

Humán pénisz artériák szabályozásának új aspektusai a
merevedési zavar gyógyításának szolgálatában

Ph.D. Thesis

Dr. Király István Előd

Szeged

2019.

I. Összefoglalás

1. Az FMD (flow mediate vasodilatate), mint új, nem invazív diagnosztikai eljárás a vascularis eredetű merevedési zavar kivizsgálásában
2. A C-típusú nátriuretikus peptid (CNP) NO szintáz és ciklooxygenáz enzim gátlók jelenlétében erős értágító hatással rendelkezik humán rezisztencia éren
3. Ez a relaxáció az acetilkolin (Ach) révén felszabaduló endothelium eredetű hiperpolarizáló faktorhoz (EDHF) hasonló karakterisztikát mutat
4. A CNP az Ach-hoz hasonlóan hasonlóan hiperpolarizáló hatású
5. Vizsgálataink azt bizonyítják, hogy a CNP lehet az EDHF humán pénisz rezisztencia éren, így a CNP fontos szerepet játszik az értónus mérséklésével az erekció kialakulásában
6. A CNP vagy analóg vegyületei eredményesek lehetnek az ED kezelésében
7. Humán pénisz intracavernosus artérián a NO és az EDHF részt vesznek az endothelium-függő relaxáció kialakulásában.
8. A BKCa csatornák fontos szerepet játszanak mind a NO, mind az EDHF közvetített érválasz létrejöttében.
9. Vizsgálataink alapján feltételezzük, hogy a BKCa csatorna nyitó vegyületek hatásosak lehetnek az erektilis diszfunkció kezelésében
10. Osztályunkon végeztük Magyarországon az első férfiből nővé történő nemi átalakító műtétet transzszexuális betegeknél.
11. Az elmúlt 17 évben folyamatosan módosításokat vezettünk be ennél a műtéti típusnál. Ezek a következők: -a fordított U alakú gáti metszést sagittalra cseréltük
-A péniszt elemeire bontjuk. A glansból képzett clitoris működéséhez elengedhetetlen a pénisz dorsalis neurovascularis kötegeinek megőrzése. Ennek érdekében a köteget a corpus cavernosum tunica albugineájával együtt választjuk le a barlangos testekről, így minimalizálva az ér-ideg sérülés lehetőségét
-A clitoris megalkotásánál a korábbihoz képest nagyobb glans darabot használunk, melynek egy részét a bőr alá süllyesztjük / ezt a részt deepithelizáljuk/, az orgazmuskészség növelése céljából.

- A preputium bellemezét használjuk a kisajak kialakításához, részben a tökéletesebb esztétikai megjelenés, részben a clitorisba tett öltések számának és ezáltal a trophikus zavar kialakulási esélyének csökkentése céljából .

II. Bevezetés

A merevedési zavar a középkorú és idős férfiak legalább 50%-nál jelentkezik és ez az arány az átlagéletkor várható emelkedésével tovább nő. Ez a világon több mint 100 millió férfit érint. Ezeknél az adatoknál jobban semmi sem bizonyítja a merevedés pontos, gyors diagnózisának, sejtszintű megvalósulásának megismerésének és új terápiás lehetőségek kidolgozásának szükségességét.

A flow mediate vasodilatate (FMD) méréseink célja az artéria brachialis endothelfunkció és a merevedési zavar, illetve annak rizikótényezőinek kapcsolatainak vizsgálata volt .

Az endotheliális relaxáló faktorok (PGE₂, PGI₂ és NO) fontos szerepet játszanak a pénisz trabekuláris és artériás simaizomtónus, és így az erekció szabályozásában. Ezekon kívül egy nem-NO nem-prosztanoid relaxáló faktor, az endothelium eredetű hiperpolarizáló faktor (EDHF) jelenlétét is leírták az acetilkolin (Ach) kiváltotta értónus csökkenésben humán pénisz rezisztencia artérián (1). Az EDHF kiváltotta relaxáció függ az endotheliumon található alacsony és közepes konduktanciájú kalciumfüggő K⁺-csatornák (SKCa és IKCa) aktivációjától. Az EDHF indukálta simaizomhiperpolarizáció a simaizomsejteken található „inwardly rectifying” K⁺-csatorna (KIR) és a Na⁺/K⁺-ATP-áz aktiválásán keresztül jön létre (2). Bár az EDHF pontos szerkezete nem ismert, ez a típusú relaxáció kimutatható még különböző fajokból származó pénisz rezisztenciaartériákon is (3, 4), előrevetítve, hogy az EDHF univerzális szerepet játszhat az erekció folyamatában.

A C-típusú natriuretikus peptid az endotheliumban termelődik, és értágító hatással rendelkezik humán rezisztenciaereken (5). Kimutatták, hogy a CNP-infúzió növelte az alkar véráramlását, amely hatás a nitrogénmonoxidtól (NO) független módon jött létre (6). Az EDHF-hez hasonlóan, patkány mezenterialis rezisztenciaartérián a KIR és a Na⁺/K⁺-ATP-áz aktiválásán keresztül hozott létre hiperpolarizációt (7). Újabb kimutatták a CNP-receptorok jelenlétét humán izolált corpus cavernosum simaizomsejtekben (8), azonban szerepe a pénisz rezisztenciaerek szabályozásában

nem ismert.

Munkánkban azt kívántuk megvizsgálni, milyen hatással rendelkezik a CNP humán pénisz rezisztenciaereken, illetve annak a lehetőségét, vajon a CNP-e az EDHF? Az intracavernosus artéria és a corpus cavernosum simaizomsejtjein található magas konduktanciájú Ca^{2+} aktiválta K^{+} csatornák (BKCa) aktivációja fontos szerepet játszik az erekció kialakulásában (9,10,11). Azonban kevés ismerettel rendelkezünk a BKCa csatornák szerepéről az endotheliumfüggő érrelaxációban. Kísérleteink célja volt a BKCa csatornák vizsgálata a nitrogenmonoxid(NO) és az endothelium-eredetű hiperpolarizáló factor (EDHF) mediálta érrelaxációban human pénisz kíséren.

Értekezésünk harmadik részét, az Szegedi Tudományegyetem ÁOK Urológiai Osztályán végzett, a humán kísérletekhez mintát is szolgáltató, férfiből nővé történő nemi átalakító műtétek és az évek alatt azon végrehajtott műtéttechnikai módosítások bemutatása képezik.

III. Módszerek

A legalább 10 percig nyugalomban lévő páciensnél megmértük az arteria brachialis átmérőjét. A vizsgálat 3-6mm közötti a. brachialis átmérő mellett informatív. Ezt követően a vérnyomásmérő mandzsettát 4,5 percre felfújtuk 250Hgmm-re, majd a leengedést követő 4 percben többször ismételten megmértük az a. brachialis átmérőjét. A látottak azt mutatták, hogy a legnagyobb vasodilatatio az első két percben jön létre, mindig ez az érték került rögzítésre. Épnek vettük az endotheliumot, ha az FMD érték 10% vagy a feletti volt, illetve károsodottnak ha 10% alatti. A kis esetszám miatt nem tartottuk célravezetőnek további csoportok létrehozását, bár az irodalomban az 5-10% közötti tartományt határértéknek veszik. Kontrollként újabb öt perc múlva 200 mikrogramm sublingualis nitrátot adtunk, aminek a hatását két perc múlva többszöri méréssel ellenőriztünk. Az ischaemiát követő reperfúzió és az endothelium sejtekből felszabaduló NO következményes vasodilatatiót okoz. Amennyiben az endothelium károsodott értelemszerűen a vasodilatatio kisebb lesz. A nitrát azonban az egyébként károsodott endotheliumú ereken is vasodilatatiót okoz.

