

VZTAH PROLAKTINU A TESTOSTERONU U MUŽŮ SE SEXUÁLNÍ DYSFUNKCÍ

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.

Urocentrum Praha, s. r. o.

Nález hyperprolaktinémie u mužů se sexuální dysfunkcí vede k otázce jeho vlivu na mužskou sexualitu, vztahu k testosteronu a jeho působení v cílových tkáních.

I když je v průběhu života patologická sekrece (obvykle nadprodukce) prolaktinu častým jevem, je především u mužů asymptomatická a obvykle spontánně vymizí. Podle The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (USA) je příčinou hyperprolaktinémie cca 70 patologických stavů, od diagnosticky i léčebně jednoznačných (adenom hypofýzy), po ne zcela jasné (především etiologicky) stavy (kontuze hrudníku, přítomnost jizev).

Přesto je hyperprolaktinémie jev, se kterým se setkáváme v diagnostice mužské sexuální dysfunkce. Prolaktin je významným markerem mužské sexuální apetence a inhibitorem uplatnění testosteronu v cílových tkáních. Především vliv na 5-alfa reduktázu nutí myslet na možný ochranný mechanismus organismu při rozvoji testosteron dependentních chorob (karcinom a benigní hyperplazie prostaty).

Klíčová slova: prolaktin, testosteron, sexuální dysfunkce, erektilní dysfunkce.

THE RELATION BETWEEN PROLACTIN AND TESTOSTERONE IN MEN WITH SEXUAL DYSFUNCTION

Finding of hyperprolactinaemia in men with sexual dysfunction leads to a question about his effect on men's sexuality, its relationship to testosterone and its effect on target tissues.

Despite the pathologic secretion (overproduction usually) of prolactin is quite frequent phenomenon during the lifetime, it is usually asymptomatic in men and resolves spontaneously. There are approximately 70 causes of hyperprolactinaemia according to The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (USA), from the diagnostically and therapeutically clear ones (e.g. hypophyseal adenoma) to those not so clearly defined (especially with regards to aetiology) cases (such as chest contusion or presence of scars).

Despite all that, hyperprolactinaemia is a phenomenon encountered by urologists in the laboratory diagnosis of men's sexual dysfunction. Prolactin is an important marker of male's sexual appetite and significant inhibitor of the testosterone action in its target tissues. Especially its effect on 5-alpha reductase makes us think of possible protection of organism against testosterone-dependent diseases (carcinoma of prostate and benign prostatic hyperplasia in urology).

Key words: prolactin, testosterone, sexual dysfunction, erectile dysfunction.

Úvod

Sexuální dysfunkce u mužů je komplexním jevem. Zahrnuje patologii v oblasti sexuální apetence (libida), erekce, imise a ejakulace. Morfologický podklad je vždy spojen s psychopatologií. S výjimkou duševních chorob není v praxi důležité, která ze složek (psychogenní, morfologická) byla postižena primárně a která je pouhým důsledkem. Významnými hormony, které modulují mužské sexuální chování je prolaktin a testosteron.

Prolaktin (PRL)

Je hormonem adenohypofýzy a jeho tvorba je primárně inhibována dopaminem. Při patologické komunikaci hypotalamu a hypofýzy patří mezi hormony, jejichž sérová koncentrace se zvyšuje (pohlavní hormony reagují opačně). PRL není steroidním hormonem. Jeho stimulace v centrální nervové soustavě souvisí především s produkcí tyroliberinu a vazoaktivního intestinálního peptidu. Sekrece prolaktinu je pulzní, ale intervaly jsou delší než u luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) (5).

