συμπλήρωση 6μήνου από την αρχική θεραπεία). Η θεραπεία ξεκίνησε την ίδια ημέρα εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς έλαβαν συνολικά 6 συνεδρίες Li-ESWT. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μία φορά την εβδομάδα (6 συνεδρίες) στη Μελέτη-2 (Ομάδα Α), έλαβαν στη Μελέτη 3, Li-ESWT δύο φορές την εβδομάδα (διάστημα θεραπείας 3 ± 1 ημέρες). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία δύο φορές την εβδομάδα (12 συνεδρίες) στη Μελέτη-2 (Ομάδα Β), έλαβαν στη μελέτη αυτή Li-ESWT μία φορά την εβδομάδα (διάστημα θεραπείας 7 ± 2 ημέρες).

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με IIEF-EF και SEP, κατά την έναρξη της μελέτης και στους 1, 3 και 6 μήνες μετά την τελευταία Li-ESWT. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν ξανά σε έγχρωμο triplex αγγείων πέους 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία, από τον ίδιο εξεταστή. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το triplex αγγείων πέους συγκρίθηκε με τα δύο προηγούμενα της μελέτης-2 (**Εικόνα26**).



Εικόνα 27: Παράσταση σχεδιασμού μελέτης

2.5.3 Τρόπος εφαρμογής θεραπείας

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μια συσκευή παραγωγή κρουστικών κυμάτων (ARIES 2, Dornier MedTech GmbH, Wessling, Γερμανία). Ο τρόπος εφαρμογής της θεραπείας έχει περιγραφεί αναλυτικά στην μελέτη-2.

2.5.4 Στατιστική ανάλυση

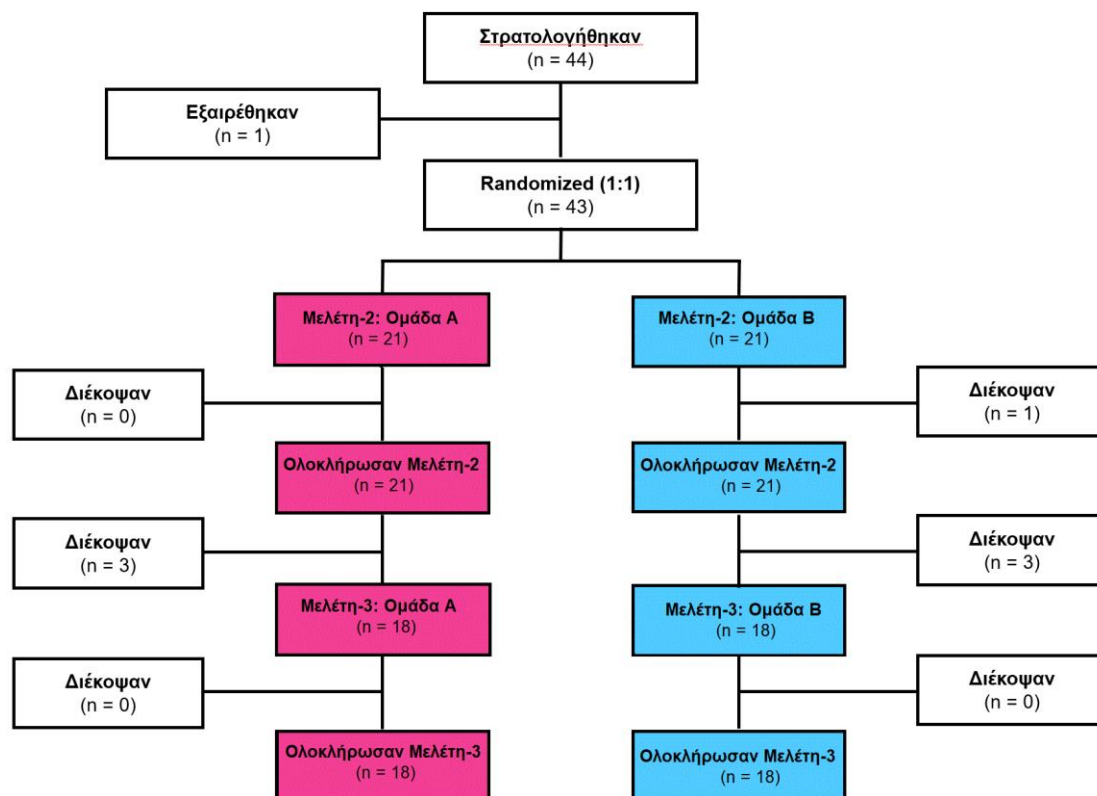
Η ανάλυση δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το Microsoft Excel 2013 και το λογισμικό Real Statistical Resource Pack (Release 4.11, Copyright (2013-2015), Charles Zaiontz, www.real-statistics.com). Το t-test χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις μεταβολές της κάθε ομάδας από την έναρξη και κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Η δοκιμασία Fisher χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η διαφορά στην αναλογία των ποσοστών επιτυχίας MCID μεταξύ των 2 ομάδων. Το two-tailed t-test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση διαφορών σε όλα τα υπόλοιπα ανεξάρτητα δείγματα μεταξύ των ομάδων.

2.5.5 Αποτελέσματα

Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

36 από τους 42 ασθενείς (85,7%) που ολοκλήρωσαν τη Μελέτη-2 συναίνεσαν να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη (Μελέτη-3) και την ολοκλήρωσαν (**Εικόνα 27**). Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ως προς τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και την σοβαρότητα της ΣΔ στην αρχή της Μελέτης-2. Στην αρχή της παρούσας μελέτης υπήρχαν περισσότεροι ασθενείς με ήπια ΣΔ στην Ομάδα Β (λόγω

προηγούμενης θεραπείας με Li-ESWT), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (Πίνακας 5).



Εικόνα 28: Διάγραμμα ροής μελέτης

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτη στην επίσκεψη έναρξης (χωρίς χρήση PDE5i)

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P value
Αριθμός Ασθενών	18	18	
Ηλικία σε έτη (Mean ± SD)	55.6 ± 8.6	55.0 ± 9.4	.84
BMI, Mean ± SD	28.3 ± 4.1	27.3 ± 3.3	.41
Συν νοσηρότητα (% ασθενών):			
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου*	17 (81.0)	16 (76,2)	1.00
Σακχαρώδης διαβήτης	9 (42.9)	7 (33.3)	.74
Επίσκεψη έναρξης μελέτης-2 IIEF-EF domain score, Mean ± SD	16.2 ± 3.8	15.4 ± 3.7	.48

Επίσκεψη έναρξης μελέτης-3 IIEF-EF domain score, Mean \pm SD	19.9 \pm 3.8	20.7 \pm 3.2	0.51
Σοβαρότητα ΣΔ, αριθμός (%)			
Ήπια ΣΔ (IIEF-EF 17-25)	14 (77.8)	17 (94.4)	.34
Μέτρια ΣΔ (IIEF-EF 11-16)	4 (22.2)	1 (5.6)	.34
Σοβαρή ΣΔ (IIEF-EF 0-10)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

Όλες οι τιμές ήταν στατιστικά μη σημαντικές ($p > 0.05$).

*Περιλαμβάνοντας τουλάχιστον 1 από: Αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία.

ΣΔ= στυτική δυσλειτουργία, Οι P-values περιγράφουν την σύγκριση μεταξύ της ομάδας A και ομάδας B, η οποία έγινε με 2-tailed t-test of independent samples (συνχεχείς μεταβλητές) ή με 2-tailed Fisher's exact test (διακριτές μεταβλητές).

Αποτελεσματικότητα της επαναληπτικής θεραπείας (συνδυασμένη ανάλυση για όλους του ασθενείς).

Οι 6 επιπλέον θεραπείες που υποβλήθηκαν οι ασθενείς κατέδειξαν περαιτέρω βελτίωση της ΣΛ. Η μέση τιμή του IIEF-EF των 36 ασθενών αυξήθηκε από 20,3 \pm 3,5 στην επίσκεψη έναρξης σε 22,1 \pm 4,3 στους 6 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία (6M FU-1, $p < 0,001$). Στο 50% των ασθενών (18/36) παρατηρήθηκε πολύ μικρή έως καθόλου βελτίωση όσον αφορά την τιμή του IIEF-EF ($= < 1$). Η βελτίωση που καταγράφηκε στο IIEF-EF σκορ στον ένα μήνα μετά την θεραπεία (μέση μεταβολή 1,4 \pm 1,5) συνέχισε να αυξάνεται ελαφρά μέχρι το τέλος της μελέτης στους έξι μήνες (μέση μεταβολή 1,8 \pm 1,8). Η κλινική επιτυχία (MCID) επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών (16/36). Οι θετικές απαντήσεις στην ερώτηση 3 του SEP αυξήθηκαν από 57,6% στην επίσκεψη έναρξης σε 65,2% στους 6M FU-1 ($p = 0,057$). Η μέση αλλαγή μεταξύ επίσκεψης έναρξης και 3M FU για την PSV ήταν +1,1 cm/sec ($p < 0,055$), για την EDV ήταν -0,88 \pm 2,9 cm/sec ($p = 0,74$) ενώ ο RI παρέμεινε αμετάβλητος στο 0,85.

Σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες

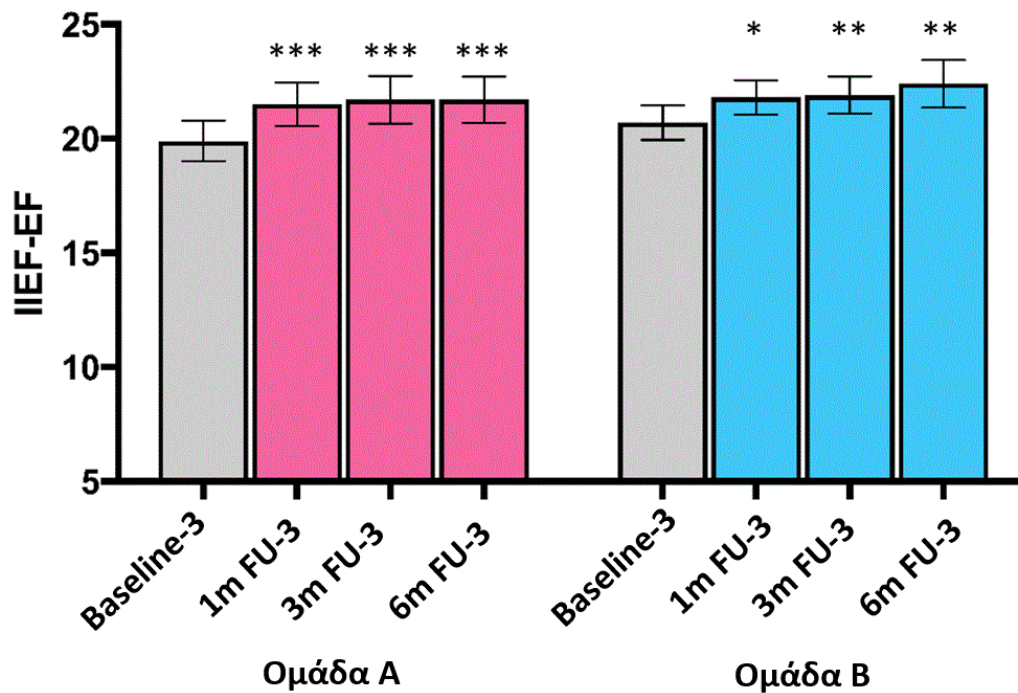
Για την Ομάδα A (6+6 θεραπείες) η μέση βαθμολογία IIEF-EF ήταν 19,9 στην επίσκεψη έναρξης και 21,5, 21,7, 21,7 στο FU 1, 3 και 6 μηνών αντίστοιχα ($p < 0,001$). Για την ομάδα B (12+6 θεραπείες), η μέση τιμή IIEF-EF ήταν 20,7 στην επίσκεψη

έναρξης και 21,8, 21,9, 22,4 στο FU 1, 3 και 6 μηνών αντίστοιχα ($p < 0,003$) (Πίνακας 6 και Εικόνα 28). Στους 6M FU, MCID στο σκορ του IIEF-ED επιτεύχθηκε σε 7/18 (39%) ασθενείς από την ομάδα Α και σε 9/18 (50%) ασθενείς από την ομάδα Β (ομάδα Α έναντι ομάδας Β $p = 0.74$) (Πίνακας 6). Αυτό υποδηλώνει ότι το 39% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον 6 θεραπείες και το 50% των ασθενών που έλαβαν 12 επιπλέον θεραπείες είχαν κλινικά σημαντικό όφελος.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα

		Επίσκεψη έναρξης-3	1M FU-3	3M FU-3	6M FU-3
IIEF-EF score, mean \pm SD	Ομάδα Α (n=18)	19.9 \pm 3.8	21.5 \pm 4.1	21.7 \pm 4.4	21.7 \pm 4.3
	Ομάδα Β (n=18)	20.7 \pm 3.2	21.8 \pm 4.0	21.9 \pm 3.4	22.4 \pm 4.4
	p-value (A vs B)	0.51	0.81	0.90	0.59
SEP2 (%Ναι), mean \pm SD	Ομάδα Α	86.9 \pm 16.4	89.9 \pm 15.2	86.1 \pm	88.2 \pm 21.2
	Ομάδα Β	90.0 \pm 15.0	91.9 \pm 14.2	21.4	87.0 \pm 16.0
	p-value (A vs B)	0.45	0.69	89.2 \pm 12.5	0.85
SEP3 (%Ναι), mean \pm SD	Ομάδα Α	47.0 \pm 22.8	60.9 \pm 23.3	59.4 \pm	61.9 \pm 29.2
	Ομάδα Β	68.1 \pm 20.7	70.3 \pm 20.7	25.8	68.4 \pm 24
	p-value (A vs B)	0.006	0.21	69.4 \pm 20.9	0.48
				0.21	

Οι τιμές p περιγράφουν την σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα Α και την ομάδα Β και έγινε με 2-tailed t-test για ανεξάρτητα δείγματα.



