

Carlo Foresta

Andrea Lenzi

Eiaculazione precoce

Fisiopatologia clinica e trattamento

COEDITORI

Alberto Ferlin
Andrea Garolla
Francesco Lombardo

PREFAZIONE DI

Emmanuele A. Jannini
Mario Maggi

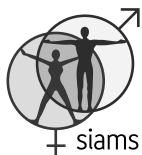


Prima edizione: febbraio 2010

© Copyright 2010 by CLEUP SC
“Coop. Libreria Editrice Università di Padova”
Via G. Belzoni, 118/3 – Padova (Tel. 049 8753496)
www.cleup.it

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione e adattamento,
totale o parziale, con qualsiasi mezzo (comprese
le copie fotostatiche e i microfilm) sono riservati.

Immagine di copertina: Marc Chagall, *La Promenade*, 1917-18, olio su tela, San Pietroburgo, Museo di Stato Russo.



siams
Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sessualità

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: A. LENZI
Presidente Eletto: C. FORESTA
Past President: M. MOTTA
Segretario: D. FERONE
Tesoriere: F. FRANCAVILLA

Consiglieri:

E. BALDI
C. CARANI
A. FABBRI
A. GAROLLA
F. LOMBARDO
C. MANIERI
A.A. SINISI

COMMISSIONE SCIENTIFICA

E.A. JANNINI (coordinatore)
A.E. CALOGERO
D. CANALE
K. ESPOSITO
A. FERLIN
S. FRANCAVILLA
L. GANDINI
C. KRAUSZ
P. LIMONTA
M. MAGGIOLINI
C. MERIGGIOLA
C. MORETTI
R. NAPPI
D. PASQUALI
M. SIMONI
E. VICINI
L. VIGNOZZI



INDICE

Prefazione	
E.A. JANNINI, M. MAGGI.....	7
Inquadramento nosografico dei disturbi dell'ejaculazione	
V. GENTILE.....	9
Basi neurofisiologiche dell'ejaculazione	
A.M. ISIDORI, C. POZZA, D. GIANFRILLI, A. LENZI	15
Correlati psicobiologici e ormonali dell'ejaculazione ritardata	
F. LOTTI, G. CORONA, G. DE VITA, G. RASTRELLI, C. DALL'ASTA, M. MAGGI	23
Clinica dell'ejaculazione precoce	
C. BETTOCCHI	35
Aspetti genetici dell'ejaculazione precoce	
C. FORESTA, D. ZUCCARELLO, M. GHEZZI, R. SELICE, A. GAROLLA, A. FERLIN.....	39
Le nuove terapie della ejaculazione precoce	
B. GIAMMUSO, C. CAMPAGNA, S. LA VIGNERA.....	49
La fertilità nei disturbi dell'ejaculazione	
A.A. SINISI, D. ESPOSITO, V. PALOMBO, P. PUNZO, G. BELLASTELLA	55