Hyperprolaktinémie provází až v 60% adenomy hypofýzy (prolaktinomy), u 10% adenomů patologickou hormonální sekreci neprokážeme. Hlavní funkci prolaktinu je příprava, průběh a ukončení laktace, přičemž začátek laktace závisí na náhlém poklesu placentárních steroidních hormonů (estrogenů a gestagenů) ve III. době porodní. Pouhá hyperprolaktinémie k navození laktace nepostačuje, provází období gravidity jako fyziologický jev (7). Hyperprolaktinémie mužů je dosud nejasná, především pro velké množství etiologických činitelů. Poléková hyperprolaktinémie provází užívání antidepressiv (dnes především vlivem serotoninu), H_2 blokátorů, některých antihypertenziv.

Hyperprolaktinémie může být projevem mikroadenomů hypofýzy, ale adenomy hypofýzy pod 10 mm jsou u mužů cca 3krát vzácnější, než u žen. Zvýšená sekrece prolaktinu provází řadu chorob – sarkoidózu, histiocytózu X, idiopatickou galaktoreu při patologické sekreci dopaminu, úrazu hlavy, zánětech CNS, protěti krčku hypofýzy, primární hypotyreózu, selhání jater a ledvin, ektopickou produkci PRL, málo

diferencovaný bronchogenní karcinom (paraneoplastický projev), renální karcinom, poranění hrudní stěny, ale i hojící se jizvy a herpetické infekce (18).

Galaktorea je jako projev hyperprolaktinémie vzácná v poměru k tomu, kolik mužů v průběhu života projde epizodou hyperprolaktinémie. Nejčastějším klinickým projevem je ztráta sexuální apetence, event. osteoporóza při pokročilých a dlouhou dobu trvajících nálezech (při hodnotách nad 200 ng/ml) (1).

Vedlejším efektem hyperprolaktinémie je útlum sekrece gonadolibelinu (GnRH) a tím ovlivnění tvorby LH a FSH. Není postižena pouze produkce testosteronu, ale vlivem na FSH také specifického globulinu (SHBG – sex hormone binding globulin), který testosteron váže. Tím roste procento vazeb na jiné bílkoviny (např. albumin) a klesá vyrovnávací orgánový i celulární potenciál androgenů. Tento efekt je u různých pacientů (věk, fyzický stav) různý. PRL nesoutěží s androgeny o vazbu na buněčných receptorech, neboť není steroidním hormonem. Receptory PRL jsou na fosfolipidové membráně a nikoliv v buněčném jádru.

Prokazatelně inhibuje 5-alfa-reduktázu a tím brání konverzi testosteronu na účinnější dihydrotestosteron. Funkce enzymu se normalizuje až za 72 hodin od normalizace hladiny prolaktinu v séru (16).

Uložení genu pro PRL v blízkosti HLA-DR 4 vede k hypotéze, že je to důvod častější hyperprolaktinémie u žen s revmatoidní artritidou.

Hyperprolaktinémie má u mužů klinický význam dle věku, kdy se může uplatnit. U hochů do puberty má dominantní vliv na gonády (hypogonadismus). S rozvojem fertilizační funkce nacházíme patologický spermioqram – nízký objem ejakulátu, nízkou mobilitu spermií, jejich nízký počet i morfologické abnormality. Infertilita je hlavním důvodem vyšetření u mužů do 30 let věku. Není prokázána souvislost mezi hladinou prolaktinu a erektilní dysfunkcí, ale ve velkých sestavách je zřejmé, že muži nad 50 let mají vyšší záchyt hyperprolaktinémie, než mladší muži (9% vs. 4%). Prolaktin je považován za marker sexuální apetenice (hyperprolaktinémie = nízká sexuální apetenice) (9).

Terapií hyperprolaktinémie je podání agonistů – D_2 dopaminových receptorů.

Testosteron (Ts)

Je v 95–97% tvořen Leydigovými buňkami varlat. Zbytek je tvořen syntézou steroidů v zona reticularis nadledvin. Tkáň varlete syntetizuje i ostatní androgenní steroidy – pregnenolon, progesteron, 17-alfa-hydroxypregnenolon, 17-alfa-hydroxyprogesteron, dehydroepiandrosteron, androstendion a dihydrotestosteron (také ženské pohlavní hormony estron a estradiol).