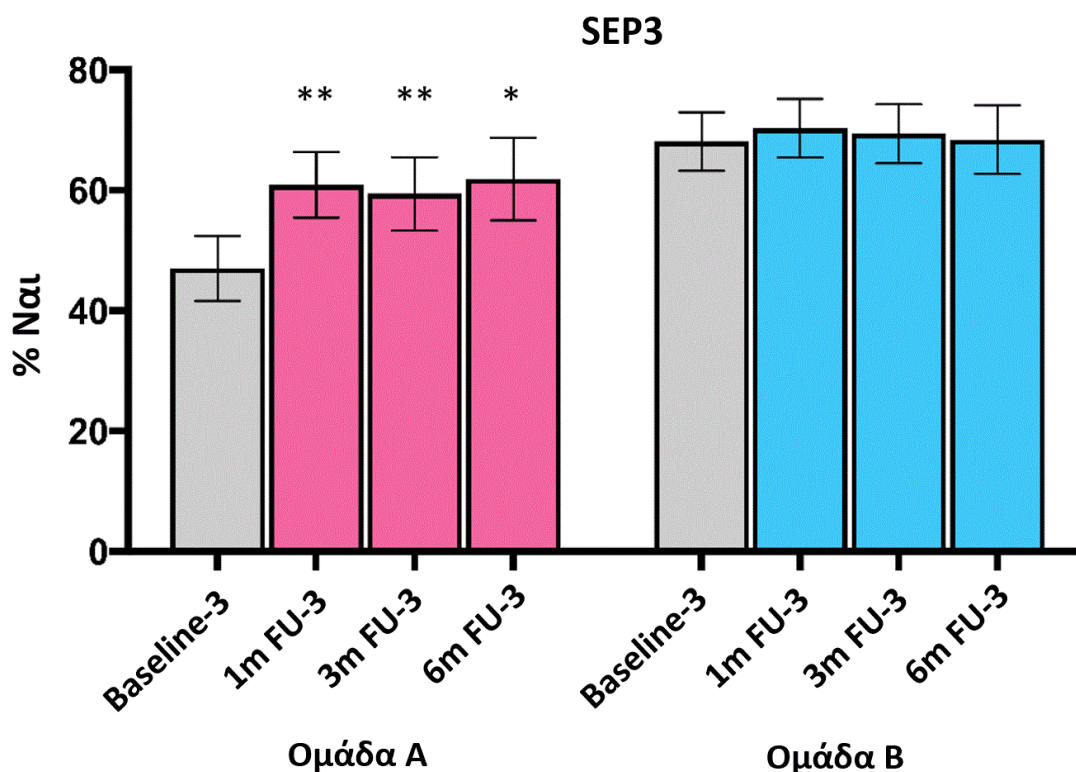
Εικόνα 29: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο IIEF-EF Domain Score

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Σύγκριση επίσκεψης έναρξης με FU)

Paired t-test.

Και οι δύο ομάδες πέτυχαν στατιστικά σημαντική αύξηση του IIEF-EF μεταξύ επίσκεψης έναρξης και στους 6m-FU (τιμή $p < 0,001$ για την ομάδα A και $p = 0,003$ για την ομάδα B). Ωστόσο η μέση αύξηση της βαθμολογίας IIEF-EF ήταν παρόμοια στις ομάδες A και B (+1,8 μονάδες και +1,7 αντίστοιχα) (**Πίνακας 6, Εικόνα 28**). Αντίθετα, η ομάδα A εμφάνισε μεγαλύτερη αύξηση στην SEP3 (Ομάδα A = + 14,9, Ομάδα B = +0,3, Ομάδα A έναντι Ομάδας B $p = 0,055$) και μεγαλύτερη αύξηση της PSV στις σηραγγώδεις αρτηρίες (ομάδα A = 1,96 cm/sec, Ομάδα B = 0,13 cm/sec, (Ομάδα A έναντι Ομάδας B $p = 0,082$), αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (**Εικόνα 29**). Επομένως, όταν εξετάζουμε το SEP3 και το PSV, τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι επιπλέον 6 συνεδρίες θεραπείας μπορεί να είναι πιο ευεργετικές για τους ασθενείς που είχαν λάβει μόνο 6 συνεδρίες στο παρελθόν (Ομάδα A), ενώ

οι ασθενείς που είχαν ήδη λάβει 12 συνεδρίες τείνουν πιθανά να πλησιάζουν τον κορεσμό δόσης.



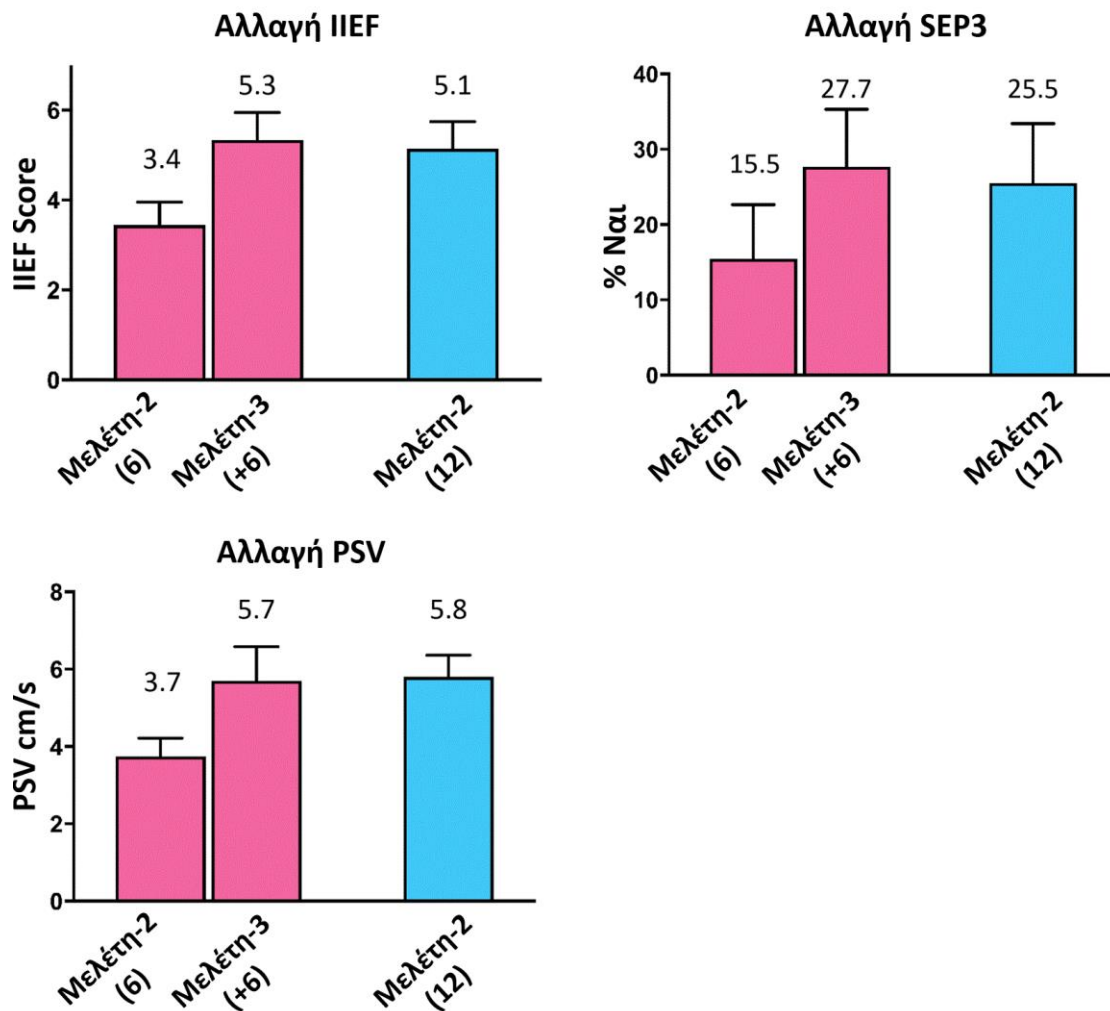
Εικόνα 30: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο SEP3

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ (Σύγκριση επίσκεψης έναρξης με FU)

Paired t-test.

Αποτελεσματικότητα 12 συνεδριών Li-ESWT

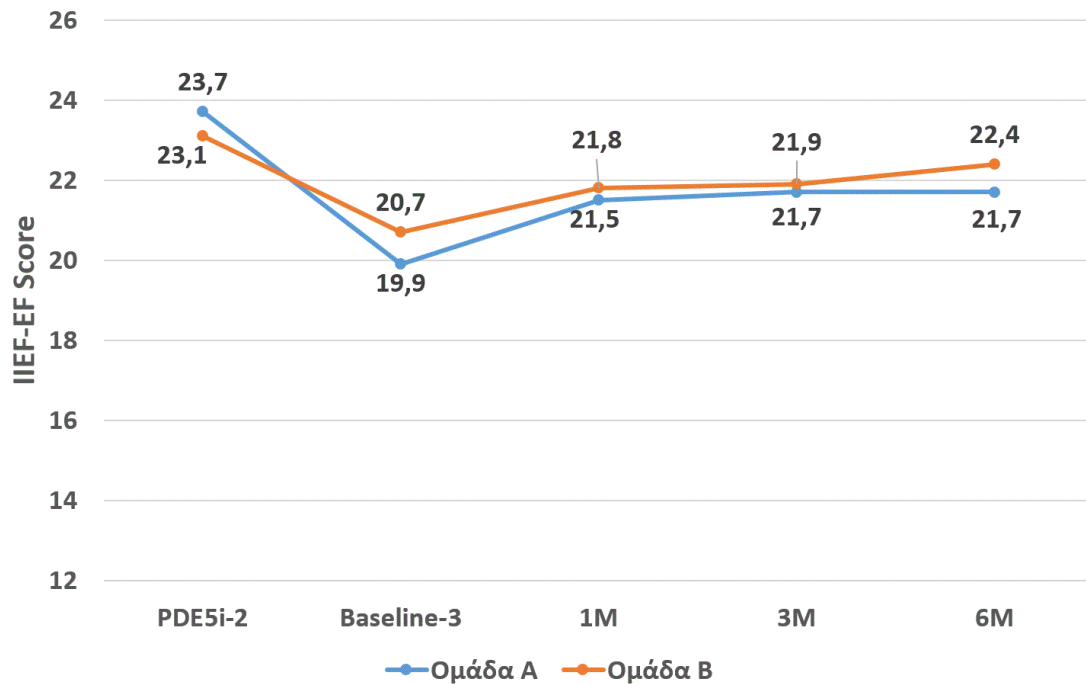
Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης (Μελέτη-2), διερευνήσαμε την επίδραση 12 συνεδριών Li-ESWT μεταξύ των ασθενών που έλαβαν συνεχόμενα εντός 6 εβδομάδων (Ομάδα Β στη Μελέτη-2, $n = 21$) έναντι ασθενών που έλαβαν αρχικά 6 συνεδρίες και, μετά από 6 μήνες διακοπής έλαβαν 6 επιπλέον συνεδρίες (ασθενείς ομάδας Α που ολοκλήρωσαν τη μελέτη-2 και τη μελέτη-3). Είναι ενδιαφέρον ότι η μέση αύξηση των IIEF-EF, SEP3 και PSV ήταν σχεδόν όμοια μεταξύ αυτών που έλαβαν 12 συνεδρίες σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους (6+6 συνεδρίες) και εκείνων που έλαβαν 12 συνεδρίες συνεχόμενα (Εικόνα 30).