PREFAZIONE

L'ejaculazione precoce, dal punto di vista scientifico, è una storia quasi completamente italiana. E non è un'eccezione, visto che le scuole andrologiche italiane da sempre sono leader nella giovane medicina sessuale. Alla Scuola milanese si deve infatti l'ipotesi patogenetica dell'ipersensibilità; a quella Aquilana l'evidenza del ruolo del fattore infiammatorio/infettivo prostatico; a una collaborazione multicentrica tra Modena, Roma, Firenze e l'Aquila la scoperta del diretto ruolo etiologico dell'iper- e dell'ipotiroidismo nell'ejaculazione precoce e nell'ejaculazione ritardata, rispettivamente; ed è stata infine la Scuola fiorentina a scoprire la relazione esistente tra le disfunzioni eiaculatorie e ormoni quali prolattina e testosterone. Chiunque nel mondo scriva di ejaculazione precoce, soprattutto nella sua forma acquisita, non può dunque prescindere dal lavoro italiano. È questo un motivo di particolare fierezza, considerando che l'ejaculazione precoce è il più frequente sintomo sessuale che colpisce il maschio. Ma questo sintomo, pur così invasivo nella vita sessuale in particolare, e della qualità della vita in generale, è una rara causa di consultazione con l'andrologo e col sessuologo. Ciò dipende da fattori culturali palesi e dall'assenza, fino a pochi mesi fa, di trattamenti farmacologici ufficialmente autorizzati per l'impiego nell'ejaculazione precoce. La disponibilità nell'armamentario terapeutico dell'andrologo del primo farmaco dedicato all'ejaculazione precoce cambierà senz'altro questo panorama, a tutto vantaggio dei nostri pazienti. L'iniziativa del Chiar.mo Professore Andrea Lenzi, Presidente della SIAMS e del Chiar.mo Professore Carlo Foresta, Presidente Eletto della medesima Società, di editare una monografia dedicata all'ejaculazione precoce è quindi particolarmente tempestiva e appropriata. Il lettore troverà in questo utile volume *I disturbi dell'ejaculazione: dalla fisiopatologia al trattamento* un inquadramento nosografico dei disturbi dell'ejaculazione (V. Gentile), le basi neurofisiologiche dell'ejaculazione (A.M. Isidori), il difficile tema dell'ejaculazione retrograda, ritardata e dell'anorgasmia (M. Maggi), la clinica dell'ejaculazione precoce (C. Bettocchi), gli aspetti genetici dell'ejaculazione precoce (C. Foresta), i nuovi orientamenti terapeutici dell'ejaculazione precoce (B. Giammusso) e la fertilità nei disturbi dell'ejaculazione (A.A. Sinisi).

E.A. Jannini
Università dell'Aquila,
Coordinatore Commissione Scientifica SIAMS

M. Maggi
Università di Firenze,
Coordinatore Sedi Regionali SIAMS



Inquadramento nosografico dei disturbi dell'eiaculazione

V. GENTILE

Dipartimento di Urologia "U. Bracci", Università di Roma La Sapienza

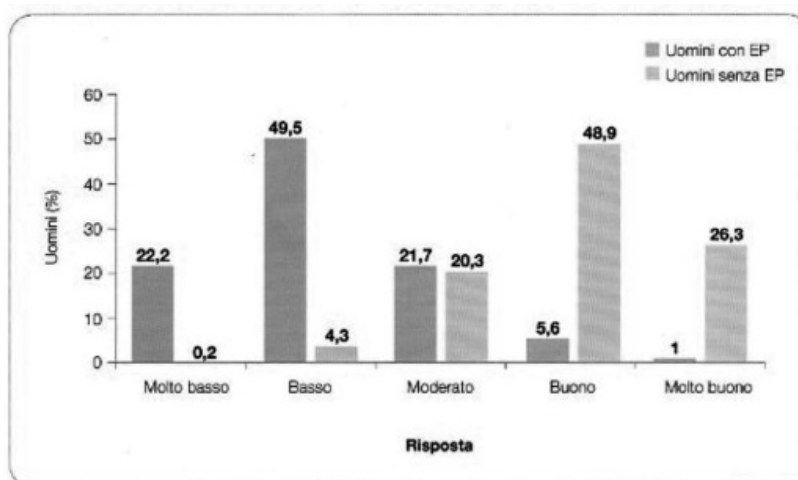
EIACULAZIONE PRECOCE

La più comune disfunzione sessuale maschile, è una condizione medica (1) che altera il meccanismo eiaculatorio per cui l'eiaculazione avviene con una minima stimolazione sessuale prima, durante o dopo la penetrazione o in assenza di un'erezione soddisfacente, tale da lasciare insoddisfatti l'uomo e la partner.

La definizione più completa è infatti quella del Dsm IV secondo cui l'eiaculazione è precoce quando si verifica prima che la persona lo desideri, a causa di una persistente assenza del controllo volontario dell'eiaculazione e dell'orgasmo durante l'attività sessuale.