Sedmaděvadesát procent testosteronu je vázáno na bílkoviny, pouze 60% pak na specifický protein, který je tvořen Sertoliho buňkami (SHBg). Tři procenta tedy tvoří volný testosteron, který se může uplatnit vazbou na androgenní receptor. Testosteron je v cílové tkáni prostaty konvertován na účinnější dihydrotestosteron (DHTs) pomocí enzymu 5-alfa-reduktázy. Vazba DHTs s androgenním receptorem je pak asi 10krát silnější. Je ale též ovlivněna řadou jiných metabolických pochodů – hladinou cholesterolu v tkáních, prolaktiněmi a přítomnosti tzv. „like peptidů“, nejčastěji patřící do skupiny tyreoidních, nebo inzulinárních (7).

Androgenní receptor patří mezi jaderné receptory s typickou lokalizací na deoxyribonukleové kyselině (DNA) a jeho vazba je zprostředkována poslem.

Sekrece testosteronu je pod kontrolou hypotalamo-hypofýzární jednotky a to stimulací gonadoliberinu (GnRH). GnRH má typické pulzní vylučování cca každých 90–120 minut do hypotalamo-hypofýzárního portálního ře-

čiště. Dominantně ovlivňuje tvorbu LH, v menší míře FSH (7, 18).

FSH je pak tlumeno inhibinem A a inhibinem B, které jsou produkty Sertoliho buněk. Významným faktorem sekrece (a tím i uplatnění) androgenů jsou situace, které vzbuzují v muži soutěživost. Míra soutěživosti je identická s mírou stimulace syntézy testosteronu. Muži pracující na místech, která je nutí být „up to date“, udržet si svou pozici, případně o ni bojovat (sportovci, manažeři), mívají až do pozdního věku vyšší hladiny Ts (4).

Testosteron je však řízen i parakrině.

Klíčové enzymy spermiogeneze jsou inhibovány glukokortikoidy, tumour necrosis factor α (TNF- α) a interleukin-1 (IL-1). Zdrojem cytokinů jsou makrofágy, které se hojně vyskytují v intersticiu varlete a mají úzký morfologický vztah k Leydigovým buňkám. Interleukin-1 navíc působí přesmyknutí steroidogeneze z testosteronu na progesteron. Uvedené procesy probíhají za zprostředkování cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) (11).

Řízení je ovlivněno negativní zpětnou vazbou a účinnějším inhibítorem než testosteron je estradiol. Zdrojem 17- β estradiolu je u muže aromatizace testosteronu v periferní tukové tkáni a sekrece v Sertoliho buňkách.

Testosteron je zásadní pro formování a správný anatomický vývoj androgen dependentních morfologických struktur (zevní genitál, sekundární pohlavní znaky, spermiogeneze), ale také pro vývoj chování specifického k XY chromozomu.

Nejčastějším klinickým obrazem nadměrné sekrece Ts je předčasný vývoj sekundárních pohlavních znaků (pubertas praecox) a zvýraznění klitorisu u dívek (hypertrofia clitoridis).

U nedostatečné produkce Ts nacházíme anomálie zevního genitálu, poruchy genetického pohlaví (vlivem na sex determinující region krátkého raménka Y chromozomu), hypoplazii až aplazii varlat, patologickou spermiogenezi, poruchu sexuální apetenice, eunuchoidní vzrůst, osteoporózu, anémii. Ovlivnění erektilní funkce testosteronem je významnější než prolaktinem, vlastní vliv testosteronu na hladkou svalovinu cév však není zcela objasněn (12).