Εικόνα 31: Σύγκριση 6+6 έναντι 12 συνεδριών Li-ESWT (6m FU)

Σύγκριση με PDE5i

Στην αρχική εκτίμηση (με χρήση PDE5i) το IIEF-EF σκορ για την ομάδα Α ήταν $23,7 \pm 4,1$ ενώ για την ομάδα Β $23,1 \pm 4,2$. Για την ομάδα Α το IIEF-ED ήταν υψηλότερο στατιστικά σημαντικά με την χρήση PDE5i και αυτό διατηρήθηκε για όλους της μήνες παρακολούθησης μετά την τελευταία θεραπεία ($p < 0.5$). Για την ομάδα Β το IIEF-ED ήταν υψηλότερο αλλά όχι στατιστικά σημαντικά για τους 3 και 6 μήνες παρακολούθησης μετά την τελευταία θεραπεία ($p > 0.5$) (**Εικόνα 32**).



Εικόνα32: 6 Μήνες FU - Αλλαγές στο IIEF-EF Domain Score

Η αποτελεσματικότητα των 6 έναντι 12 έναντι 18 συνεδριών

Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια μεταξύ των 6+6 και των 12 συνεδριών, καθώς και το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε πανομοιότυπη μεθοδολογία για την αρχική και την παρούσα μελέτη, συνδυάσαμε τα αποτελέσματα και των δύο μελετών για να ερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα των 6 έναντι 12 έναντι 18 συνεδριών Li-ESWT. Η αλλαγές αξιολογήθηκαν αναφορικά με επίσκεψη έναρξης της μελέτης-2.

Η μέση αλλαγή IIEF-EF κατά την παρακολούθηση 6 μηνών ήταν +3,1, +5,2 και +7,2 μονάδες, μετά από 6, 12 και 18 συνεδρίες αντίστοιχα (6 έναντι 12 $p=0,003$, 12 έναντι 18 $p=0,01$). Η MCID ήταν 62%, 74% και 83% μετά από 6, 12 και 18 συνεδρίες αντίστοιχα. Η μέση αλλαγή απάντησης "Ναι" στη SEP3 μετά από 6 μήνες παρακολούθησης ήταν + 10,9%, + 26,5% και + 30,4% μετά από 6, 12 και 18 συνεδρίες αντίστοιχα (6 έναντι 12 $p=0,68$). Η μέση αλλαγή PSV στους 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία ήταν +3,9, +5,8 και +6,2 cm/s μετά από 6, 12 και 18 συνεδρίες αντίστοιχα (6 έναντι 12 $p=0,02$, 12 έναντι 18 $p=0,65$). Αυτό δείχνει ότι υπάρχει μια εξαρτώμενη από τη δόση δράση, με τις 18 συνεδρίες που δίνουν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

2.5.6 Ασφάλεια

Ακόμη και στις 18 συνεδρίες, όλοι οι ασθενείς ανέχθηκαν τη θεραπεία χωρίς να αναφέρουν παρενέργειες ή πόνο. Η ψηλάφηση του πέους και η υπερηχογραφία που έγινε κατά κατά την έναρξη και στους 3m FU-3 δεν ανέδειξε καμιά ανατομική αλλαγή. Μέχρι 18 συνεδρίες Li-ESWT με τη μηχανή Dornier Aries 2 με ενέργεια 0,05 mJ/mm² (επίπεδο ενέργειας 4) δεν φαίνεται να δημιουργούν προβλήματα ασφάλειας.

2.6 Συζήτηση

Την τελευταία δεκαετία η χρήση της Li-ESWT έχει προστεθεί σαν θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος έχει τύχει αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα και τους ασθενείς. Τα θετικά αποτελέσματα της μεθόδου έχουν επιβεβαιωθεί από πρόσφατες μεταanalύσεις[282, 294] καθώς και από τις παρούσες μελέτες. Σε όλες τις μελέτες που περιλαμβάνονται στις μεταanalύσεις, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε υποκειμενικά με το ερωτηματολόγιο IIEF από τον ίδιο τον ασθενή. Στις παρούσες μελέτες εκτός από το ερωτηματολόγιο IIEF, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε και αντικειμενικά με έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους μετά από χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών. Στα μειονεκτήματα του έγχρωμου υπερηχογραφήματος αγγείων πέους σαν διαγνωστική μέθοδο, αναφέρεται η εμπειρία του εξεταστή και πιθανά η ανεπαρκής χάλαση των λείων μυϊκών κατά την διάρκεια της δοκιμασίας. Στις παρούσες μελέτες η εξέταση έγινε πάντα από τον ίδιο έμπειρο εξεταστή χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο[295]. Για την μέγιστη χάλαση των λείων μυϊκών ινών έγινε επαναληπτική δόση αγγειοδραστικών ουσιών όπου αυτό κρίθηκε σκόπιμο.

Στην Μελέτη-1 το θεραπευτικό σχήμα ήταν αυτό που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Το σχήμα αυτό ήταν το ίδιο που χρησιμοποιείται από την καρδιολογία[272] χωρίς αυτό να σημαίνει πως είναι το ιδανικό για την ΣΔ. Ο τρόπος αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε επιτρέπει την σύγκριση με άλλες κλινικές μελέτες[295].

Στην Μελέτη-1 το IIEF-EF score αυξάνεται στατιστικά σημαντικά μέχρι τους 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία για την ομάδα ενεργούς θεραπείας. Το όφελος αυτό διατηρείται έως και τους 12 μήνες παρακολούθησης, το οποίο ξεκάθαρα δείχνει το μακροπρόθεσμο όφελος των ασθενών από την εφαρμογή της θεραπείας. Αντίστοιχα στατιστικά σημαντικά αυξάνεται και η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά στο IIEF-EF σκορ από τον πρώτο μήνα μετά την τελευταία θεραπεία. Στην ομάδα εικονικής θεραπείας παρατηρείται μια μικρή, μη στατιστικά σημαντική βελτίωση στο IIEF-EF score μέχρι τον πρώτο μήνα μετά την τελευταία θεραπεία, η οποία παραμένει έως τους 12 μήνες. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά της πρώτης διπλής τυφλής

τυχαιοποιημένης μελέτης με εικονική θεραπεία[278]. Αύξηση στο IIEF-EF score της τάξης του 4,17 για τις ομάδες ενεργής θεραπείας αναφέρεται και σε μια δημοσιευμένη μετανάλυση[294]. Σε μια άλλη μελέτη με ομάδες ενεργούς και εικονικής θεραπείας δεν φάνηκε διαφορά στο IIEF-EF score ανάμεσα στις δύο ομάδες[281].

Επίσης σημαντικό είναι ότι η αύξηση αυτή στο IIEF score σχετίζεται με παράλληλη αύξηση της PSV, το οποίο ενισχύει τα κλινικά στοιχεία ότι η Li-ESWT βελτιώνει την αιμοδυναμική του πέους στην ομάδα ενεργού θεραπείας. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη κλινική μελέτη που το αποδεικνύει με έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους. Η αύξηση της PSV σε απόλυτο αριθμό είναι μικρή της τάξης των 4,5ml/sec και αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η θεραπεία δεν έχει καμιά επίδραση στις σπυραγγώδεις αρτηρίες στις οποίες γίνονται οι μετρήσεις. Η Li-ESWT δημιουργεί νέα μικρά τριχοειδή αγγεία, μειώνονται οι περιφερικές αντιστάσεις στις σπυραγγώδεις αρτηρίες και αυξάνεται έμμεσα η PSV στις σπυραγγώδεις αρτηρίες. Βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων του πέους έχει αναφερθεί και σε άλλη μελέτη, με διαφορετικό όμως τρόπο αξιολόγησης[278].

Οι ύπαρξη μελετών που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου έχει δημιουργήσει πολλά ερωτήματα τα οποία παραμένουν αναπάντητα. Το σχήμα θεραπείας που εφαρμόζεται όπως έχει προαναφερθεί είναι αυθαίρετο. Σε κλινικό επίπεδο υπάρχει η ανάγκη να βρεθεί το βέλτιστο πρωτόκολλο θεραπείας εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και για κάθε μία από της συσκευές που κυκλοφορούν. Πολλοί συγγραφείς έχουν θέσει ερωτήματα σχετικά με τον συνολικό αριθμό συνεδριών, την συχνότητα ανά εβδομάδα, την ανάγκη για κενό ανάμεσα στις θεραπείες καθώς και την ασφάλεια από τις πολλαπλές συνεδρίες[259, 293, 294, 296, 297].

Η μελέτη-2 έγινε με σκοπό να αξιολογήσει ένα διαφορετικό πρωτόκολλο θεραπείας και να απαντήσει σε δύο βασικά ερωτήματα.

1. Αν οι 6 και 12 συνεδρίες είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς όταν θεραπεία εφαρμόζεται μία δύο φορές την εβδομάδα και
2. Αν χρειάζεται κενό ενδιάμεσα των θεραπειών όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο αναφοράς[272]

Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι τόσο οι 6 όσο και οι 12 συνεδρίες είναι αποτελεσματικές. Φαίνεται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός συνεδριών σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή στυτική δυσλειτουργία. Η εφαρμογή των θεραπειών χωρίς κενό ενδιάμεσα φαίνεται να είναι ασφαλής. Στην κλινική πράξη είναι σημαντικό δεδομένο ότι δίνει δυνατότητα εξατομίκευσης της θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Ασθενείς με ήπια στυτική δυσλειτουργία μπορεί να ωφεληθούν από μικρό συνολικό αριθμό θεραπειών ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις θα χρειαστούν περισσότερες θεραπείες. Επίσης δεδομένου τις ασφάλειας της θεραπείας από την εφαρμογή μία ή δύο συνεδριών ανά εβδομάδα και χωρίς την ανάγκη για ενδιάμεσο κενό δίνεται ευελιξία να σχεδιαστεί και να προσαρμοστεί θεραπευτικό που εξυπηρετεί καλύτερα τις ανάγκες του κάθε ασθενή.

Ένα επιπλέον κλινικό ερώτημα που έχει τεθεί είναι αν ασθενείς που έχουν ήδη θεραπευτεί με Li-ESWT μπορούν μελλοντικά να επαναλάβουν την θεραπεία με στόχο μεγαλύτερο όφελος. Η μελέτη-3 προσπάθησε να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα καθώς και να διερευνήσει θέματα ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι είναι ασφαλές να επαναληφθεί η θεραπεία και ότι η αποτελεσματικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη τουλάχιστον μέχρι τις συνολικά 18 θεραπείες που μελετήθηκαν. Όσον αφορά τις αιμοδυναμικές παραμέτρους του πέους παρατηρήθηκε επιπλέον μικρή βελτίωση. Ο σχεδιασμός των μελετών 2 και 3 δεν ήταν τέτοιος που να επιτρέψει την άμεση σύγκριση της συχνότητας εφαρμογής των συνεδριών μία ή δύο φορές την εβδομάδα. Από τα δεδομένα όμως και της Μελέτης-3 φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα είναι ανεξάρτητη από την συχνότητα εφαρμογής.

Με την χρήση PDE5i οι ασθενείς σε όλες τις μελέτες επιτυγχάνουν υψηλότερο σκορ στο IIEF-EF συγκριτικά με την Li-ESWT. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική με μόνη εξαίρεση την ομάδα με τις 18 συνεδρίες της Μελέτης-3. Αυτό συσχετίζεται με την παρατήρηση ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι δόσοεξαρτώμενη. Η Li-ESWT πλεονεκτεί έναντι των PDE5i στο ότι το αποτέλεσμα είναι μόνιμο για διάστημα τουλάχιστον ενός χρόνου. Επίσης θα πρέπει κανείς να αξιολογήσει την νέα αυτή θεραπεία στα πλαίσια της συνδυαστικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Ένα ποσοστό των ασθενών θα βελτιωθεί τόσο ώστε να απαλλαγεί από ανάγκη

χρήσης φαρμάκων ένα ποσοστό θα μειώσει την δόση και τις πιθανές παρενέργειες. Στα πλαίσια όμως της συνδυαστικής θεραπείας θα υπάρξουν και ασθενείς οι δεν ανταποκρινόταν στην χορήγηση PDE5i και θα ανταποκριθούν μετά την Li-eSWT[255, 298].

Στους περιορισμούς μελετών θα πρέπει να αναφερθεί το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και η έλλειψη ομάδας εικονικής θεραπείας για τις μελέτες 2 και 3. Η επίδραση της εικονικής θεραπείας μελετήθηκε στην πρώτη μελέτη. Η έλλειψη ομάδας εικονικής θεραπείας αντισταθμίζεται από το ότι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Επίσης υπήρξε και αντικειμενική αξιολόγηση της θεραπείας με Triplex αγγείων πέους από τον ίδιο έμπειρο εξεταστή.