Il termine di precocità, pertanto, non si riferisce solo al concetto di durata quanto, piuttosto, a quello di mancato controllo sul riflesso dell'eiaculazione, che avviene prima che la coppia lo desideri, con conseguenze negative a livello personale come frustrazione.

Minor controllo sull'eiaculazione rispetto agli uomini senza EP



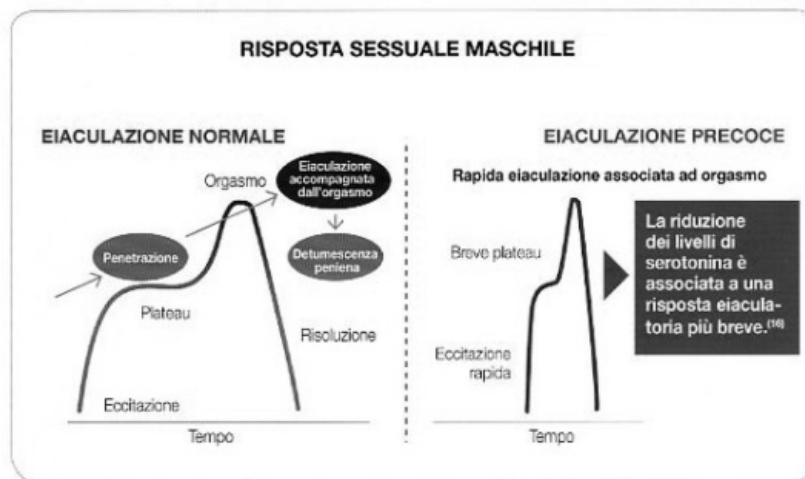
A differenza della disfunzione erettile, l'EP può manifestarsi a qualunque età e può essere associata a disturbo erettile. Si stima che l'EP in Italia abbia un'incidenza sulla popolazione maschile del 20%, vale a dire oltre 4 milioni di uomini, e non c'è differenza di incidenza nelle varie fasce di età (3). L'incidenza è assimilabile a quella degli altri paesi europei e degli Stati Uniti.

L'eiaculazione è regolata da vie nervose sotto il controllo e la mediazione del sistema nervoso centrale. Le strutture cerebrali deputate a questo controllo sono il talamo, i nuclei dell'ipotalamo come l'area preottica mediale (MPOA) e il nucleo talamico paraventricolare (PVN), i nuclei del mesencefalo come la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e i nuclei del ponte come il nucleo paragigantocellulare (nPGi).

Il controllo del SNC sull'eiaculazione è mediato dai centri spinali (cellule lombari spino-talamiche-LSt) che integrano i segnali periferici provenienti dall'area genitale con i segnali, eccitatori o inibitori, provenienti dai centri sovraspinali. In seguito a stimoli genitali, dal pene si attiva un fascio di fibre sensitive diretto verso la parte sacrale del midollo spinale. Nel tratto toracolombare si realizza una sinapsi con i nervi ipogastrici che, agendo direttamente sui dotti deferenti, sulla prostata e sulle vescichette seminali, controllano la fase dell'emissione. Nel tratto sacrale le afferenze sensitive si integrano con i segnali centrali e stimolano l'attività del nervo pudendo che controlla i muscoli coinvolti nella fase dell'espulsione.

Una risposta sessuale nella norma è un processo di tipo sequenziale:

1. desiderio sessuale
2. eccitamento (con erezione)
3. plateau
4. orgasmo
5. risoluzione