Pokles syntézy testosteronu s věkem je považován za fyziologický. V posledních letech je zaznamenána snaha o definování tzv. „mužské menopauzy“ – andropauzy. Vychází se z předpokladu, že každý muž ve vyšším věku se dostává do relativního (vzácně absolutního) nedostatku androgenů (PADAM – parciální deficit androgenů), který má negativní vliv na řadu jeho funkcí. Klesá jeho svalová výkonnost, pozornost, schopnost koncentrace, méně často nacházíme patolo-

gické uvolnění vápníku ze skeletu. Za jasný symptom se považuje rozvoj sexuální, především erektilní, dysfunkce. Problémem je definice časování, kdy k poklesu dochází, jestliže neznáme hladiny testosteronu u konkrétního muže v průběhu jeho života a fyziologické rozmezí je široké. Diagnostika a následně substituční léčba PADAM syndromu vyžaduje značnou klinickou zkušenost. Parenterální aplikace testosteronu má svá rizika – indukce karcinomu prostaty a karcinomu jater. Přesto platí, že péče o muže v andropauze má být komplexní a značně individuální. Substituční terapii testosteronem u mužů se syndromem PADAM předchází řada motivačních a rehabilitačních postupů (8).

Terapie nadprodukce testosteronu je chirurgická (stereotaktický výkon na hypofýze, adrenalectomie, orchiektomie) u nedostatečné produkce substituční léčba a korekční plastiky genitálu.

Diskuze

Postavení muže ve společnosti, především tzv. mužská role, je spojena se soutěživostí, výkonností, schopností zabezpečit a ochránit rodinu, ale také s funkční sexualitou.

Snaha o hledání anatomických a biochemických korelátů u mužů s erektilní dysfunkcí je snaha o „objektivizaci“ a tím o cílenou a účinnou léčbu. Tento přístup je však sporný, neboť lidská sexualita se všemi kvalitami, které k ní patří, má své jasně definované složky – příkladem je tvorba testosteronu ve varlatech a nadledvinách a jeho konverze ve tkáních na dihydrotestosteron vlivem 5-alfa-reduktázy, ale také řadu kompenzačních mechanismů, které mají v sexualitě jako funkci organizmu roli „pufrů“. Proto orchiektomie nevede k erektilní dysfunkci, ale ke zmírnění agrese (kastrace sexuálních agresorů) a tedy spíše projevům, pro které není zřetelný morfologický substrát (20).

Samotný výskyt mužské sexuální dysfunkce nepřekvapuje, jakkoliv jsou data vždy závislá na ochotě a pravdivé výpovědi respondentů. Řada dysfunkčních stavů je ve skutečnosti fyziologických (předčasná ejakulace mladých mužů), nebo patří k procesům stárnutí (vliv aterosklerotických změn na kavernózní tělesa penisu). Jiné jsou známkou onemocnění a stojí v popředí zájmu urologů, gynekologů a sexuologů. Do této skupiny patří i mladí muži mezi 20.–45. rokem života s poruchou erekce jako dominující symptomatologií. Pečlivým vyšetřením obvykle prokážeme patologii jak ve vztazích (schopnosti vztahu navazovat, přirozený vývoj pohlavního života), tak v oblasti somatické endokrinní, cévní, urologické (15, 19).

Mezi standardní vyšetření sexuálně dysfunkčního muže patří podrobná anamnéza (se

zaměřením na vývoj sexuálního citění a chování v době před pubertou, v jejím průběhu i po ní). Vyloučíme tak muže, kde je dysfunkce založená na méně obvyklých způsobech pohlavního styku, či kde jde o psychiatrickou chorobu. Standardním vyšetřením je fyzikální vyšetření a vyšetření hodnot krevního obrazu, biochemických hladin a hormonálních produktů. Rozložení sekundárních pohlavních znaků a jejich charakteristika, vyšetření prsů (gynekomastie), penisu (fimóza, frenulum breve, balanopostitis) a varlat je rovněž standardem (samozřejmě součástí je testikulární volumetrie, kterou zavedl již profesor Hynie). Významná je informace o varikokéle a to i subklinické (je nutno provést řádně vyšetření dopplerovskou sonografií a nemocného vyšetřit vstoje i vleže i s časovým odstupem).