Στις μελέτες χρησιμοποιήθηκε επίπεδο ενέργειας 0.05 mJ/mm^2 και δραστική ενέργεια ($E_{12\text{mm}}$) στα 3.4 mJ . Παρόλο που σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί επίπεδο ενέργειας 0.09 mJ/mm^2 δεν αναφέρουν την $E_{12\text{mm}}$ [255, 277, 278]. Σαν δραστική ενέργεια $E_{12\text{mm}}$ ορίζεται η ενέργεια που αποδίδεται από το κρουστικό κύμα σε μια κυκλική περιοχή διαμέτρου 12 mm περίξ του σημείου εστίασης. Η παράμετρος αυτή είναι πολύ σημαντική και θα πρέπει να αναφέρεται παράλληλα με το επίπεδο ενέργειας, ειδικά όταν θα πρέπει να γίνει σύγκριση κλινικών μελετών που χρησιμοποιούν διαφορετικές μηχανές παραγωγής κρουστικών κυμάτων. Το χαμηλό επίπεδο ενέργειας χρησιμοποιήθηκε συνειδητά για να εκτιμηθεί η ασφάλεια στα διαφορετικά πρωτόκολλα εφαρμογής θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν. Δημιουργείται όμως το ερώτημα μήπως η εφαρμογή επιπέδου ενέργειας 0.09 mJ/mm^2 σε αυτά είναι περισσότερο αποτελεσματική και διερευνάται σε τρέχουσα μελέτη. Άλλη σημαντική παράμετρος πέρα από επίπεδο ενέργειας που μελετάται είναι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφαρμογής της θεραπείας τρεις φορές την εβδομάδα. Είναι αίτημα πολλών ασθενών στην κλινική πράξη να μπορέσουν να ολοκληρώσουν την θεραπεία σε συντομότερο χρονικό διάστημα.

Η μέθοδος είναι σχετικά καινούργια και χρειάζεται επιπλέον γνώση με μελέτες για να απαντηθούν ερωτήματα τόσο των ασθενών όσο και της επιστημονικής κοινότητας. Ερωτήματα όπως πότε είναι ο σωστός χρόνος να γίνει η θεραπεία, σε πιο ασθενή, με ποια συσκευή, πόσες συνεδρίες με πιο πρωτόκολλο. Η σύγχρονη θεώρηση για εξατομικευμένη παροχή υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να σίγουρα χρειάζονται

μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα αριθμό ασθενών και μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης. Προγνωστικοί παράγοντες που θα μπορέσουν να προβλέψουν την ανταπόκριση στην θεραπεία είναι ένα άλλο πεδίο με έντονο κλινικό ενδιαφέρον. Η σύγχρονη εφαρμογή της θεραπείας με παράλληλη χρήση PDE5i στα πλαίσια συνδυαστικής αντιμετώπισης της ΣΔ πιθανά θα μπορούσε να αναδείξει αθροιστικά οφέλη. Δεδομένου ότι η ΣΔ είναι μια πάθηση σταδιακά εξελισσόμενη και ειδικά ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν πιθανά να ωφεληθούν στα πλαίσια προληπτικής εφαρμογής της θεραπείας. Τέλος επειδή στην αγορά υπάρχουν πολλές συσκευές διαθέσιμες με διαφορετική τεχνολογία παραγωγή κρουστικών κυμάτων, θα πρέπει η κάθε μια από αυτές ξεχωριστά να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της.

Συμπερασματικά φαίνεται και η παρούσες μελέτες είναι ότι η LI-ESWT είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση της ΣΔ. Η χρήση PDE5i είναι πιο αποτελεσματική αλλά είναι μια συμπτωματική θεραπεία όπως και όλες οι άλλες που είναι μέχρι σήμερα διαθέσιμες. Η LI-ESWT είναι η πρώτη θεραπεία που παρεμβαίνει στην παθοφυσιολογία της νόσου με διατήρηση της αποτελεσματικότητας για ένα τουλάχιστον χρόνο. Φαίνεται χρήση σαν μονοθεραπεία σε συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών αλλά σίγουρα έχει θέση και σε συνδυασμό με τις τις είδη υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές. Από τα αποτελέσματα της υπάρχουσας διατριβής αποδεικνύεται ότι υπάρχει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ένα εύρος επιλογών ως προς την συχνότητα όσο και αριθμό των συνεδριών. Αυτό είναι σημαντικό γιατί επιτρέπει την εξατομίκευση και προσαρμογή στις ανάγκες του κάθε ασθενή.

Περίληψη

Σκοπός: Να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ) αγγειακής αιτιολογίας με χρήση κρουστικών κυμάτων (LiWST) και να συγκριθεί η αποτελεσματικότητά της με εκείνη της φαρμακευτικής θεραπείας με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i). Προς τον σκοπό αυτό και στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκαν τρεις μελέτες με τον ίδιο σχεδιασμό. Σε όλες τις μελέτες η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στις θεραπείες έγινε υποκειμενικά με την χρήση ερωτηματολογίων (IIEF, SEP) και αντικειμενικά με έγχρωμο υπερηχογράφημα αγγείων πέους (Triplex). Το πρωτόκολλο θεραπείας που ακολουθήθηκε στην μελέτη 1 ήταν αυτό που ορίστηκε στην πρώτη πιλοτική μελέτη με LiWST για ΣΔ. Δεν υπήρχαν επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι είναι το ιδανικό πρωτόκολλο για ΣΔ ούτε αν είναι αποτελεσματική και ασφαλής η επανάληψη της θεραπείας. Στη δεύτερη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων (6 έναντι 12 συνεδριών μία ή δύο φορές την εβδομάδα). Στην τρίτη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια επανάληψης της θεραπείας σε ασθενείς της μελέτης 2.

Μέθοδος: Η μελέτη 1 ήταν διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία. Αρχικά σε μια ανοικτή μελέτη χορηγήθηκαν PDE5i στη μέγιστη δόση με σκοπό την καταγραφή του βαθμού της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν η μελέτη προέβλεπε μια περίοδο τεσσάρων εβδομάδων διακοπής των PDE5i (περίοδος έκπλυσης) πριν την τυχαιοποίηση. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 46 ασθενείς, οι 30 υποβλήθηκαν σε ενεργή θεραπεία με LiSW και οι 16 σε εικονική. Πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και στους 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Triplex αγγείων πέους από τον ίδιο εξεταστή. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο IIEF στην επίσκεψη έναρξης και στους μήνες 1,3,6 και 12 (FU) μετά την τελευταία συνεδρία.

Ακολουθώντας τον ίδιο σχεδιασμό, στη μελέτη 2 τυχαιοποιήθηκαν 42 ασθενείς, 21 στην ομάδα Α και 21 στην ομάδα Β. Οι ασθενείς της ομάδας Α υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την εβδομάδα ενώ οι της ομάδας Β δύο φορές την εβδομάδα για

6 συνολικά εβδομάδες (6 και 12 συνεδρίες αντίστοιχα). Όλοι υποβλήθηκαν σε Triplex αγγείων πέους από τον ίδιο εξεταστή στην επίσκεψη έναρξης και στους 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο IIEF στην επίσκεψη έναρξης και μήνες 1,3 και 6 μετά την τελευταία συνεδρία.

Συνολικά 36 ασθενείς, 18 της ομάδας A και 18 της ομάδας B από τη μελέτη 2 που ολοκλήρωσαν τους 6 μήνες παρακολούθησης χωρίς να επιτύχουν φυσιολογική στυτική λειτουργία (IIEF \geq 25) εντάχθηκαν στην μελέτη 3 και έλαβαν 6 επιπλέον συνεδρίες με LiSW (η ομάδα A δύο φορές την εβδομάδα και η ομάδα B μία φορά την εβδομάδα). Όλοι υποβλήθηκαν σε Triplex αγγείων πέους από τον ίδιο εξεταστή στους 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία της μελέτης 3 και η σύγκριση έγινε με το αρχικό Triplex της μελέτης 2. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο IIEF στην επίσκεψη έναρξης και στους μήνες 1,3 και 6.

Αποτελέσματα: Στην μελέτη 1 καταγράφηκε μεγαλύτερη βελτίωση για την ομάδα ενεργής θεραπείας όπως αυτή εκτιμήθηκε με το IIEF-ED. Η σύγκριση των δύο ομάδων έγινε με κριτήριο τις μέσες τιμές του IIEF-ED σκορ, η διαφορά κατέστη στατιστικά σημαντική μετά στους 3 μήνες παρακολούθησης ($p=.02$) και παρέμεινε σημαντική στους μήνες 6,9 και 12 ($p<.01$). Η μέση αλλαγή της μέγιστης τελοδιαστολικής πίεσης (PSV) στο Triplex για την ομάδα ενεργής θεραπείας ήταν 4,5 cm/sec έναντι 0,6 cm/sec για την ομάδα εικονικής θεραπείας ($p<.001$). Τόσο για την ομάδα ενεργής όσο και για την ομάδα εικονικής θεραπείας το IIEF-ED ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο με την χρήση PDE5i και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε σε όλα τα FU ($p <.05$).

Στην μελέτη 2 με βάση το IIEF-ED σκορ και οι δύο ομάδες βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά συγκριτικά με την επίσκεψη έναρξης στους 1, 3 και 6 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία ($p <0,001$). Η μεταξύ τους σύγκριση με τις μέσες τιμές IIEF-ED έδειξε μια τάση μεγαλύτερης βελτίωσης για την ομάδα B χωρίς όμως να καταστεί στατιστικά σημαντική ($p <.05$). Η PSV αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες μετά τη θεραπεία ($p <0,001$). Στους 3 μήνες FU η μέση τιμή PSV στην ομάδα B (35,4 cm/sec) ήταν υψηλότερη από ότι στην ομάδα A (33,4 cm/sec) αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,06$). Και για τις δύο ομάδες το IIEF-ED ήταν

στατιστικά σημαντικά υψηλότερο με την χρήση PDE5i και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε σε όλα τα FU ($p < .05$).

Στην μελέτη 3, μετά 6 επιπλέον θεραπείες, σε όλα τα FU παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση τόσο για τους ασθενείς της ομάδας A ($p < 0,001$) όσο και της ομάδας B ($p < 0,003$). Η μεταξύ τους σύγκριση με τις μέσες τιμές IIEF-ED δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p < .05$). Η μέση αλλαγή της PSV για την ομάδα A ήταν 1,96 cm/sec έναντι 0,13 cm/sec για την ομάδα B ($p = 0.082$). Για την ομάδα A το IIEF-ED ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο με την χρήση PDE5i, και αυτό διατηρήθηκε σε όλα τα FU ($p < 0.5$). Για την ομάδα B το IIEF-ED ήταν υψηλότερο, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά, στους 3 και 6 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία ($p > 0.5$) Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες σε καμιά από τις μελέτες

Συμπεράσματα: Η LiSWT φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή στη θεραπεία της αγγειακής στυτικής δυσλειτουργίας τόσο με το κλασσικό πρωτόκολλο όσο και με τα εναλλακτικά. Μπορεί να επαναληφθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που ήδη έχουν υποβληθεί στην ίδια θεραπεία στο παρελθόν, προσφέροντας επιπλέον βελτίωση. Το αποτέλεσμα είναι δοσοεξαρτώμενο καθώς στις 18 συνεδρίες προσεγγίζει την αποτελεσματικότητα των PDE5i. Τα αποτελέσματα δίνουν μεγαλύτερη ευελιξία στον ουρολόγο να καθορίσει ένα θεραπευτικό πλάνο ανάλογα με την βαρύτητα του προβλήματος και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Summary

Aim: To evaluate the efficacy of low density shockwave therapy (LiSWT) for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction (ED) and compare its efficacy with that of phosphodiesterase type 5 (PDE5i) inhibitors. For this purpose and within the concept of this PhD thesis, three prospective studies with similar design were carried out. In all the studies evaluation of response to treatment was done both subjectively using patient questionnaires (IIEF, SEP) and objectively using color Doppler ultrasound of the penis (triplex US). The treatment protocol followed in study # 1 was adopted from the original pilot study of LiSWT for ED. There had been no scientific evidence to support that this is the optimal protocol for LiSWT treatment and there are no data on the safety and efficacy of repeat treatment. Study # 2 evaluated the efficacy and safety of different treatment protocols (6 sessions versus 12 sessions, once or twice a week). In study #3 we evaluated the efficacy and safety of repeat treatment for patients already treated with LiSWT in study # 2.