A pénisz szövete a transzszexualitás kezelése során alkalmazott nemi átalakító műtétekből származott (n=8, átlagéletkor 29 év). A vizsgálatok az SZTE Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottságának engedélyével (No. SZTE/1988)

készültek. Az erek tónusváltozását izometriás kontrakciós erőmérővel mértük. Az érszövet simaizomsejtjeinek membránpotenciál változását intracelluláris mikroelektród technikával regisztráltuk.

A kísérleteket ép endotheliummal rendelkező érszöveten végeztük el. Az endothelium épségének igazolására az érszövetet 10 μ M fenilefrinnel (PhE) kontraháltattuk, majd a kontrakció maximumán 10 μ M acetilkolinnal (Ach) hoztunk létre relaxációt.

Ezt követően a kísérleteket NO-szintáz és ciklooxygenáz enzimgátlók (NG-nitro-L-arginin, L-NOARG – 0,1 μ M és indometacin, INDO – 10 μ M) jelenlétében folytattuk. Az Ach és a CNP relaxációs hatását 3 μ M fenilefrinnel kontrahált éren vizsgáltuk meg különböző ioncsatorna-blokkolók jelenlétében

IV. Eredmények

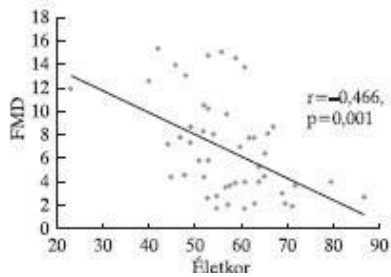
A flow mediálta vazodilatáció (FMD) változásának mérése erektilis dysfunkciós betegeknél

Beteganyag

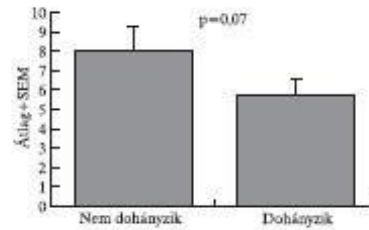
Az 51 merevedési zavarban szenvedő beteg közül 23 semmilyen betegségben nem szenvedett, a további 28 is egészségesnek tartotta magát, de ezen esetekben a vizsgálatok magas vérnyomást illetve labor eltérést igazoltak. A 23 egészséges közül 13-nak, míg a frissen felfedezett eltérések csoportjában 28 közül 22-nek volt kóros, 10 % alatti FMD értéke. A normális FMD értékű betegek közül 4 esetnek tisztán pszichogén merevedési zavara volt és átlagéletkoruk is – 37,2 – alacsonyabb volt, mint a többieké, valamint egyikük sem dohányzott. Ha ezen pszichogén eredetű eseteket kizárjuk, akkor a vascularis jellegű 47 erektilis diszfunkciós beteg közül 35-nek találtunk kóros FMD értéket, és ez igen magas 76%-os arányt jelent.

A kor és a dohányzás hatása az FMD értékekre

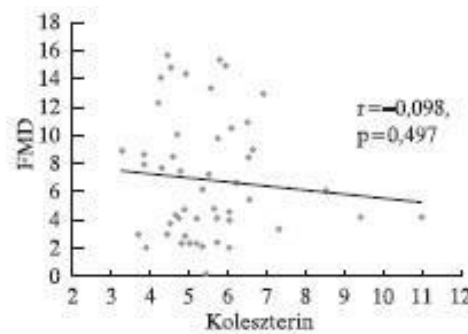
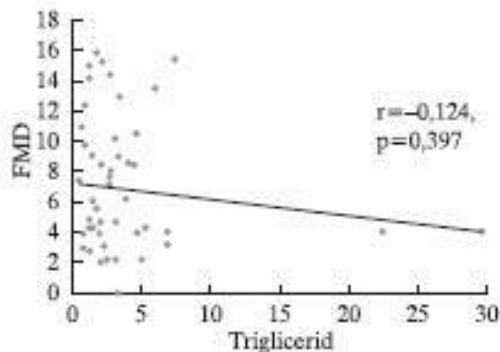
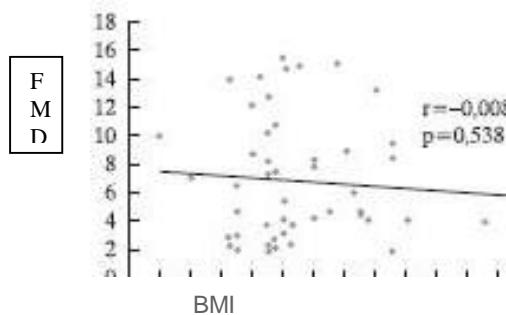
Két tényező esetében jól kimutatható negatív korrelációt találtunk az FMD értékkel, ezek az életkor (1.ábra) és a dohányzás (2.ábra). A korrallal a csökkenő értékek szóródást mutatnak, de így is a szignifikancia ($p=0,001$) bizonyított. A beteget dohányosnak ítéltük akkor is, ha már leszokott, de legalább 10 évig dohányzott.



1. ábra Az életkor és az FMD összefüggése



2. ábra Az FMD átlag és a dohányzás összefüggése



3. ábra A BMI, a koleszterin- és a trigliceridszint és az FMD összefüggése

Az IIEF alapján enyhe/közepes vascularis jellegű merevedési zavarban szenvedő 32 beteg közül 20-nak (62%), míg a súlyos 15 beteg közül 14-nek (93%) volt FMD eltérése. A különbség szembeötlő, bár a tisztán pszichés eredetű eseteket ebből a csoportosításból kihagytuk. Ha azonban az IIEF pontok mellé rendeljük a FMD értékeket, akkor lineális összefüggés nem állapítható meg.

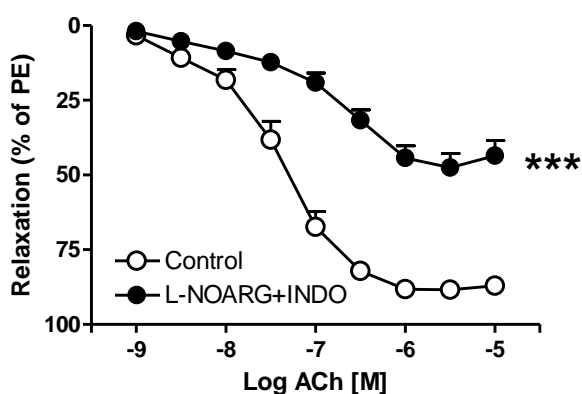
A BMI, a koleszterin szint és a triglicerid szint hatása az FMD értékekre

Nem találtunk viszont összefüggést az elhízás és az FMD értékek között, a nagy szóródás miatt (3. ábra). Szintén nem volt kimutatható korreláció a koleszterin szint és a FMD érték (3. ábra) illetve a triglicerid szint és a FMD között (3. ábra). Ez nem az alacsony esetszámmal magyarázható, hanem, hogy anyagunkban ezen labor értékek egyetlen mérése szerepelt, és nem tudjuk, hogy az eltérés milyen régóta áll fenn, mert valószínűleg tartós, több éves, évtizedes zsír és koleszterin anyagcsere zavar kell az