Rozsah hormonálního vyšetření je otázkou odborných diskuzí.

Ve většině případů ekonomická náročnost neodpovídá významnosti informací, ať již proto, že jeho výsledky jsou ve fyziologických mezích sledovaných hormonů, nebo nejsme schopni z mnoha vyšetření provést validní závěr.

V našem souboru byly hladiny PRL v 18 případech (33,96 %) nad horní hranici fyziologické normy, jen 5 vyšetření (9,43 %) by bylo možno hodnotit jako významnou hyperprolaktinémii, tzn. zvýšení hladiny PRL dvakrát a více.

Pod dolní hranici fyziologické normy sérové hladiny testosteronu bylo 12 vyšetření (22,6 %). Třicetkrát nedosáhla hladina testosteronu poloviny fyziologického rozmezí (56,6 %).

Při srovnání hladin prolaktinu a testosteronu prokazujeme skutečnost, že hyperprolaktinémie je významněji provázána hypoandrogenním stavem u mužů s „významnou hyperprolaktinémií“, avšak pouze v jednom případě významné hyperprolaktinémie poklesla hodnota testosteronu pod dolní hranici fyziologické normy (1,89 %). U 8 vyšetření jsme prokázali významný pokles testosteronu při fyziologické hladině prolaktinu, nebo jeho snížení (15,09 %). Hyperprolaktinémie nad fyziologickou hranici a pokles testosteronu pod fyziologické rozmezí spolu koreloval pouze ve 2 případech (3,77 %).

I když jsme o testosteronu vše podstatné napsali v úvodu je nutné si připomenout, že jeho působení je komplexní na mnoha úrovních, že se těžce hledá korelace mezi jeho hladinou a klinickými projevy. Vlastní aplikace Ts do kavernózních těles nevede k dilataci arteriol a erekci a tedy tuto funkci Ts pravděpodobně není schopen přímo ovlivnit. Je známo, že jeho nedostatek v době vývoje tj. u kastrátů před obdobím puberty, nebo u mužů s familiárním deficitem 5-alfa-reduktázy vede k rozvoji eunuchoidního typu, hypogonadizmu, redistribuci svalové a tukové tkáně, ale nesnižuje přežití těchto mužů, ani kvalitu jejich života (17). Zásadním způsobem však modeluje jejich chování. Muži kastrování později mají projevy méně zřetelné, za zásadní se považuje ovlivnění agresivity a dominantního chování. I v tomto případě však nalézáme výjimky, kdy sexuální agresori i po kastraci recidivují, avšak významně méně často, než agresori bez kastrace (cca 2–5 %) (10). V klinické praxi, užijeme-li substituční léčbu Ts, si musíme uvědomit, že každý z pacientů tvoří a následně metabolizuje testosteron různou intenzitou. Proto lze nalézt odchylky v podané dávce per os (event. intramuskulární) a skutečné sérové hladině (13). Pravidelný odběr ve 3 týdenních intervalech alespoň 3krát za sebou pomůže správně nastavit aplikační interval.

Udržování standardizované a vyrovnané hladiny ve tkáni varlat je základní úkol Sertoliho buněk. Testosteron je mimořádně důležitým hormonem pro svalový metabolismus a pro fertilitu. Většina mužů přichází ve věku do 45 let s problémy fertility a nikoliv s vlastní sexuální (erektilní) dysfunkcí. Pokles testosteronu

nacházíme v populaci mužů do 50 let ve 4 %, nad 50 let procento roste na 9 % (2). Literárně pak 40 % mužů se sexuální dysfunkcí má testosteron v séru ve fyziologickém rozmezí blízkém středové hodnotě (3).