Material and methods: Study #1 was a double-blind, randomized, sham-controlled study. Initially, in an open label study, PDE5i were administered at the maximum dose to assess the degree of response to treatment. Responders to PDE-5i followed a four-week period of drug discontinuation (“washout” period) prior to randomization. A total of 46 patients were randomized; 30 patients received active treatment with LiSWT while 16 patients received sham treatment. Both prior to treatment initiation and at 3 months after the last session all patients underwent penile Triplex US performed by the same examiner. Patients completed the IIEF questionnaire at baseline and at months 1,3,6 and 12 (FU) after the last session. Following the same study design, 42 patients were randomized in study # 2, 21 in group A and 21 in group B. Group A patients were treated once weekly while group B patients were treated twice weekly for 6 weeks (6 and 12 sessions respectively). All patients were subjected to penile triplex US, performed by the same examiner, at baseline and at 3 months following the last session. Patients completed the IIEF questionnaire at baseline and at months 1, 3 and 6 after the last session. A total of 36 patients, 18 from group A and 18 from group B of study #2 who completed the 6-month follow-up without achieving normal erectile function

(IIEF>25) were enrolled in study #3 and received 6 additional sessions of LiSWT (twice a week for group A, once a week for group B). All were subjected to penile triplex US performed by the same examiner at 3 months after the last session and the results were compared with the original Triplex of study #2. Patients completed the IIEF questionnaire at baseline and also at months 1,3 and 6.

Results: In study#1 a greater improvement for the active therapy group, assessed with IIEF-ED, was seen. Comparison of the two groups was done based on the mean IIEF-ED score with the difference becoming statistically significant after 3 months of follow-up ($p = .02$) and remaining significant at months 6,9 and 12 ($p <.01$). The mean change in PSV for the active treatment group was 4.5 cm/sec versus 0.6 cm/sec for the sham treatment group ($p <.001$). For both the active and sham treatment groups, IIEF-ED was statistically significantly higher with PDE5i and this effect was maintained in all FUs ($p <.05$). In study #2, based on the IIEF-ED score, both groups showed a statistically significantly improvement compared to baseline at 1, 3 and 6 months following the last session ($p <.001$). Comparison of the two groups, using the IIEF-ED mean values, showed a trend towards better improvement for Group B without however becoming statistically significant ($p<.05$). PSV increased statistically significantly in both treatment groups after treatment ($p <.001$). At 3 months FU, the mean PSV in group B (35.4 cm/sec) was higher than in group A (33.4 cm/sec) but the difference was not statistically significant ($p=0.06$). For both groups, the IIEF-ED was statistically significantly higher with the use of PDE5i and this effect was maintained in all FUs ($p<0.05$). In study #3, after 6 additional therapies, both group A and group B patients showed further improvement ($p <.001$ and $p <.003$ respectively). Comparison of the two groups using the mean IIEF-ED values did not show any statistically significant difference ($p <.05$). The mean PSV change for group A was 1.96 cm/sec versus 0.13 cm/sec for group B ($p = 0.082$). For group A, IIEF-ED was statistically significantly higher with the use of PDE5i, and this effect was maintained in all FUs ($p <.05$). For group B, IIEF-ED was higher, but not statistically significant, at 3 and 6 months after the last session ($p > 0.5$). No side effects were observed in any of the studies.

Conclusions: LiSWT appears to be an effective and safe option for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction by using standard and alternative protocols. It can be safely repeated in patients who have already undergone the same treatment resulting in

further improvement. The effect is dose-dependent and after 18 sessions it approximates the efficacy of PDE5i. The results of this thesis give more flexibility to the urologist to determine a treatment plan depending on the severity of the problem and the patient's preferences.

Παράρτημα

ΔΙΕΘΝΗΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΤΥΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Όνομα ή Αριθμός ασθενούς: _____

Ημερομηνία: _____

Ποια μέθοδο θεραπείας χρησιμοποιείτε τώρα; _____

Απαντήστε με έναν κύκλο γύρω από τον αριθμό που αντιστοιχεί στην απάντηση που διαλέγετε.

Όλες οι ερωτήσεις αφορούν τις 4 τελευταίες εβδομάδες.

Άρα πριν από κάθε ερώτηση προστίθεται: «Κατά τη διάρκεια των 4 τελευταίων εβδομάδων»

E1: Πόσο συχνά είχες στύση κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε σεξουαλικής δραστηριότητας (αυνανισμού, επαφής);

0 = δεν είχα σεξουαλική δραστηριότητα

1 = σχεδόν ποτέ / ποτέ

2 = λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές)

3 = μερικές φορές (περίπου τις μισές)

4 = τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές)

5 = σχεδόν πάντα / πάντα

E2: Κατά τη διάρκεια σεξουαλικού ερεθισμού, πόσο συχνά πέτυχες στύσεις τόσο σκληρές που θα σου επέτρεπαν διείσδυση;

0 = δεν είχα σεξουαλική δραστηριότητα

1 = σχεδόν ποτέ / ποτέ

2 = λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές)

3 = μερικές φορές (περίπου τις μισές)

4 = τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές)

5 = σχεδόν πάντα / πάντα

E3: Όταν προσπάθησες να έρθεις σε σεξουαλική επαφή, πόσο συχνά κατάφερες να διεισδύσεις (μπεις);

0 = δεν προσπάθησα σεξουαλική επαφή

1 = σχεδόν ποτέ / ποτέ

2 = λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές)

3 = μερικές φορές (περίπου τις μισές)

4 = τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές)

5 = σχεδόν πάντα / πάντα

E4: Κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής, πόσο συχνά κατάφερες να διατηρήσεις τη στύση σου μετά τη διείσδυση;

0 = δεν προσπάθησα σεξουαλική επαφή

1 = σχεδόν ποτέ / ποτέ

2 = λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές)

3 = μερικές φορές (περίπου τις μισές)

4 = τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές)

5 = σχεδόν πάντα / πάντα

E5: Κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής, ήταν δύσκολο να διατηρήσεις τη στύση σου μέχρι την ολοκλήρωση της επαφής;

0 = δεν προσπάθησα σεξουαλική επαφή

1 = πάρα πολύ δύσκολο

2 = πολύ δύσκολο

3 = δύσκολο

4 = λίγο δύσκολο

5 = καθόλου δύσκολο

E15: Πόσο εμπιστοσύνη έχεις στον εαυτό σου ότι μπορεί να πετύχει και να διατηρήσει μία στύση;

1 = πολύ χαμηλή / καθόλου

2 = χαμηλή

3 = μέτρια

4 = υψηλή

5 = πολύ υψηλή

Προφίλ σεξουαλικής επαφής ασθενούς (SEP)

Όνομα ή Αριθμός ασθενούς: _____

Ημερομηνία: _____

Ποια μέθοδο θεραπείας χρησιμοποιείτε τώρα; _____

Ημερομηνία σεξουαλικής επαφής ___/___/___ (μήνας /ημέρα /έτος)

Ωρα της Σεξουαλικής Επαφής _____

1. Ήσαστε σε θέση να επιτύχετε στύση σε κάποιο βαθμό (κάποια διόγκωση του πέους); Αν ναι, κυκλώστε το **ΝΑΙ** και **ΣΥΝΕΧΙΣΤΕ**. Αν όχι, κυκλώστε το **ΟΧΙ** και **ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ**.

ΝΑΙ ΟΧΙ

2. Ήσαστε σε θέση να εισάγετε το πέος σας στον κόλπο της συντρόφου σας; Αν ναι, κυκλώστε το **ΝΑΙ**. Αν όχι, κυκλώστε το **ΟΧΙ**.

ΝΑΙ ΟΧΙ

3. Διήρκησε η στύση σας αρκετά ώστε να έχετε επιτυχή συνουσία; Αν ναι, κυκλώστε το **ΝΑΙ**. Αν όχι, κυκλώστε το **ΟΧΙ**.

ΝΑΙ ΟΧΙ

4. Είσαστε ικανοποιημένος με τη σκληρότητα της στύσης σας; Αν ναι, κυκλώστε το **ΝΑΙ**. Αν όχι, κυκλώστε το **ΟΧΙ**.

ΝΑΙ ΟΧΙ

5. Είσαστε γενικά ικανοποιημένος με αυτή τη σεξουαλική εμπειρία; Αν ναι, κυκλώστε το **ΝΑΙ**. Αν όχι, κυκλώστε το **ΟΧΙ**.

ΝΑΙ ΟΧΙ

Βιβλιογραφία

1. Hinman, F., *Penis and male urethra, in Atlas of Urosurgical Anatomy*. 1993, Philadelphia: Saunders.
2. Rekhter, M.D., et al., [*The three-dimensional structure of the tunica intima and tunica media of the human fetal aorta studied by a new method*]. *Ontogenez*, 1992. **23**(5): p. 542-9.
3. Goldstein, A.M. and H. Padma-Nathan, *The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton*. *J Urol*, 1990. **144**(5): p. 1144-6.
4. Lue, T.F. and E.A. Tanagho, *Physiology of erection and pharmacological management of impotence*. *J Urol*, 1987. **137**(5): p. 829-36.
5. Fournier, G.R., Jr., et al., *Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration*. *J Urol*, 1987. **137**(1): p. 163-7.
6. Nehra, A., et al., *Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction*. *J Urol*, 1998. **159**(6): p. 2229-36.
7. Moreland, R.B., et al., *PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle*. *J Urol*, 1995. **153**(3 Pt 1): p. 826-34.
8. Raviv, G., et al., *Objective measurement of the different collagen types in the corpus cavernosum of potent and impotent men: an immunohistochemical staining with computerized-image analysis*. *World J Urol*, 1997. **15**(1): p. 50-5.
9. Podlasek, C.A., et al., *Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis*. *Curr Pharm Des*, 2005. **11**(31): p. 4011-27.
10. Hedlund, P., et al., *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, helospectin, and vasoactive intestinal polypeptide in human corpus cavernosum*. *Br J Pharmacol*, 1995. **116**(4): p. 2258-66.
11. McConnell, J., G.S. Benson, and J. Wood, *Autonomic innervation of the mammalian penis: a histochemical and physiological study*. *J Neural Transm*, 1979. **45**(3): p. 227-38.

12. Hedlund, P., et al., *Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase*. J Urol, 2000. **164**(3 Pt 1): p. 868-75.
13. Saenz de Tejada, I., et al., *Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum*. J Urol, 1989. **142**(4): p. 1117-21.
14. Andersson, K.E. and G. Wagner, *Physiology of penile erection*. Physiol Rev, 1995. **75**(1): p. 191-236.
15. Kirkeby, H.J., J.C. Jorgensen, and B. Ottesen, *Neuropeptide Y (NPY) in human penile corpus cavernosum tissue and circumflex veins--occurrence and in vitro effects*. J Urol, 1991. **145**(3): p. 605-9.
16. Triggle, C.R., et al., *The endothelium in health and disease--a target for therapeutic intervention*. J Smooth Muscle Res, 2003. **39**(6): p. 249-67.
17. Zhou, J., Y.S. Li, and S. Chien, *Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(10): p. 2191-8.
18. Pointis, G., *Connexin43: emerging role in erectile function*. Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(10): p. 1642-6.
19. Christ, G.J., et al., *Gap junctions in vascular tissues. Evaluating the role of intercellular communication in the modulation of vasomotor tone*. Circ Res, 1996. **79**(4): p. 631-46.
20. Brink, P.R., *Gap junctions in vascular smooth muscle*. Acta Physiol Scand, 1998. **164**(4): p. 349-56.
21. Christ, G.J., et al., *Gap junctions modulate tissue contractility and alpha 1 adrenergic agonist efficacy in isolated rat aorta*. J Pharmacol Exp Ther, 1993. **266**(2): p. 1054-65.
22. Christ, G.J., P.R. Brink, and S.V. Ramanan, *Dynamic gap junctional communication: a delimiting model for tissue responses*. Biophys J, 1994. **67**(3): p. 1335-44.
23. Kanaporis, G., et al., *Gap junction channels exhibit connexin-specific permeability to cyclic nucleotides*. J Gen Physiol, 2008. **131**(4): p. 293-305.
24. Wang, H., et al., *RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function*. J Biol Chem, 2002. **277**(34): p. 30614-21.