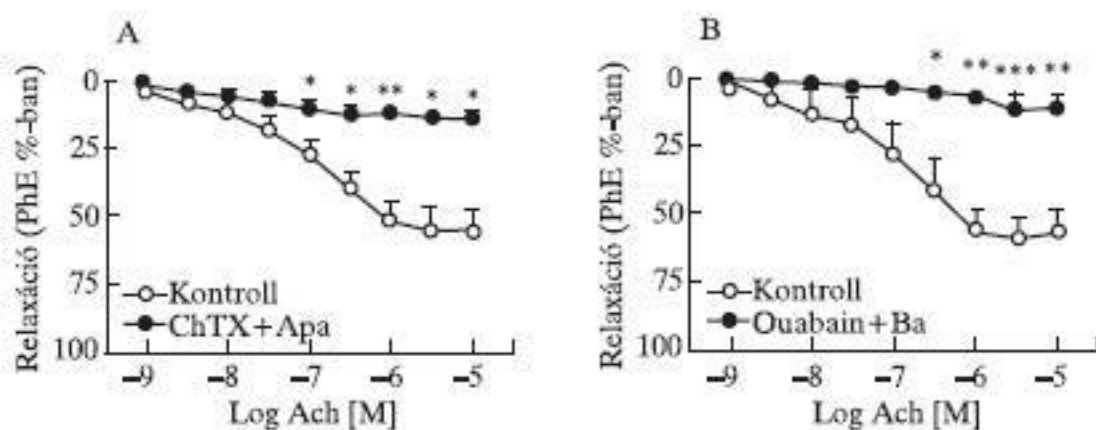
endothel funkció sérüléséhez.

Az Acetilcolin értágító hatásmechanizmusa

Vizsgálatainkban (érátmérő: $481 \pm 22 \mu\text{m}$) az acetilkolin (ACh) koncentrációtól függő relaxációt hozott létre, amelynek maximális értéke $84 \pm 5\%$ volt ($n=9$), igazolva az endothelium épségét. NO-szintáz és ciklooxygenáz enzimgátlók jelenlétében a kapott relaxáció $56 \pm 6\%$ -nak adódott ($n=7$, $p < 0,01$) (4. ábra). Ezen enzimgátlók jelenlétében az endotheliumon található Ca^{2+} -aktiválta K^+ -csatorna blokkolói, a charybdotoxin és apamin, valamint a simaizomsejteken található „inwardly rectifying” K^+ -csatorna (KIR) és a Na^+/K^+ -ATP-áz blokkolói, a bárium és az ouabain, meggátolták az ACh érrelaxációs hatását (5. ábra).



4. ábra ACh dóziszfüggő érrelaxációs válasza NO-szintáz és ciklooxygenáz enzimgátlók hiányában és jelenlétében

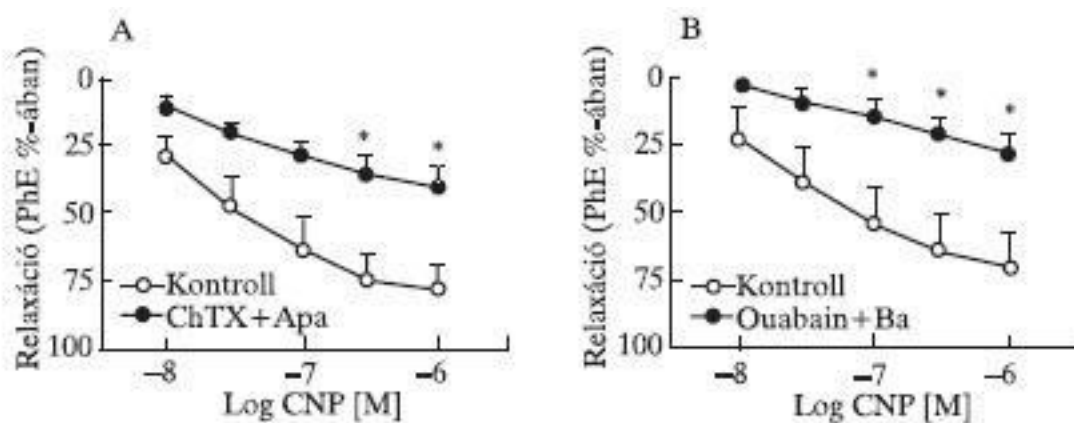


5. ábra Az acetilkolin (ACh) vazorelaxáns hatását szignifikánsan gátolta a charybdotoxin (ChTX, $0,1 \mu\text{M}$) + apamin (apa, $0,5 \mu\text{M}$), ($n=5$, A-panel), valamint a bárium (Ba, $30 \mu\text{M}$) + ouabain ($5 \mu\text{M}$) ($n=5$, B-panel) előkezelés. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. kontroll

A CNP értágító hatásmechanizmusa

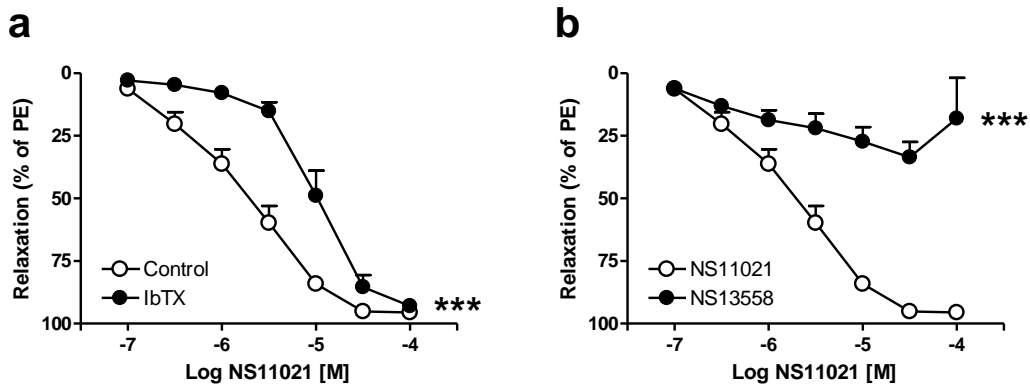
A CNP 0,01 és 1 μM közötti koncentráció tartományban dózisfüggő relaxációt hozott létre 71%-os maximális értékkel. Ez a relaxáció nem alakult ki a depolarizáló hatású, 80 mM káliumkloriddal létrehozott kontrakción ($n=5$, $p<0,05$). A Ca^{2+} -aktiválta K^+ -csatorna blokkolói, a charybdotoxin + apamin, valamint az „inwardly rectifying” K^+ -csatorna (KIR) és a Na^+/K^+ -ATP-áz blokkolói, a bárium és az ouabain, csökkentették a CNP kiváltotta relaxáció mértékét (6. ábra).

Nyugalmi körülmények között az ér simaizom membránpotenciálja $-44,8\pm 1,3$ mV ($n=12$) volt. Ezt a nyugalmi membránpotenciált az Ach (1 μM) $4,5\pm 0,6$ mV, míg a CNP (0,7 μM) $1,6\pm 0,2$ mV értékkel hiperpolarizálta ($n=6-6$).



6. ábra A C-típusú nátriuretikus peptid (CNP) értágító hatását jelentősen csökkentette a charybdotoxin (ChTX, 0,1 μM) + apamin (apa, 0,5 μM), ($n=4$, A-panel), valamint a bárium (Ba, 30 μM) + ouabain (5 μM) ($n=5$, B-panel) előkezelés.