Pro iniciaci a rozvoj sexuální dysfunkce, ale také pro modelaci terapeutické odpovědi, je zásadním hormonem prolaktin. Důvod není zřejmý. Hyperprolaktinémie je však první hormonální patologií a vliv PRL právě na působení testosteronu je velice komplexní.

Prolaktin ovlivňuje zpětnou vazbou sekreci GnRH, podmínkou je však významná hyperprolaktinémie nad 35 ng/ml. Významné hyperprolaktinémie však nacházíme v souborech mužů s erektilní dysfunkcí v malém procentu (2, 3, 9, 16). Při nižší hladině je ovlivnění značně variabilní. Variabilita je dána tím, že prolaktin a androgeny nejsou řízeny stejně a suprese GnRH je vlastně vedlejší efekt ovlivnění primárního regulačního okruhu a tím uplatnění centrální inhibice. Zásahem do GnRH dochází i k insuficienci funkce Sertoliho buněk a deficitu v tvorbě SHBG při poklesu FSH. Hyperprolaktinémie také ovlivňuje negativně konverzi testosteronu na dihydrotestosteron tím, že inaktivuje 5-alfa-reduktázu. Reparace její funkce nastává 48–72 hodin po normalizaci sérové koncentrace prolaktinu (16). Testosteron se sice váže na androgenní receptor, ale vazba je méně pevná a více náchylná k vlivům „like peptidů“ a steroidů. Za nejvýznamnější vliv prolaktinu u muže je považována patologická spermiogeneze – nízký počet a vitalita spermií, nízký objem ejakulátu a nálezy deformací. Chceme-li hyperprolaktinémii hodnotit komplexně, nelze se obejít bez vyšetření spermiogramu.

V rámci obrazu sexuální dysfunkce je u mužů s nadprodukcí prolaktinu zásadní složkou porucha libida. Z tohoto důvodu však většina mužů s hyperprolaktinémií urologa nevyhledá a jde o vedlejší anamnestický údaj při vyšetřování pro jiné onemocnění. Muž s partnerkou považuje pokles apetence za fyziologický a nepovažuje jej za projev onemocnění, nebo dysfunkce. Nebylo prokázáno, že by muži s hyperprolaktinémií trpěli poruchou nočních erekcí, nebo že by jejich kavernózní tkáň ztratila reaktivitu k prostaglandinům (PGE1) (3).

Hyperprolaktinémie je rovněž možným projevem hyperfunkčního mikroadenomu hypofýzy. I když jejich záchyt je významnější u žen (trpí častěji galaktoreou, než muži) je nutno na tuto etiologii pomýšlet. Následná terapie agonisty D₂-dopaminergního receptoru vede ke zmenšení objemu prolaktinomů a mikroadenomy mohou vymizet. Mezi všemi adenomy hypofýzy prolaktinomy zaujímají 60 % (7).

Earle a Stuckey (Austrálie) provedli komplexní hormonální vyšetření u 1455 mužů s erektilní dysfunkcí a prokázali abnormální nálezy testosteronu u 5,7 %, prolaktinu 0,5 %, tyreoidálních hormonů u 0,13 %, jaterních funkcí 12,8 %, hyperglykémii 9,3 %, cholesterol u 15 % (v souboru již bylo pro hypercholesterolemii léčeno 531 probandů) a feritin 1,6 %. Hyperprolaktinémie nekorelovala s poklesem testosteronu (6).

Tento názor odpovídá i závěrům klinického panelu amerických urologů (American Urology Association), který byl publikován již v roce 1996 a který zahrnoval literární rešerše z let 1979–1994 (14).

Závěr

Nadměrná sekrece prolaktinu je významným faktorem poklesu sexuální apetence muže, hypogonadizmu s poruchou spermiogeneze a snížení efektivity testosteronu. Nevede však k erektilní dysfunkci, pro což svědčí zachovaná noční erekce i reaktivita svaloviny kavernózních těles. Zda je morfologickým podkladem erektilní dysfunkce pokles sekrece testosteronu je rovněž nejisté. Testosteron sám se nepodílí na erekční schopnosti muže, významně však modeluje chování, které je důležité pro průběh pohlavního styku. Vzájemná korelace – hyper-

prolaktinémie + hypogonadizmus = erektilní dysfunkce není prokázána (2,2–7,8 %) (2, 3, 4, 6, 9, 19).