25. Park, J.K., et al., *Role of rho-kinase activity in angiotensin II-induced contraction of rabbit clitoral cavernosum smooth muscle*. Int J Impot Res, 2002. **14**(6): p. 472-7.
26. Cellek, S., *The Rho-kinase inhibitor Y-27632 and the soluble guanylyl cyclase activator BAY41-2272 relax rabbit vaginal wall and clitoral corpus cavernosum*. Br J Pharmacol, 2003. **138**(2): p. 287-90.
27. Walsh, M.P., *Regulation of vascular smooth muscle tone*. Can J Physiol Pharmacol, 1994. **72**(8): p. 919-36.
28. Morgan, K.G. and S.S. Gangopadhyay, *Invited review: cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins*. J Appl Physiol (1985), 2001. **91**(2): p. 953-62.
29. Somlyo, A.P., et al., *Ultrastructure, function and composition of smooth muscle*. Ann Biomed Eng, 1983. **11**(6): p. 579-88.
30. Lee, M.W. and D.L. Severson, *Signal transduction in vascular smooth muscle: diacylglycerol second messengers and PKC action*. Am J Physiol, 1994. **267**(3 Pt 1): p. C659-78.
31. Large, W.A., *Receptor-operated Ca₂(+)-permeable nonselective cation channels in vascular smooth muscle: a physiologic perspective*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. **13**(5): p. 493-501.
32. Lincoln, T.M. and T.L. Cornwell, *Intracellular cyclic GMP receptor proteins*. FASEB J, 1993. **7**(2): p. 328-38.
33. Munzel, T., et al., *Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase [corrected]*. Circulation, 2003. **108**(18): p. 2172-83.
34. Lincoln, T.M., T.L. Cornwell, and A.E. Taylor, *cGMP-dependent protein kinase mediates the reduction of Ca₂⁺ by cAMP in vascular smooth muscle cells*. Am J Physiol, 1990. **258**(3 Pt 1): p. C399-407.
35. Komalavilas, P. and T.M. Lincoln, *Phosphorylation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta*. J Biol Chem, 1996. **271**(36): p. 21933-8.

36. Jiang, H., J.B. Shabb, and J.D. Corbin, *Cross-activation: overriding cAMP/cGMP selectivities of protein kinases in tissues*. *Biochem Cell Biol*, 1992. **70**(12): p. 1283-9.
37. Han, P., X. Zhu, and T. Michaeli, *Alternative splicing of the high affinity cAMP-specific phosphodiesterase (PDE7A) mRNA in human skeletal muscle and heart*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(26): p. 16152-7.
38. Fisher, D.A., et al., *Isolation and characterization of PDE8A, a novel human cAMP-specific phosphodiesterase*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. **246**(3): p. 570-7.
39. Loughney, K., et al., *Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*. *Gene*, 1999. **234**(1): p. 109-17.
40. Fawcett, L., et al., *Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(7): p. 3702-7.
41. Guay, D., et al., *Discovery of L-791,943: a potent, selective, non emetic and orally active phosphodiesterase-4 inhibitor*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002. **12**(11): p. 1457-61.
42. Gokce, N., *L-arginine and hypertension*. *J Nutr*, 2004. **134**(10 Suppl): p. 2807S-2811S; discussion 2818S-2819S.
43. Landim, M.B., A. Casella Filho, and A.C. Chagas, *Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009. **64**(5): p. 471-8.
44. Gupta, S., et al., *Possible role of Na(+)-K(+)-ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide*. *Br J Pharmacol*, 1995. **116**(4): p. 2201-6.
45. Stamler, J.S., *Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide*. *Cell*, 1994. **78**(6): p. 931-6.
46. Minhas, S., J. Cartledge, and I. Eardley, *The role of prostaglandins in penile erection*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000. **62**(3): p. 137-46.
47. Daley, J.T., et al., *Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. regulation by oxygen tension*. *J Urol*, 1996. **155**(4): p. 1482-7.

48. Kim, N., et al., *Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection.* J Clin Invest, 1993. **91**(2): p. 437-42.
49. Moreland, R.B., et al., *O₂-dependent prostanoid synthesis activates functional PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(2): p. H552-8.
50. Saenz de Tejada, I., et al., *Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum.* Am J Physiol, 1991. **261**(4 Pt 2): p. H1078-85.
51. Holmquist, F., K.E. Andersson, and H. Hedlund, *Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man.* Acta Physiol Scand, 1990. **139**(1): p. 113-22.
52. Ari, G., et al., *Possible role for endothelins in penile erection.* Eur J Pharmacol, 1996. **307**(1): p. 69-74.
53. Saenz de Tejada, I., I. Goldstein, and R.J. Krane, *Local control of penile erection. Nerves, smooth muscle, and endothelium.* Urol Clin North Am, 1988. **15**(1): p. 9-15.
54. Ignarro, L.J., et al., *Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle.* Biochem Biophys Res Commun, 1990. **170**(2): p. 843-50.
55. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
56. McKenna, K.E., *Central control of penile erection.* Int J Impot Res, 1998. **10 Suppl 1**: p. S25-34.
57. Bjorklund, A., O. Lindvall, and A. Nobin, *Evidence of an incerto-hypothalamic dopamine neurone system in the rat.* Brain Res, 1975. **89**(1): p. 29-42.
58. Skagerberg, G. and O. Lindvall, *Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat.* Brain Res, 1985. **342**(2): p. 340-51.
59. Benassi-Benelli, A., F. Ferrari, and B.P. Quarantotti, *Penile erection induced by apomorphine and N-n-propyl-norapomorphine in rats.* Arch Int Pharmacodyn Ther, 1979. **242**(2): p. 241-7.

60. Veronneau-Longueville, F., et al., *Oxytocinergic innervation of autonomic nuclei controlling penile erection in the rat*. Neuroscience, 1999. **93**(4): p. 1437-47.
61. Succu, S., et al., *Stimulation of dopamine receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces penile erection and increases extra-cellular dopamine in the nucleus accumbens: Involvement of central oxytocin*. Neuropharmacology, 2007. **52**(3): p. 1034-43.
62. Argiolas, A., M.R. Melis, and R. Stancampiano, *Role of central oxytocinergic pathways in the expression of penile erection*. Regul Pept, 1993. **45**(1-2): p. 139-42.
63. Steers, W.D. and W.C. de Groat, *Effects of m-chlorophenylpiperazine on penile and bladder function in rats*. Am J Physiol, 1989. **257**(6 Pt 2): p. R1441-9.
64. Rampin, O., *Pharmacology of alpha-adrenoceptors in male sexual function*. Eur Urol, 1999. **36 Suppl 1**: p. 103-6.
65. Clark, J.T., E.R. Smith, and J.M. Davidson, *Evidence for the modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats*. Neuroendocrinology, 1985. **41**(1): p. 36-43.
66. da Silva, G.E., M.S. Fernandes, and R.N. Takahashi, *Potentiation of penile erection and yawning responses to apomorphine by cannabinoid receptor antagonist in rats*. Neurosci Lett, 2003. **349**(1): p. 49-52.
67. Melis, M.R., et al., *Antagonism of cannabinoid CB1 receptors in the paraventricular nucleus of male rats induces penile erection*. Neurosci Lett, 2004. **359**(1-2): p. 17-20.
68. Melis, M.R., et al., *Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain*. Neuropsychopharmacology, 1992. **6**(1): p. 17-21.
69. Melis, M.R., et al., *Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1997. **355**(5): p. 595-600.
70. Rosaria Melis, M., et al., *Activation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces apomorphine-, N-*

- methyl-D-aspartic acid- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats.* Neurosci Lett, 2000. **281**(2-3): p. 127-30.
71. Lorrain, D.S., et al., *Nitric oxide promotes medial preoptic dopamine release during male rat copulation.* Neuroreport, 1996. **8**(1): p. 31-4.
 72. Sato, Y., et al., *The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats.* J Urol, 1999. **162**(6): p. 2182-5.
 73. Chen, K.K., et al., *Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat.* J Urol, 1997. **158**(1): p. 238-44.
 74. Melis, M.R. and A. Argiolas, *Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1997. **21**(6): p. 899-922.
 75. Rehman, J., et al., *Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanisms.* Int J Impot Res, 2000. **12**(1): p. 23-32.
 76. Carani, C., et al., *Prolactin and testosterone: their role in male sexual function.* Int J Androl, 1996. **19**(1): p. 48-54.
 77. Sato, F., et al., *Suppressive effects of chronic hyperprolactinemia on penile erection and yawning following administration of apomorphine to pituitary-transplanted rats.* J Androl, 1997. **18**(1): p. 21-5.
 78. Mills, T.M. and R.W. Lewis, *The Role of Androgens in the Erectile Response: A 1999 Perspective.* Mol Urol, 1999. **3**(2): p. 75-86.
 79. Gray, P.B., et al., *Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 3838-46.
 80. Krause, W. and H.H. Muller, *Relation of sexual dysfunction to hormone levels, diseases and drugs used in andrological patients.* Urol Int, 2000. **64**(3): p. 143-8.
 81. Davidson, J.M., C.A. Camargo, and E.R. Smith, *Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men.* J Clin Endocrinol Metab, 1979. **48**(6): p. 955-8.

82. Kwan, M., et al., *The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(3): p. 557-62.
83. Rakic, Z., et al., *Testosterone treatment in men with erectile disorder and low levels of total testosterone in serum*. Arch Sex Behav, 1997. **26**(5): p. 495-504.
84. Giuliano, F., et al., *Autonomic control of penile erection: modulation by testosterone in the rat*. J Neuroendocrinol, 1993. **5**(6): p. 677-83.
85. *Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension*. Lancet, 1981. **2**(8246): p. 539-43.
86. Johannes, C.B., et al., *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study*. J Urol, 2000. **163**(2): p. 460-3.
87. Lindau, S.T., et al., *A study of sexuality and health among older adults in the United States*. N Engl J Med, 2007. **357**(8): p. 762-74.
88. Jackson, G., et al., *Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(7): p. 848-57.
89. Baumhakel, M., et al., *Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis*. Int J Clin Pract, 2011. **65**(3): p. 289-98.
90. Kupelian, V., et al., *Socioeconomic status, not race/ethnicity, contributes to variation in the prevalence of erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey*. J Sex Med, 2008. **5**(6): p. 1325-33.
91. Gacci, M., et al., *Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 809-25.
92. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol, 1994. **151**(1): p. 54-61.
93. Montague, D.K., et al., *Diagnostic evaluation, classification, and treatment of men with sexual dysfunction*. Urology, 1979. **14**(6): p. 545-8.
94. Braunstein, G.D., *Impotence in diabetic men*. Mt Sinai J Med, 1987. **54**(3): p. 236-40.

95. Klein, R., et al., *Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM*. Diabetes Care, 1996. **19**(2): p. 135-41.
96. Quadri, R., et al., *Autonomic neuropathy and sexual impotence in diabetic patients: analysis of cardiovascular reflexes*. Andrologia, 1989. **21**(4): p. 346-52.
97. Krane, R.J., I. Goldstein, and I. Saenz de Tejada, *Impotence*. N Engl J Med, 1989. **321**(24): p. 1648-59.
98. Small, M., et al., *Oestradiol levels in diabetic men with and without a previous myocardial infarction*. Q J Med, 1987. **64**(243): p. 617-23.
99. Ando, S., R. Rubens, and R. Rottiers, *Androgen plasma levels in male diabetics*. J Endocrinol Invest, 1984. **7**(1): p. 21-4.
100. Esposito, K. and D. Giugliano, *Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction*. Int J Impot Res, 2005. **17**(5): p. 391-8.
101. Rodriguez, A., et al., *Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3568-72.
102. Steele, T.E., et al., *Sexual experience of the chronic peritoneal dialysis patient*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(8): p. 1165-8.
103. Kaufman, J.M., et al., *Impotence and chronic renal failure: a study of the hemodynamic pathophysiology*. J Urol, 1994. **151**(3): p. 612-8.
104. Campese, V.M., *Autonomic nervous system dysfunction in uraemia*. Nephrol Dial Transplant, 1990. **5 Suppl 1**: p. 98-101.
105. Ponholzer, A., et al., *Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Urology, 2004. **64**(4): p. 772-6.
106. Mondul, A.M., et al., *A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. J Urol, 2008. **179**(6): p. 2321-6.
107. Prezioso, D., et al., *Aims and methods. LUTS suggestive of BPH*. Eur Urol, 2001. **40 Suppl 1**: p. 2-4.
108. Woodhouse, C.R., *Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis*. Urology, 1998. **52**(1): p. 3-11.
109. Montorsi, P., F. Montorsi, and C.C. Schulman, *Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder?* Eur Urol, 2003. **44**(3): p. 352-4.