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ vs. kontroll



7. ábra. A BKC α

NS11021 vegyület koncentráció függő görbéje (a) iberiotoxin(IbTX) hiányában és jelenlétében és az (b) NS11021 és biológiailag inaktív analógjának koncentráció függő görbéje. $p < 0.001$ y two-way ANOVA

A nagy konduktanciájú kalcium aktiválta Kálium csatorna(BKC α) és nyitóvegyületének szerepe az értágulat létrehozásában

Iberiotoxin a BKC α csatornák szelektív gátlószere, gátolta az acetilkolin kiváltotta endothelfüggő vazodilatációt mind a No-szintáz és ciklo-oxigenáz enzim gátlók jelenlétében, mind hiányában. A NO-donor nitropussid-nátrium kiváltotta relaxációt szintén gátolta az IbTX. NS11021, egy BKC α -csatorna-nyitó, dózis-függő értónuscsökkenést hozott létre, melyet gátolt az IbTX. A biológiailag inaktív formája, ami szintén a BKC α -csatornához kötődik, az NS13558 nem okozott értágulatot (7.ábra).

V. Megbeszélés

Az organikus eredetű ED hátterében legtöbbször vascularis eredet áll. Ennek igazolására igény jelentkezett egy gyors, nem invazív, ismételhető, költséghatékony eljárásra, amely kritériumoknak az FMD vizsgálat minden szempontból megfelel. Ezzel a vizsgálattal igazolható a merevedési zavar vascularis eredete, az eredményből következtethetünk az ED súlyosságára és ennek alapján a terápia várható sikerére. Az FMD mérés nemcsak az ED tipizálásában segít, de az ED, mint az első tünet alapján felhívja a figyelmet a generalizált érbetegségre. A hímvessző intracavernosus artériája 1-2 mm, a proximal left anterior descending /LAD/ szívkoszorúér 3-4mm, az artéria carotis interna 5-7mm, míg a femoralis artéria 6-8mm átmérőjű. Az első panaszok 50%-s szűkület felett jelentkeznek. Ebből is látszik, hogy a merevedési zavar lehet az

első klinikai jele és markere a generalizált érbetegségnek. 64%-a az AMI-n átesett és 57%-a a coronaria bypass műtéten átesett betegeknek az infarktus, illetve a műtét előtt merevedési zavarról számol be (13). Vizsgálatok igazolják, hogy az FMD csaknem annyira szenzitív a coronaria betegségek kimutatásában, mint a terheléses EKG és jóval specifikusabb nála (14). A legújabb kardiológiai guideline alapján a merevedési zavarral küzdő páciens, mindaddig szívbetegnek tekintendő, ameddig a kardiológiai kivizsgálás eredményei azt ki nem zárják (15). Saját anyagunkban a merevedési zavarral küzdők 76%-ban találtunk kóros FMD értéket, ami kissé magasabb, mint más nyugati tanulmányok értékei. Ez a magyar populáció rosszabb általános állapotára utal, ami egybevág a nemzetközileg igen rossz magyarországi cardialis és agyitörténés mutatókkal. A kor és a dohányzás esetében nagyon szoros negatív korrelációt észleltünk az FMD értékkel. Ismert, hogy a kor előre haladtával az ED gyakoribb. Öreg patkányokon kvantitatív PCR-rel /polimeráz chain reaction/ kimutatták, hogy a BKca csatornát alkotó alfa és béta egységek átíródása nem csökken, de az alegységekből keletkező variánsok aránya megváltozik. Az SV1 variánsnak 13x-ra emelkedik a mennyisége. Az SV1 izoformáról már korábban igazolták, hogy a BKca csatornát csapdába ejti a cytosolban. Ennek megfelelően a corpusok sejtmembránjában 13x alacsonyabb, míg a cytosolban pedig kb 3x magasabb volt a BK protein koncentrációja (16,17,18). Ez a vizsgálat is igazolja, hogy az öregedés maga megbontja a vascularis tónus szabályozásában résztvevő folyamatok érzékeny egyensúlyát, azt a vasokonstriktió irányába tolva, így okozva ED-t, amely megfelel az általunk a kor és a merevedés közt észlelt szoros negatív korrelációval. A dohányzás a reaktív oxigen szabadgyökökön keresztül, csökkenti a NO felszabadulást és gyorsítja annak eliminációját, fokozza a thrombocytá aggregációt és végső soron plakk képződést indukál (19), így károsítja az endothel funkciót, ezért nem volt meglepő a dohányosok alacsony FMD értéke. Az IIEF alapján enyhe/közepes ED-vel küzdők 62%-ban, míg a súlyos ED-ben szenvedők 93%-ban volt kóros az FMD érték. Kovács és munkatársai magyar betegek FMD értékeit dolgozták fel. Ők súlyos ED-ben szenvedőknél 83%-ban, míg a közepes esetekben 61%-ban volt 5%-nál alacsonyabb az FMD érték. Kaya és munkatársai tanulmányában az ED-s betegek átlag FMD értéke 6% volt, míg ez esetünkben 6,2%. Az elhízás és az endothel funkció között nem találtunk összefüggést, amely a elhízással együtt bekövetkező tesztoszteron szint csökkenés (20), emelkedett vérzsír szintek talaján kialakuló érszűkület, II. típusú cukorbetegség endothel károsító, illetve

neurogen úton is érzékkító hatása (21) mellett meglepőnek bizonyult. Vizsgálatainkban az elhízás definíciójában a kóros BMI-t vettük alapul. Későbbiekben további vizsgálatokat tervezünk, ahol a haskörfogatot mérnénk, így muscularis alkatú, de mégis emelkedett BMI páciensek kiesnének az elhízott csoportból, így valós képet kaphatnánk. Beteganyagunk átlagéletkora alacsony volt /51,3év/, amely szintén szerepet játszott a nagyfokú szórásban., hiszen az elhízás káros következményei sokszor csak évek múlva jelentkeznek. A vizsgálatba bevont betegszám növelésével az elhízás és az endothel funkció kapcsolatáról még realisabb képet kapnánk. A triglicerid, a koleszterin szintek és az FMD érték között nem találtunk korrelációt. Ez egyezik Lojanapiwat-k eredményével, ők azonban vizsgálták a HDL szintet is, amelyet azonban alacsonyabbnak találtak az ED-s csoportban, de az FMD-vel összevetve korrelációt nem említenek. Összegezve az FMD vizsgálat pontosan képes meghatározni az endothel állapotát, igazolni a merevedési zavar vascularis eredetét és felhívja a figyelmet a cardialis és agyi történések fokozott veszélyére. Olcsó, gyors, reprodukálható vizsgálat, így helye van a merevedési zavar kivizsgálási algoritmusában.