Je-li hyperprolaktinémie spojena se supresí LH a FSH, je indikována léčba agonisty dopaminergních receptorů, neboť normalizuje poměry na ose hypothalamus–hypofýza–varle/nadledvina. Je-li hladina testosteronu normální, je vhodné s léčbou (po vyloučení prolaktinomu hypofýzy) vyčkat. Substituce testosteronem při hyperprolaktinémii vede ke klinickému zlepšení například u erektilní dysfunkce a důvodem je zřejmě zvýšená nabídka testosteronu androgenním receptorům. Substituce však prohlubuje supresi GnRH.

U infertilních mužů je substituce testosteronem možná pouze tam, kde jde o deficit bez hyperprolaktinémie (hladina LH pomůže určit úroveň léze). V opačném případě se patologie spermiogeneze prohlubuje opět vlivem na GnRH a tím vlivem na Sertoliho buňky i buňky Leydigovy. Při hyperprolaktinémii je lékem první volby agonista dopaminergního receptoru.

Významná hyperprolaktinémie by měla být vyšetřena spolu s hormony štítné žlázy, neboť mají stejnou stimulaci – tyreoliberin. V souboru Earla a Stuckeye byl rozdíl mezi patologickými nálezy prolaktinu a tyreoidálních hormonů statisticky nevýznamný (0,5 vs. 0,13 %) (6).

Literatura

1. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res*, 2003; 15 (5): 373–377.
2. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol.*, 1997; 158 (5): 1764–1767.
3. Carani C, Granata AR, Fustini MF, Marrama P. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function. *Int J Androl.*, 1996; 19(1): 48–54.
4. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Giommi R, Mansani R, Fei L, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 12 Suppl., 2004.
5. De Rosa M, Zarilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, Lombardi G, Colao A. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, 2003; 20 (1–2): 75–82.
6. Earle CM, Stuckey BG. Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy? *Urology*, 2003; 62 (4): 727–731.
7. Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF, et al. *Pathophysiologie*, Springer – Verlag Berlin, Heidelberg, 2000.
8. Hafez B, Hafez ES. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. *Arch Androl.*, 2004; 50 (2): 45–68.
9. Johri AM, Heaton JP, Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia. *Int J Impot Res.*, 2001; 13 (3): 176–182.
10. Kulišťák P. *Neuropsychologie*. Portál, Praha, 2003.
11. Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen R. Clinical manual of sexual medicine. Sexual dysfunction in men. 2nd International Consultation on Erectile and Sexual Dysfunction, Health Publications, Paris, 2004.
12. Lukacs B. Assessment of male sexual dysfunction. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2001; 4 (S1): 7–11.
13. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie*. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1999.
14. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, Sharlip ID, Bennett AH. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. *J Urol.*, 1996; 156 (6): 2007–2011.
15. Moreira ED Jr., Lbo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology*, 2003; 61 (2): 431–436.
16. Noci I, Tantini C, Nardi E, Saltarelli O, Chelo E, Scarselli G, Bigazzi M, Messori A. Hyperprolactinemia and 5- α -ph-reductase activity. *Acta Eur Fertil*, 1986; 17 (2): 129–131.
17. Pavlovský P, a kol. *Soudní psychiatrie a psychologie*. Grada Publishing, Praha, 2001.
18. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Merck and Co., Whitehouse Station, New Jersey, 1996.
19. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ. (Alf-One Study Group): Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.*, 2003; 169 (6): 2257–2261.
20. Weiss P. *Sexuální deviace – klasifikace, diagnostika a léčba*. Portál, Praha, 2002.