110. Jackson, G., *Prevention of cardiovascular disease by the early identification of erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2008. **20 Suppl 2**: p. S9-14.
111. Fung, M.M., R. Bettencourt, and E. Barrett-Connor, *Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(8): p. 1405-11.
112. Hall, S.A., et al., *Is hyperlipidemia or its treatment associated with erectile dysfunction?: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey*. J Sex Med, 2009. **6**(5): p. 1402-13.
113. Do, C., et al., *Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database*. Drug Saf, 2009. **32**(7): p. 591-7.
114. Morelli, A., et al., *Atorvastatin ameliorates sildenafil-induced penile erections in experimental diabetes by inhibiting diabetes-induced RhoA/Rho-kinase signaling hyperactivation*. J Sex Med, 2009. **6**(1): p. 91-106.
115. Gazzaruso, C., et al., *Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(21): p. 2040-4.
116. Sun, P. and R. Swindle, *Are men with erectile dysfunction more likely to have hypertension than men without erectile dysfunction? A naturalistic national cohort study*. J Urol, 2005. **174**(1): p. 244-8.
117. Doumas, M. and S. Douma, *Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality?* J Clin Hypertens (Greenwich), 2006. **8**(4): p. 269-74.
118. Dalkin, B.L. and M.F. Carter, *Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease*. J Urol, 1991. **146**(3): p. 849-51.
119. Sattar, A.A., E. Wespes, and C.C. Schulman, *Computerized measurement of penile elastic fibres in potent and impotent men*. Eur Urol, 1994. **25**(2): p. 142-4.
120. Mulligan, T. and B. Schmitt, *Testosterone for erectile failure*. J Gen Intern Med, 1993. **8**(9): p. 517-21.
121. Wu, F.C., et al., *Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men*. N Engl J Med, 2010. **363**(2): p. 123-35.

122. O'Connor, D.B., et al., *The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. E1577-87.
123. Isidori, A.M., et al., *A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review*. Eur Urol, 2014. **65**(1): p. 99-112.
124. Saad, F., et al., *Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved*. Eur J Endocrinol, 2011. **165**(5): p. 675-85.
125. Jannini, E.A., et al., *Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone*. Int J Androl, 1999. **22**(6): p. 385-92.
126. Jannini, E.A., et al., *The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2009. **6**(9): p. 2547-60.
127. Corona, G., et al., *Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS)*. J Sex Med, 2014. **11**(1): p. 240-53.
128. Persu, C., et al., *Diagnosis and treatment of erectile dysfunction--a practical update*. J Med Life, 2009. **2**(4): p. 394-400.
129. Walsh, P.C. and P.J. Donker, *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol, 1982. **128**(3): p. 492-7.
130. Catalona, W.J. and S.W. Bigg, *Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients*. J Urol, 1990. **143**(3): p. 538-43; discussion 544.
131. Grimm, R.H., Jr., et al., *Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study*. Arch Intern Med, 1997. **157**(6): p. 638-48.
132. Fogari, R., et al., *Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study*. Am J Hypertens, 1998. **11**(10): p. 1244-7.
133. Fogari, R., et al., *Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study*. Am J Hypertens, 2001. **14**(1): p. 27-31.

134. Silvestri, A., et al., *Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo.* Eur Heart J, 2003. **24**(21): p. 1928-32.
135. Brixius, K., et al., *Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007. **34**(4): p. 327-31.
136. Croog, S.H., et al., *Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications.* Arch Intern Med, 1988. **148**(4): p. 788-94.
137. Llisterri, J.L., et al., *Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan.* Am J Med Sci, 2001. **321**(5): p. 336-41.
138. Becker, A.J., et al., *Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence.* Urology, 2001. **57**(1): p. 193-8.
139. Doumas, M. and S. Douma, *The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm.* J Clin Hypertens (Greenwich), 2006. **8**(5): p. 359-64.
140. Wassertheil-Smoller, S., et al., *Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study.* Ann Intern Med, 1991. **114**(8): p. 613-20.
141. Grimm, R.H., Jr., et al., *Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS).* Hypertension, 1997. **29**(1 Pt 1): p. 8-14.
142. Suzuki, H., et al., *Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones.* J Hypertens Suppl, 1988. **6**(4): p. S649-51.
143. Sica, D.A., *The risks and benefits of aldosterone antagonists.* Curr Heart Fail Rep, 2005. **2**(2): p. 65-71.
144. Flack, J.M., *The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both.* Int J Clin Pract, 2002. **56**(7): p. 527-30.
145. Srilatha, B., et al., *Sexual dysfunction related to antihypertensive agents: results from the animal model.* Int J Impot Res, 1999. **11**(2): p. 107-13.

146. Montejo, A.L., et al., *Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction.* J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 3**: p. 10-21.
147. Safarinejad, M.R., *Safety and efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study.* Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(6): p. 1259-65.
148. Wirshing, D.A., et al., *Sexual side effects of novel antipsychotic medications.* Schizophr Res, 2002. **56**(1-2): p. 25-30.
149. Gormley, G.J., et al., *The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group.* N Engl J Med, 1992. **327**(17): p. 1185-91.
150. Iversen, P., *Quality of life issues for patients with prostate cancer.* J Urol, 2001. **166**(6): p. 2291-2.
151. Marumo, K., S. Baba, and M. Murai, *Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy.* Int J Urol, 1999. **6**(1): p. 19-23.
152. Eri, L.M. and K.J. Tveter, *Safety, side effects and patient acceptance of the antiandrogen Casodex in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol, 1994. **26**(3): p. 219-26.
153. Feldman, H.A., et al., *Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study.* Prev Med, 2000. **30**(4): p. 328-38.
154. Juenemann, K.P., et al., *The effect of cigarette smoking on penile erection.* J Urol, 1987. **138**(2): p. 438-41.
155. Tostes, R.C., et al., *Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation.* J Sex Med, 2008. **5**(6): p. 1284-95.
156. Abel, E.L., *A review of alcohol's effects on sex and reproduction.* Drug Alcohol Depend, 1980. **5**(5): p. 321-32.
157. Cheng, J.Y., et al., *Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies.* Int J Impot Res, 2007. **19**(4): p. 343-52.

158. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.
159. Hackett, G., et al., *British Society for Sexual Medicine guidelines on the management of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2008. **5**(8): p. 1841-65.
160. McCulloch, D.K., et al., *The prevalence of diabetic impotence*. Diabetologia, 1980. **18**(4): p. 279-83.
161. Rosen, R.C., et al., *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology, 1997. **49**(6): p. 822-30.
162. Rosen, R.C., et al., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 1999. **11**(6): p. 319-26.
163. Kassouf, W. and S. Carrier, *A comparison of the International Index of Erectile Function and erectile dysfunction studies*. BJU Int, 2003. **91**(7): p. 667-9.
164. Tokatli, Z., et al., *Comparison of international index of erectile function with nocturnal penile tumescence and rigidity testing in evaluation of erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2006. **18**(2): p. 186-9.
165. Greene, K.L., et al., *Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2232-41.
166. Gill, R.W., *Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error*. Ultrasound Med Biol, 1985. **11**(4): p. 625-41.
167. Jung, D.C., S.Y. Park, and J.Y. Lee, *Penile Doppler ultrasonography revisited*. Ultrasonography, 2017.
168. Naroda, T., et al., *[Clinical studies for venogenic impotence with color Doppler ultrasonography--evaluation of resistance index of the cavernous artery]*. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1996. **87**(11): p. 1231-5.
169. Aserinsky, E. and N. Kleitman, *Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep*. Science, 1953. **118**(3062): p. 273-4.
170. Gross, J., J. Byrne, and C. Fisher, *Eye movements during emergent stage 1 EEG in subjects with lifelong blindness*. J Nerv Ment Dis, 1965. **141**(3): p. 365-70.

171. Tarcan, T., et al., *Systemic administration of apomorphine improves the hemodynamic mechanism of clitoral and vaginal engorgement in the rabbit.* Int J Impot Res, 2000. **12**(4): p. 235-40.
172. Paick, J.S. and S.W. Lee, *The neural mechanism of apomorphine-induced erection: an experimental study by comparison with electrostimulation-induced erection in the rat model.* J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2125-8.
173. Argiolas, A. and H. Hedlund, *The pharmacology and clinical pharmacokinetics of apomorphine SL.* BJU Int, 2001. **88 Suppl 3**: p. 18-21.
174. Gontero, P., et al., *Clinical efficacy of Apomorphine SL in erectile dysfunction of diabetic men.* Int J Impot Res, 2005. **17**(1): p. 80-5.
175. Ralph DJ, S.D., Perdok RJ, Padley RJ. , *Adverse events and patient tolerability of Apomorphine SL 2 and 3 mg: a cross-study analysis of phase II and II studies. .* Eur Urol 2002. **1**: p. 21-27.
176. Dorr, R.T., et al., *Evaluation of melanotan-II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase-I clinical study.* Life Sci, 1996. **58**(20): p. 1777-84.
177. Wessells, H., et al., *Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study.* J Urol, 1998. **160**(2): p. 389-93.
178. Jeremy, J.Y., et al., *Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro.* Br J Urol, 1997. **79**(6): p. 958-63.
179. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors.* Int J Clin Pract, 2002. **56**(6): p. 453-9.
180. Porst, H., et al., *Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial.* Urology, 2003. **62**(1): p. 121-5; discussion 125-6.
181. Salem, E.A., M. Kendirci, and W.J. Hellstrom, *Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction.* Curr Opin Investig Drugs, 2006. **7**(7): p. 661-9.
182. Montorsi, F., et al., *Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction.* Eur Urol, 2004. **45**(3): p. 339-44; discussion 344-5.

183. Fink, H.A., et al., *Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*. Arch Intern Med, 2002. **162**(12): p. 1349-60.
184. Vernet, D., et al., *Phosphodiesterase type 5 is not upregulated by tadalafil in cultures of human penile cells*. J Sex Med, 2006. **3**(1): p. 84-94; discussion 94-5.
185. Schulman, C.C., et al., *Integrated analysis examining first-dose success, success by dose, and maintenance of success among men taking tadalafil for erectile dysfunction*. Urology, 2004. **64**(4): p. 783-8.
186. McCullough, A.R., *Four-year review of sildenafil citrate*. Rev Urol, 2002. **4 Suppl 3**: p. S26-38.
187. Jiann, B.P., et al., *Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it*. Int J Impot Res, 2006. **18**(2): p. 146-9.
188. Wespes, E., A. Rammal, and C. Garbar, *Sildenafil non-responders: haemodynamic and morphometric studies*. Eur Urol, 2005. **48**(1): p. 136-9; discussion 139.
189. Carson, C., et al., *The 'effectiveness' scale--therapeutic outcome of pharmacologic therapies for ED: an international consensus panel report*. Int J Impot Res, 2004. **16**(3): p. 207-13.
190. Steidle, C.P., et al., *Early sildenafil dose optimization and personalized instruction improves the frequency, flexibility, and success of sexual intercourse in men with erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2007. **19**(2): p. 154-60.
191. Jiann, B.P., et al., *Rechallenge prior sildenafil nonresponders*. Int J Impot Res, 2004. **16**(1): p. 64-8.
192. Atiemo, H.O., M.J. Szostak, and G.N. Sklar, *Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2356-8.
193. Kloner, R.A., et al., *Cardiovascular safety update of Tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing*. Am J Cardiol, 2006. **97**(12): p. 1778-84.
194. Reffelmann, T. and R.A. Kloner, *Vardenafil: a selective inhibitor of phosphodiesterase-5 for the treatment of erectile dysfunction*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(7): p. 965-74.

195. Mittleman, M.A., D.B. Glasser, and J. Orazem, *Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo*. *Int J Clin Pract*, 2003. **57**(7): p. 597-600.
196. Jackson, G., et al., *Successful withdrawal of oral long-acting nitrates to facilitate phosphodiesterase type 5 inhibitor use in stable coronary disease patients with erectile dysfunction*. *J Sex Med*, 2005. **2**(4): p. 513-6.
197. Laties, A.M., *Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date*. *Drug Saf*, 2009. **32**(1): p. 1-18.
198. Hellstrom, W.J., et al., *Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones*. *J Urol*, 2003. **170**(3): p. 887-91.
199. Hatzichristou, D., et al., *Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction*. *Diabet Med*, 2008. **25**(2): p. 138-46.
200. Porst, H., et al., *Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction*. *J Sex Med*, 2008. **5**(9): p. 2160-9.
201. Zhao, C., et al., *Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Eur Urol*, 2011. **60**(2): p. 380-7.
202. Ernst, E. and M.H. Pittler, *Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *J Urol*, 1998. **159**(2): p. 433-6.
203. Montague, D.K., et al., *Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update*. *J Urol*, 2005. **174**(1): p. 230-9.
204. Chen, J., et al., *Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *BJU Int*, 1999. **83**(3): p. 269-73.
205. Padma-Nathan, H. and J.L. Yeager, *An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients*. *Urology*, 2006. **68**(2): p. 386-91.
206. Nehra, A., et al., *Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy*. *Int J Impot Res*, 2002. **14 Suppl 1**: p. S38-42.