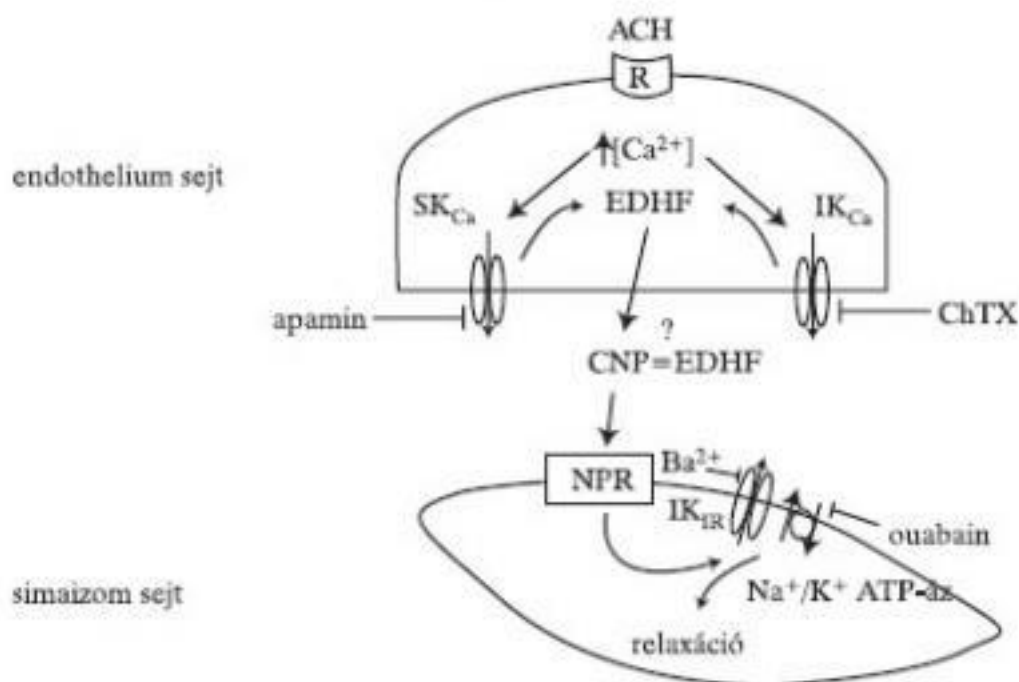
Jelen tanulmányban elsőként sikerült megállapítanunk, hogy NO-szintáz és ciklooxigenáz enzimgátlók jelenlétében a CNP erős értágító hatással rendelkezik humán pénisz rezisztencia típusú éren. Ez a relaxáció az acetilkolin révén felszabaduló EDHF-hez hasonló karakterisztikát mutat. Direkt membránpotenciál mérésekkel megállapítottuk, hogy a CNP, az acetilkolinhoz hasonlóan, simaizom-hiperpolarizáló hatású. Ezen eredmények alapján feltételezzük, hogy mind az EDHF mind a CNP fontos szerepet játszik az erekció folyamatában. Eredményeink jelentőségét emeli, hogy a pénisz szövete fiatal és egészséges egyénekből származik, így esetleges kardiovaszkuláris betegségek ismert endotheliumfüggő relaxációt károsító hatása nem befolyásolta eredményeinket.

Az irodalmi adatokkal megegyezően (22,23,24) a munkacsoport kísérletes adatai szintén alátámasztják az EDHF jelenlétét, ugyanis az Ach által kiváltott értónus csökkenést a NO és a ciklooxigenáz enzimek gátlói nem szüntették meg. A maradék relaxáció humán pénisz rezisztenciaéren EDHF-mediálta relaxációnak tekinthető, mivel a vazodilatációt megszüntették az ismert blokkolók, úgymint az apamin+charybdotoxin, amelyek az endotheliumon található alacsony- és közepes-konduktanciájú kalcium-függő K^+ -csatornák (SKCa és IKCa) blokkolói (25,26,27). Ugyancsak gátló hatást fejtett ki a bárium+ouabain, amelyek a simaizomsejteken

található „inwardly rectifying” K^+ -csatorna (KIR) és a Na^+/K^+ -ATP-áz gátlói a (28,29). Eredményeinket alátámasztják a ló péniszén, valamint a patkány mezenteriális ereken mások által kapott hasonló megfigyelések (30,31,32).

Vizsgálatainkban elsőként állapítottuk meg, hogy a CNP erős értágító hatással rendelkezik. Megvizsgálva a K^+ -ioncsatornák szerepét azt tapasztaltuk, hogy a CNP kiváltotta relaxációban ugyanazok az ionáramok vesznek részt, mint az Ach által létrehozott, EDHF mediálta relaxációban. Ráadásul sikerült megmérnünk mind az Ach, mind a CNP simaizom-membrán hiperpolarizáló hatását. Az irodalomban leírták a CNP-receptorok jelenlétét humán, patkány és nyúl izolált corpus cavernosum simaizomsejtjeiben is (33, 34). Ezekben a munkákban a CNP a corpus cavernosum simaizomban megnövelte a cGMP szintjét, ami simaizomrelaxációt eredményezett. A corpus cavernosum csíkon elvégzett relaxációs vizsgálatok során a CNP legnagyobb, 1 mM-os koncentrációja 40%-os relaxációt hozott létre, ami hasonló mértékű, mint a sildenafil által létrehozott tónuscsökkenés (35%) (8). A sildenafiltól eltérően – amely a cGMP-szint emelkedése által csökkenti a simaizomtónust – a CNP a ciklikus nukleotid rendszertől függetlenül is képes relaxálni (35).

Összefoglalva: eredményeink egyértelműen bizonyítják az EDHF jelenlétét humán pénisz rezisztenciaereken. Vizsgálataink alapján arra következtetünk, hogy a CNP lehet az EDHF, így a CNP fontos szerepet játszik az artériás tónus mérséklésével az erekció kialakulásában. Az eredményeink összefoglalása a 8. ábrán látható (8. ábra).



8. ábra Az értágító hatású acetilkolin (Ach) az endothelium sejtek intracelluláris

Ca²⁺-koncentrációjának emelésével az apaminérzékeny alacsony-konduktanciájú Ca²⁺-aktiválta K⁺-csatorna (SKCa), valamint a charybdotoxin (ChTX)-érzékeny közepeskonduktanciájú Ca²⁺-aktiválta K⁺-csatorna (IKCa) megnyitása révén okozza az endothelium-eredetű hiperpolarizáló faktor (EDHF) felszabadulását. A felszabadult EDHF a simaizomsejteken található bárium (Ba²⁺)-érzékeny „inwardly rectifying” K⁺-csatorna (KIR), illetve az ouabain-érzékeny Na⁺/K⁺-ATP-áz aktiválásával hoz létre hiperpolarizációt és értónus csökkenést. A C-típusú nátriuretikus peptid (CNP) az EDHF-hez hasonlóan a simaizomsejteken található KIR-ioncsatorna és a Na⁺/K⁺-ATP-áz megnyitása útján okoz érrelaxációt

Vizsgálatainkban a BKca gátló Iberiotoxin jelentősen csökkentette az Ach kiváltotta dózis függő érrelaxációt NO szinttáz és ciklooxygenáz gátló vegyületek jelenlétében. A relaxáció csökkenésének nagy fokából gyanítható volt, hogy nem csak az EDHF, hanem a NO és prosztanoidok által okozott érrelaxáció kialakulásában is szerepet játszik. Ezt a NO donor nitroprusszid natrium hatására kiváltott érrelaxáció iberiotoxinnal történő gátlásával igazoltuk. Továbbá kísérleteinkkel igazoltuk, hogy a CNP kiváltotta érrelaxációt is jelentősen csökkenti, így annak kialakulásában szerepet játszik. Ez alapján joggal merül fel a kérdés, ha sikerült találni egy olyan csatornát, amelyről bizonyítottuk, hogy a merevedés kialakulásában szerepet játszó összes folyamatban fontos szerepet játszik, hogyan lehetne ezt kihasználni? 2007-ben Bentzen egy új az eddigieknél hatékonyabb és szelektívebb BKca csatornanyitó vegyületről számolt be az NS11021-ről /1-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-(4-bromo-2-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl)-thiourea/, amely nem befolyásolta a Ca csatornákat tengerimalac szívizomsejtjein (36, 37). Vizsgálataink során az NS11021 alacsony koncentrációban nagyfokú vasodilatációt okozott human corpus cavernosum artériáján, az irodalom alapján várt eredménynek megfelelően (38). Ezt a folyamatot az iberiotoxin az NS11021 alacsony dózistartományában, ahol az NS11021 szelektív BKca nyitó, csaknem teljesen gátolta. Az NS13558, ami az NS11021 biológialilag inaktív formája, szintén a BKca csatornához kötődik és kompetitíve gátolja azt, hatására jelentős relaxáció nem következett be. Ezek alapján az NS11021 hatásos BKca nyitó vegyület, ami alacsony dózisban is kifejezett érrelaxációt okoz, így alkalmas lehet merevedési zavar kezelésére.

VI. TRANSZSZEKUALIS FÉRFBŐL NŐVÉ TÖRTÉNŐ NEMI ÁTALAKÍTÓ MŰTÉTEK

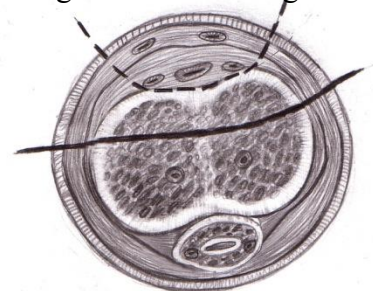
Az erekció kutatásának humán péniszben történő vizsgálatát a Szegedi Egyetem Urológia Klinikáján, 2003. óta végzett férfi-nő nemi átalakító műtétek tették lehetővé. A nem átalakítása összetett, többlépcsős feladat, melynek lényegi része egy új, mind esztétikailag, mind funkcionálisan jól működő nemi szerv megalkotása. 16 év tapasztalata alapján, a fenti célokat figyelembe véve folyamatos változtatásokkal alakult ki a jelenlegi műtét technika.

Az operációt kőmetező helyzetben végezzük. A korábbi fordított u alakú gáti metszést, amely a neovaginánál gyakran küszöbképződést eredményezett, felváltotta a sagittális metszés (9. ábra).

A castratiót követően, a pénisz bőrét a preputium bellemézén vezetett körkörös metszés segítségével teljesen leválasztjuk /degloving/. Amennyiben a beteg nem circumcindált, illetve egyéni méretei lehetővé teszik, a preputium bellemézének jelentős



9. ábra Sagittális metszés a gáton



10. ábra A neurovascularis köteg leválasztása a corpus tunica albugineájával részét megkíméljük, melyből későbbiekben a kisajkakot alkotjuk meg. Következő lépésként az urethrát elválasztjuk a corpus cavernosumoktól. Folytatjuk a pénisz elemeire bontását. A glansból képzett clitoris működéséhez elengedhetetlen a pénisz dorsalis neurovascularis kötegének megőrzése. Ennek érdekében a köteget a corpus cavernosum tunica albugineájával együtt választjuk le a barlangos testekről, így minimalizálva az ér-ideg sérülés lehetőségét (10., 11. ábra).

A corpus cavernosumokat eredésüknél a symphysis leszálló száránál ellátjuk és eltávolítjuk. A clitoris megalkotásánál a korábbihoz képest nagyobb glans darabot használunk, melynek egy részét a bőr alá süllyesztjük /ezt a részt deepithelizáljuk/, illetve a preputium bellemézét is felhasználjuk, részben a tökéletesebb esztétikai

megjelenés, részben a clitorisba tett öltések számának, és ezáltal a trophikus zavar kialakulási esélyének csökkentése céljából.

A felhasználásra kerülő péniszszemek előkészítése után következik a neovagina helyének kipreparálása. A bulbaris húgycsővet elválasztjuk a rectumtól, a centrum tendineumot átvágjuk. Amennyiben a medence nagyon szűk, szükség lehet a bulbaris húgycső spongiosus szövetének, „hátizsákjának” megresecálására. A perinealis prostatectomiának megfelelően elérjük és részben mobilizáljuk a prostatát. Perforáljuk a medencefenék izmát és behasítjuk kellő tágasságú üreget képezve a neovaginának.

A péniszbőrből képzett hüvely paramétereit az egyéni adottságok határozzák meg. A páciens elvárása ettől függetlenül egy jól használható, megfelelő átmérővel rendelkező neovagina. A probléma megoldását a felhasználásra nem kerülő húgycső adta, amelyet az újonnan képzett húgycsőnyílástól dorsalis kétharmadában elválasztunk, de a ventralis egyharmadot a vérellátás megőrzése miatt meghagyva, azt behasítjuk, lemezt képezve belőle befordítjuk és betoldjuk, a neovagina dorsalis falát képezve. Ennek eredményeként a lumen növekszik, míg a hüvelyfal alkotásában részt vevő spongiosus szövet növeli a nemi aktus által kiváltott örömet. A péniszbőr distalis részét tova futó felszívódó öltésekkel zárjuk.

Következő lépésként „sámfát” helyezünk a hüvelybe és kipróbáljuk, hogy megfelelő méretű-e a számára képzett tér, illetve kijelöljük a húgycsőnyílás és a clitoris helyét. Szükség szerint a hasfal bőrét mobilizáljuk, esetenként a köldököt áthelyezzük. A korábban ismertett módon kiszegjük a clitorist és a húgycsővet, majd szövetragasztó segítségével rögzítjük a neovaginát.

A fityma belleméből képezzük a kisajkakat, míg a scrotumból, annak resectióját követően, a



11. ábra Az alkotóelemeire bontott hímtag

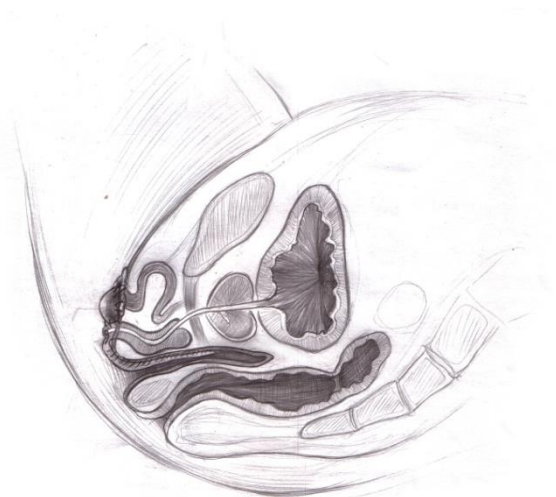


12. ábra A képzett női nemi szerv

nagyajkakát. A clitoris felett végzett haránt, vagy W alakú metszés segítségével közelítjük a nagyajkakát egymáshoz (12, 13 ábra).

Katétert, perinealis draint hagyunk hátra. A sámfát bőröltésekkel rögzítjük. A draint a 2-3., a sámfát a 4., míg a katétert a 7. postoperatív napon távolítjuk el. Rendszeres Hyperolos, Betadinos hüvelyöblítést alkalmazunk. A műtétet LMWH védelemben végezzük. Két napig anaerobokra is ható parenteralis, majd per os antibiotikumot adunk.