207. Virag, R., *Intracavernous injection of papaverine for erectile failure*. Lancet, 1982. **2**(8304): p. 938.
208. Floth, A. and P. Schramek, *Intracavernous injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine: enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E1 alone*. J Urol, 1991. **145**(1): p. 56-9.
209. Zornio, A.W. and R.S. Lefleur, *Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence*. J Urol, 1985. **133**(1): p. 39-41.
210. Benard, F. and T.F. Lue, *Self-administration in the pharmacological treatment of impotence*. Drugs, 1990. **39**(3): p. 394-8.
211. Sharlip, I.D., *Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction*. Urol Clin North Am, 1998. **25**(4): p. 647-59, ix.
212. Kunelius, P. and O. Lukkarinen, *Intracavernous self-injection of prostaglandin E1 in the treatment of erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 1999. **11**(1): p. 21-4.
213. Porst, H., *The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience*. J Urol, 1996. **155**(3): p. 802-15.
214. Linet, O.I. and F.G. Ogrinc, *Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334**(14): p. 873-7.
215. Kukovetz, W.R., G. Poch, and A. Wurm, *Quantitative relations between cyclic AMP and contraction as affected by stimulators of adenylate cyclase and inhibitors of phosphodiesterase*. Adv Cyclic Nucleotide Res, 1975. **5**: p. 395-414.
216. Brading, A.F., T.V. Burdyga, and Z.D. Scripnyuk, *The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter*. J Physiol, 1983. **334**: p. 79-89.
217. Lakin, M.M., et al., *Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications*. J Urol, 1990. **143**(6): p. 1138-41.
218. Moemen, M.N., et al., *Clinical and sonographic assessment of the side effects of intracavernous injection of vasoactive substances*. Int J Impot Res, 2004. **16**(2): p. 143-5.

219. Sironi, G., et al., *Effects of intracavernous administration of selective antagonists of alpha(1)-adrenoceptor subtypes on erection in anesthetized rats and dogs*. J Pharmacol Exp Ther, 2000. **292**(3): p. 974-81.
220. Juenemann, K.P., et al., *Hemodynamics of papaverine- and phentolamine-induced penile erection*. J Urol, 1986. **136**(1): p. 158-61.
221. Bechara, A., et al., *Prostaglandin E1 versus mixture of prostaglandin E1, papaverine and phentolamine in nonresponders to high papaverine plus phentolamine doses*. J Urol, 1996. **155**(3): p. 913-4.
222. Weiss, J.N., et al., *Reasons for high drop-out rate with self-injection therapy for impotence*. Int J Impot Res, 1994. **6**(3): p. 171-4.
223. Broderick, G.A., et al., *The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound*. J Urol, 1992. **147**(1): p. 57-61.
224. Bosshardt, R.J., et al., *Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device*. Br J Urol, 1995. **75**(6): p. 786-91.
225. Montorsi, F., et al., *Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men*. J Sex Med, 2010. **7**(11): p. 3572-88.
226. Pahlajani, G., et al., *Vacuum erection devices revisited: its emerging role in the treatment of erectile dysfunction and early penile rehabilitation following prostate cancer therapy*. J Sex Med, 2012. **9**(4): p. 1182-9.
227. Yurkanin, J.P., R. Dean, and H. Wessells, *Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1769-72; discussion 1772-3.
228. Pinsky, M.R., A. Chawla, and W.J. Hellstrom, *Intracavernosal therapy and vacuum devices to treat erectile dysfunction*. Arch Esp Urol, 2010. **63**(8): p. 717-25.
229. Marmar, J.L., T.J. DeBenedictis, and D.E. Praiss, *The use of a vacuum constrictor device to augment a partial erection following an intracavernous injection*. J Urol, 1988. **140**(5): p. 975-9.
230. Lewis, R.W. and R. Witherington, *External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results*. World J Urol, 1997. **15**(1): p. 78-82.
231. Goodwin, W.E. and W.W. Scott, *Phalloplasty*. J Urol, 1952. **68**(6): p. 903-8.

232. Lotan, Y., et al., *Factors influencing the outcomes of penile prosthesis surgery at a teaching institution*. Urology, 2003. **62**(5): p. 918-21.
233. Wilson, S.K. and J.R. Delk, 2nd, *Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions*. J Urol, 1995. **153**(3 Pt 1): p. 659-61.
234. Abouassaly, R., K.W. Angermeier, and D.K. Montague, *Risk of infection with an antibiotic coated penile prosthesis at device replacement for mechanical failure*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2471-3.
235. Chen, J., et al., *Concomitant use of sildenafil and a vacuum entrapment device for the treatment of erectile dysfunction*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 292-5.
236. Raina, R., et al., *Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy*. Urology, 2005. **65**(2): p. 360-4.
237. Mydlo, J.H., M.A. Volpe, and R.J. Macchia, *Initial results utilizing combination therapy for patients with a suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy*. Eur Urol, 2000. **38**(1): p. 30-4.
238. Raina, R., et al., *Combination therapy: medicated urethral system for erection enhances sexual satisfaction in sildenafil citrate failure following nerve-sparing radical prostatectomy*. J Androl, 2005. **26**(6): p. 757-60.
239. Rosenthal, B.D., et al., *Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone*. Urology, 2006. **67**(3): p. 571-4.
240. Shabsigh, R., et al., *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone*. J Urol, 2004. **172**(2): p. 658-63.
241. Buvat, J., et al., *Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 245-84.
242. McMahon, C.G., R. Samali, and H. Johnson, *Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy*. J Urol, 1999. **162**(6): p. 1992-7; discussion 1997-8.

243. De Rose, A.F., et al., *Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy*. Int J Impot Res, 2002. **14**(1): p. 50-3.
244. Kaplan, S.A., R.R. Gonzalez, and A.E. Te, *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1717-23.
245. Cavallini, G., et al., *Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy*. Urology, 2005. **66**(5): p. 1080-5.
246. Gentile, V., et al., *Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes*. Curr Med Res Opin, 2004. **20**(9): p. 1377-84.
247. Herrmann, H.C., et al., *Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results*. J Sex Med, 2006. **3**(2): p. 303-8.
248. Mulhall, J.P., et al., *The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ*. BJU Int, 2004. **93**(1): p. 97-9.
249. Benevides, M.D. and C.C. Carson, *Intraurethral application of alprostadil in patients with failed inflatable penile prosthesis*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 785-7.
250. Perimenis, P., et al., *Sildenafil combined with continuous positive airway pressure for treatment of erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea*. Int Urol Nephrol, 2007. **39**(2): p. 547-52.
251. Zhang, H., et al., *Stem cells: novel players in the treatment of erectile dysfunction*. Asian J Androl, 2012. **14**(1): p. 145-55.
252. Vardi, Y., et al., *Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction*. Eur Urol, 2010. **58**(2): p. 243-8.
253. Hanson-Divers, C., et al., *Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction*. J Urol, 1998. **159**(5): p. 1541-7.
254. Assaly-Kaddoum, R., et al., *Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Improves Erectile Function in a Model of Type II Diabetes Independently of NO/cGMP Pathway*. J Urol, 2016. **196**(3): p. 950-6.

255. Gruenwald, I., B. Appel, and Y. Vardi, *Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy*. J Sex Med, 2012. **9**(1): p. 259-64.
256. Young Academic Urologists Men's Health, G., et al., *Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough?* Nat Rev Urol, 2017. **14**(10): p. 593-606.
257. Liu, J., et al., *Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(5): p. 10661-73.
258. Lei, H., et al., *Low-intensity Pulsed Ultrasound Improves Erectile Function in Streptozotocin-induced Type I Diabetic Rats*. Urology, 2015. **86**(6): p. 1241 e11-8.
259. Qiu, X., et al., *Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model*. J Sex Med, 2013. **10**(3): p. 738-46.
260. Wang, C.J., et al., *Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits*. J Orthop Res, 2003. **21**(6): p. 984-9.
261. Nishida, T., et al., *Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3055-61.
262. Aicher, A., et al., *Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia*. Circulation, 2006. **114**(25): p. 2823-30.
263. Fuchs, S., et al., *Outgrowth endothelial cells: sources, characteristics and potential applications in tissue engineering and regenerative medicine*. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2010. **123**: p. 201-17.
264. Wang, J., et al., *Kinetics of Label Retaining Cells in the Developing Rat Kidneys*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144734.
265. Lin, G., et al., *Presence of stem/progenitor cells in the rat penis*. Stem Cells Dev, 2015. **24**(2): p. 264-70.
266. Lin, C.S., et al., *Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: Limitations and challenges*. Histol Histopathol, 2013. **28**(9): p. 1109-16.

267. Seemann, O., et al., *The effect of single shock waves on the vascular system of artificially perfused rabbit kidneys*. J Stone Dis, 1993. **5**(3): p. 172-8.
268. Huang, J.J., et al., *Angiogenesis effect of therapeutic ultrasound on HUVECs through activation of the PI3K-Akt-eNOS signal pathway*. Am J Transl Res, 2015. **7**(6): p. 1106-15.
269. Hausner, T., et al., *Improved rate of peripheral nerve regeneration induced by extracorporeal shock wave treatment in the rat*. Exp Neurol, 2012. **236**(2): p. 363-70.
270. CM, S., H. T, and R. HR, *A therapeutic shock propels Schwann cells to proliferate in peripheral nerve injury*. Brain Circulation, 2016. **2**(3): p. 138-140.
271. Uwatoku, T., et al., *Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs*. Coron Artery Dis, 2007. **18**(5): p. 397-404.
272. Kikuchi, Y., et al., *Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris*. Circ J, 2010. **74**(3): p. 589-91.
273. Yang, P., et al., *Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease*. Heart Vessels, 2013. **28**(3): p. 284-91.
274. Wang, Y., et al., *A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease*. Cardiovasc Ultrasound, 2012. **10**: p. 35.
275. Vasyuk, Y.A., et al., *Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure*. Congest Heart Fail, 2010. **16**(5): p. 226-30.
276. Gruenwald, I., et al., *Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Vascular Disease and Erectile Dysfunction: Theory and Outcomes*. Sex Med Rev, 2013. **1**(2): p. 83-90.
277. Kitrey, N.D., et al., *Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study*. J Urol, 2016. **195**(5): p. 1550-5.

278. Vardi, Y., et al., *Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study.* J Urol, 2012. **187**(5): p. 1769-75.
279. Motil, I., I. Kubis, and T. Sramkova, *Treatment of vasculogenic erectile dysfunction with Piezowave2 device. Application of low intensity shockwaves using novel linear shockwave tissue coverage (LSTC-ED®) technique. A prospective, multicentric, placebocontrolled study.* Adv. Sexual Med, 2016. **6**: p. 15–18.
280. Olsen, A.B., et al., *Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Scand J Urol, 2015. **49**(4): p. 329-33.
281. Fojecki, G.L., S. Tiessen, and P.J. Osther, *Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial.* J Sex Med, 2017. **14**(1): p. 106-112.
282. Lu, Z., et al., *Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis.* Eur Urol, 2017. **71**(2): p. 223-233.
283. Yee, C.H., et al., *Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study.* Int J Urol, 2014. **21**(10): p. 1041-5.
284. Reisman, Y., et al., *Initial experience with linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot study.* Int J Impot Res, 2015. **27**(3): p. 108-12.
285. Hisasue, S., et al., *Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction.* Int J Urol, 2016. **23**(1): p. 80-4.
286. Frey, A., J. Sonksen, and M. Fode, *Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study.* Scand J Urol, 2016. **50**(2): p. 123-7.
287. Hatzimouratidis, K., et al., *Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015).* J Sex Med, 2016. **13**(4): p. 465-88.

288. Moretti, B., et al., *The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy*. BMC Musculoskelet Disord, 2009. **10**: p. 54.
289. Ito, K., Y. Fukumoto, and H. Shimokawa, *Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders*. Am J Cardiovasc Drugs, 2011. **11**(5): p. 295-302.
290. Aschermann, I., et al., *Extracorporeal Shock Waves Activate Migration, Proliferation and Inflammatory Pathways in Fibroblasts and Keratinocytes, and Improve Wound Healing in an Open-Label, Single-Arm Study in Patients with Therapy-Refractory Chronic Leg Ulcers*. Cell Physiol Biochem, 2017. **41**(3): p. 890-906.
291. Li, H., et al., *Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model*. J Sex Med, 2016. **13**(1): p. 22-32.
292. Rosen, R.C., et al., *Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale*. Eur Urol, 2011. **60**(5): p. 1010-6.
293. Hatzichristou, D., *Low-Intensity Extracorporeal Shock Waves Therapy (LI-ESWT) for the treatment of erectile dysfunction: Where do we stand?* Eur Urol, 2017. **71**(2): p. 234-236.
294. Clavijo, R.I., et al., *Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Sex Med, 2017. **14**(1): p. 27-35.
295. Sikka, S.C., et al., *Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 120-9.
296. Kalyvianakis, D. and D. Hatzichristou, *Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial*. J Sex Med, 2017. **14**(7): p. 891-897.
297. Fode, M., et al., *Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough?* Nat Rev Urol, 2017. **14**(10): p. 593-606.
298. Fode, M., L. Lowenstein, and Y. Reisman, *Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy in Sexual Medicine: A Questionnaire-Based Assessment of*

Knowledge, Clinical Practice Patterns, and Attitudes in Sexual Medicine Practitioners. Sex Med, 2017. **5**(2): p. e94-e98.