A műtét sikerét nagymértékben befolyásolja az utókezelés. Otthonában a műtéti terület Betadine szappanos kezelése szükséges. A sebgyógyulást követően azonnal meg kell kezdeni a rendszeres hüvelytágítást, amelyet a páciens maga végez.



VII. Következtetés

13.ábra A képzett bőrhüvely, neoclitoris, meatus

Értekezésünkben bemutattuk a flow mediálta vazodilatációs vizsgálatot, amiről igazoltuk, hogy alkalmas a szervezet rezisztenciaerei állapotának gyors, olcsó, nem invazív feltérképezésére. Ezáltal alkalmas az erekciós zavar vascularis eredetének igazolására. Szeretnénk felhívni a figyelmet a cardiovascularis betegségek és a merevedési zavar közös rizikó faktoraira, külön hangsúlyozva, hogy a merevedési zavar lehet az első jele az érzékület által okozott kórképeknek. A merevedési zavar három évvel előzheti meg az akut cardiovascularis történéseket, így diagnosztizálása életet menthet.

Humán péniszkiséren igazoltuk, hogy a CNP lehet az EDHF. A CNP fontos szerepet játszik az értónus szabályozása révén a merevedés kialakulásában. Így a CNP vagy analóg vegyületei szerepet játszhatnak az erektilis diszfunkció kezelésében. A NO és az EDHF részt vesznek az endotheliumfüggő relaxáció kialakulásában, továbbá a BKCa csatornák fontos szerepet játszanak, mind a NO, mind az EDHF közvetített érválasz kialakulásában. Vizsgálataink előrevetítik, hogy a BKCa csatorna nyitó vegyületek hatásosak lehetnek az erektilis diszfunkció kezelésében.

A nemi átalakító műtétek Magyarországi bevezetésével és technikájának tökéletesítésével a transzszexualizmus hazai kezelése vált valóra.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Pajor László Professzornak, hogy bevezetett a rekonstruktív urológia rejtelseibe, továbbá Bajory Zoltán Professzornak támogatásáért és ösztönzéséért.

Külön köszönet Dr. Kun Attilának és a pharmacológiai intézet munkatársainak, akik végtelen türelemmel segítettek a kísérletek elvégzésében és a közlemények megírásában.

Köszönet Dr. Jebelovszky Évának és a II. Sz. Belgyógyászati Klinikának az élvezetes közös munkáért.

Hálás vagyok az Urológiai Klinika orvosainak, nővéreinek, mütősnőinek, adminisztrátorainak a mindennapos, áldozatos munkáikért, támogatásukért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet családomnak, feleségemnek, gyermekeimnek, Elődnek, Emesének és Ervinnek támogatásukért, hogy hittek bennem és elfogadták, hogy alig láttak.

A thesishez kötődő publikációs lista:

- I. Király I, Pataricza J, Bajory Z, Simonsen U, Varro A, Papp JG, Pajor L, Kun A
Involvement Of Large-Conductance Ca(2+) -Activated K(+) Channels In Both Nitric Oxide And Endothelium-Derived Hyperpolarization-Type Relaxation In Human Penile Small Arteries
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 113:(1) pp. 19-24. (2013)
- II. Király I, Kun A, Pajor L
A merevedés kialakulásának sejtszintű mechanizmusa, különös tekintettel a magas konduktanciájú Ca²⁺ aktiválta K⁺ csatornák ebben játszott szerepére.
MAGYAR ANDROLÓGIA 15: p. 64. (2010)
- III. Király I., Pajor L.
Műtétechnikai újítások transzszexuális férfi-nő átalakító műtétek kapcsán
Magyar Urológia 22,3: 143-144. (2010)
- IV. Kun A, Király I, Varró A, Simonsen U, Pataricza J, Papp JGY, Pajor L
Endothelium in health and disease involvement of large-conductance Ca²⁺ -activated K⁺ ^[1]channels in acetylcholine-evoked vasodilation of human penile small arteries.
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 107:(Suppl.1) p. 396. (2010)
- V. Jebelovszky É, Király I, Török L, Deák G, Bajory Z, Forster T, Pajor L, Varga A
A kari verőér rugalmasságának mérése merevedési zavarban
MAGYAR UROLÓGIA 20:(1) pp. 13-17. (2008)
- VI. Kun A, Király I, Pataricza J, Márton Z, Krassói I, Varró A, Simonsen U, Papp JGY, Pajor L
C-type natriuretic peptide hyperpolarizes and relaxes human penile resistance arteries
JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE 5:(5) pp. 1114-1125. (2008)

- VII. Király I, Kun A, Pataricza J, Márton Z, Krassói I, Varró A, Papp JGy, Pajor L
A C-típusú natriuretikus peptid hatásának vizsgálata humán pénisz
rezisztenciaéren
MAGYAR UROLÓGIA 18: pp. 107-112. (2006)
- VIII. Kun A, Király I, Márton Z, Krassói I, Pataricza J, Varró A, Simonsen U, Papp
JGy, Pajor L
Investigation of the relaxant effect of C-type natriuretic peptide (CNP) in
human penile small arteries
ACTA PHARMACOLOGICA SINICA 27: p. 194. (2006)
- IX. Kun A, Király I, Márton Z, Krassói I, Pataricza J, Varró A, Simonsen U, Pajor
L, Papp JGy
C-type natriuretic peptide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in
human penile resistance arteries
JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE -: p. 4. (2006)

Cumulative impact factor: 7,687

Irodalomjegyzék

1. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181–184.
2. O’Kane PD, Jackson G. Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease? *Int J Clin Pract* 2001; 55: 219–220.
3. Király I, Kun A, Pataricza J, et al. A C-típusú natriuretikus peptid hatásának vizsgálata humán pénisz rezisztenciaéren. *Magyar Urológia* 206; 2: 107–112.
4. Heidler S, Temml C, Broessner C, et al. Is the Metabolic Syndrome an Independent Risk Factor for Erectile Dysfunction? *J Urol* 2007; 177: 651–654.
5. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, et al. A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilatation with plethysmography technique. *J Urol* 2005; 173: 1268–1273.
6. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006; 18: 55–60.
7. Kovács I, Császár A, Toth J, et al. Correlation Between Flow-Mediated Dilatation and Erectile Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 148–153.
8. Simonsen U, Garcia-Sacristan A, Prieto D. Penile arteries and erection. *J Vasc Res* 2002; 39: 283.
9. Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history. *Pharmacol Res* 2004; 49: 503.
10. Prieto D, Simonsen U, Hernandez M, et al. Contribution of K⁺ channels and ouabain-sensitive mechanisms to the endothelium-dependent relaxations of horse penile small arteries. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1609.
11. Kun A, Martinez AC, Tanko LB, et al. Ca²⁺-activated K⁺ channels in the endothelial cell layer involved in modulation of neurogenic contractions in rat penile arteries. *Eur J Pharmacol* 2003; 474: 103.
12. Wiley KE, Davenport AP. Physiological antagonism of endothelin-1 in human conductance and resistance coronary artery. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 568.
13. Honing ML, Smits P, Morrison PJ, et al. C-type natriuretic peptide-induced vasodilation is dependent on hyperpolarization in human forearm resistance vessels. *Hypertension* 2001; 37: 1179.
14. Chauhan SD, Nilsson H, Ahluwalia A, et al. Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor.

Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 1426.

15. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006;3:28–36.

16. Küthe A, Reinecke M, Uckert S, et al. Expression of guanylyl cyclase B in the human corpus cavernosum penis and the possible involvement of its ligand C-type natriuretic polypeptide in the induction of penile erection. *J Urol* 2003; 169 (5): 1918.

17. Simonsen U, Prieto D, Delgado JA, et al. Nitric oxide is involved in the inhibitory neurotransmission and endothelium-dependent relaxations of human penile resistance arteries. *Clin Sci* 1997; 92: 269.

18. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, et al. Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation of human penile resistance arteries. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 854.

19. Kim SZ, Kim SH, Park JK, et al. Presence and biological activity of C-type natriuretic peptide dependent guanylate cyclase-coupled receptor in the penile corpus cavernosum. *J Urol* 1998; 159 (5): 1741.

20. Anderson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001; 53 (3): 417.

21. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003; 44: 352.

22. Marton Z, Pataricza J, Krassoi I, et al. NEP inhibitors enhance C-type natriuretic peptide-induced relaxation in porcine isolated coronary artery. *Vascul Pharmacol* 2005; 43 (4): 207.

23. Gaspari TA, Barber MN, Woods RL, et al. Type-C natriuretic peptide prevents development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27 (8): 653.

24. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011;63:811–59. ^{[[L]]}_{SEP}

25. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R et al. Physiology of erectile function. *J Sex Med* 2004;1:254–65. ^{[[L]]}_{SEP}

26. Chauhan SD, Nilsson H, Ahluwalia A, Hobbs AJ. Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing

factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1426–31.

27. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K et al. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 2000;106:1521–30.

28. Scotland RS, Chauhan S, Vallance PJ, Ahluwalia A. An endothelium-derived hyperpolarizing factor-like factor moderates myogenic constriction of mesenteric resistance arteries in the absence of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide. *Hypertension* 2001;38:833–9.

29. Campbell WB, Falck JR, Gauthier K. Role of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factor in bovine coronary arteries. *Med Sci Monit* 2001;7:578–84.

30. Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X, O'Rourke ST. Large-conductance, calcium-activated potassium channels: structural and functional implications. *Pharmacol Ther* 2006;110:103–16.

31. Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int J Impot Res* 2008;20:17–29.

32. Werner ME, Zvara P, Meredith AL, Aldrich RW, Nelson MT. Erectile dysfunction in mice lacking the large-conductance calcium-activated potassium (BK) channel. *J Physiol* 2005;567:545–56.

33. Simonsen U, Prieto D, Sanz de Tejada I, Garcia-Sacristan A. Involvement of nitric oxide in the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: role of charybdotoxin-sensitive K(+) channels. *Br J Pharmacol* 1995;116:2582–90.

34. Climent B, Schubert R, Stankevicius E, Garcia-Sacristan A, Simonsen U, Rivera L. Large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels modulate endothelial cell outward currents and nitric oxide release in the intact rat superior mesenteric artery. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;417:1007–13.

35. Robertson BE, Schubert R, Hescheler J, Nelson MT. cGMP-dependent protein kinase activates Ca-activated K channels in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J*

Physiol 1993;265:C299–303.

36. Lee SW, Wang HZ, Zhao W, Ney P, Brink PR, Christ GJ. Prosta- glandin E1 activates the large-conductance KCa channel in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 1999;11:189–99.

37 Bentzen BH, Nardi A, Calloe K, Madsen LS, Olesen SP, Grunnet ^[SEP]M. The small molecule NS11021 is a potent and specific activator of Ca²⁺-activated big-conductance K⁺ channels. *Mol Pharmacol* 2007;72:1033–44. ^[SEP]

38 Bentzen BH, Andersen RW, Olesen SP, Grunnet M, Nardi A. Syn- thesis and characterisation of xml: a new important tool for addressing KCa1.1 channel function ex vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381:271–83.

39. Lee SW, Kang TM. Effects of nitric oxide on the Ca²⁺-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *Urol Res* 2001;29:359–65.

40. Prieto D, Rivera L, Benedito S, Recio P, Villalba N, Hernandez M et al. Ca²⁺-activated K⁺ (KCa) channels are involved in the relaxations elicited by sildenafil in penile resistance arteries. *Eur J Phar- macol* 2006;531:232–7.

49 Hu XQ, Zhang L. Function and regulation of large conductance Ca(2+)-activated K(+) channel in vascular smooth muscle cells. *Drug Discov Today* 2012;17:974–87.

50 Tanaka Y, Koike K, Toro L. MaxiK channel roles in blood vessel relaxations induced by endothelium-derived relaxing factors and their molecular mechanisms. *J Smooth Muscle Res* 2004;40:125–

51 Simonsen U, Prieto D, Delgado JA, Hernandez M, Resel L, Saenz 53.

de Tejada I et al. Nitric oxide is involved in the inhibitory neurotransmission and endothelium-dependent relaxations of human small penile arteries. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:269–75.

52 Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Allona A, Martin- Morales A et al. Diabetes impairs endothelium-dependent relaxation of human penile vascular

tissues mediated by NO and EDHF. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1202–8. [L]
[SEP]

53 Schjorring O, Kun A, Flyvbjerg A, Kirkeby HJ, Jensen JB, Simon- sen U. Flow- evoked vasodilation is blunted in penile arteries from Zucker diabetic fatty rats. *J Sex Med* 2012;9:1789–800. [L]
[SEP]

54 Morton JS, Jackson VM, Daly CJ, McGrath JC. Endothelium dependent relaxation in rabbit genital resistance arteries is predominantly mediated by endothelial-derived hyperpolarizing factor in females and nitric oxide in males. *J Urol* 2007;177:786–91. [L]
[SEP]

55 Christ GJ, Spray DC, Brink PR. Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl* 1993;14:319–28. [L]
[SEP]

56 Spektor M, Rodriguez R, Rosenbaum RS, Wang HZ, Melman A, Christ GJ. Potassium channels and human corporeal smooth mus- cle cell tone: further evidence of the physiological relevance of the Maxi-K channel subtype to the regulation of human corporeal smooth muscle tone in vitro. *J Urol* 2002;167:2628–35. [L]
[SEP]

57 Wang HZ, Lee SW, Christ GJ. Comparative studies of the maxi-K (K(Ca)) channel in freshly isolated myocytes of human and rat corpora. *Int J Impot Res* 2000;12:9–18. [L]
[SEP]

58 Yousif MH, Benter IF. Role of cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in regulation of corporal smooth muscle tone in diabetic and older rats. *Vascul Pharmacol* 2007;47:281–7.

59 Sanchez A, Villalba N, Martinez AC, Garcia-Sacristan A, Hernan- dez M, Prieto D. Mechanisms of the relaxant effect of vardenafil in rat penile arteries. *Eur J Pharmacol* 2008;586:283–7.

60 Hannan JL, Heaton JP, Adams MA. Recovery of erectile function in aging hypertensive and normotensive rats using exercise and caloric restriction. *J Sex Med* 2007;4:886–97.

61 Wingard C, Fulton D, Husain S. Altered penile vascular reactivity and erection in the Zucker obese-diabetic rat. *J Sex Med* 2007;4:348–62.

62 Xie D, Odronic SI, Wu F, Phippen AM, Donatucci CF, Annex BH. A mouse model of hypercholesterolemia-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:898–907.

64 Christ GJ, Day N, Santizo C, Sato Y, Zhao W, Scalfani T et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA restores erectile capacity in STZ-diabetic F-344 rats in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1544–53.

65 Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G. hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial. *Hum Gene Ther* 2006;17:1165–76.