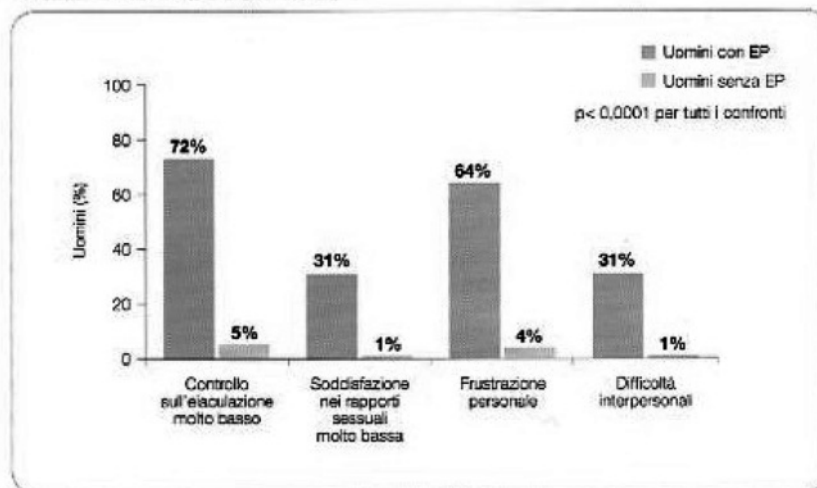


Negli uomini con EP, l'intera sequenza eiaculatoria è ridotta, avviene più rapidamente e con minor controllo rispetto ai soggetti normali. La fase di eccitazione è molto rapida con una erezione generalmente normale, un plateau di breve durata, una rapida emissione, eiaculazione e orgasmo.

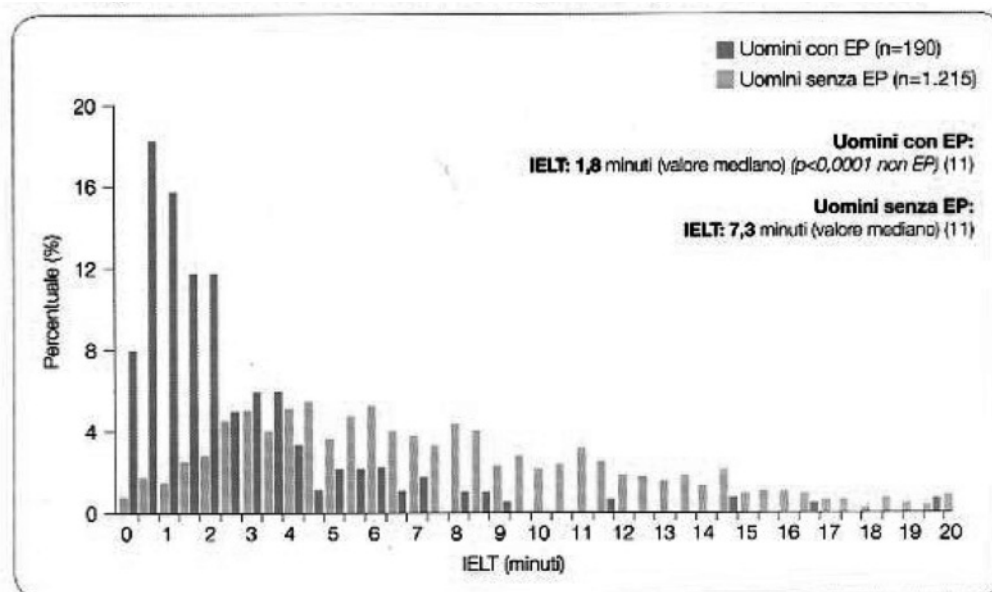
Dalla definizione di Eiaculazione Precoce emergono tre parametri fondamentali:

1. breve durata della latenza eiaculatoria intravaginale (IELT): prima o subito dopo la penetrazione;
2. mancanza di controllo sul riflesso eiaculatorio;
3. disagio generato dal disturbo, sia a livello personale che di coppia.

Parametri identificativi di EP



IELT significativamente inferiore rispetto agli uomini senza EP



Dal punto di vista clinico si distinguono due tipologie di Eiaculazione Precoce:

1. primaria o lifelong se è presente fin dall'inizio dell'attività sessuale e si verifica con tutte o quasi tutte le partner sin dalla prima esperienza sessuale: è, pertanto, una condizione cronica che è dovuta a fattori neurobiologici o genetici. Circa 1 uomo su 2 con EP riferisce eiaculazione precoce sin dalla prima esperienza sessuale (3).
2. acquisita o secondaria se si sviluppa solo dopo un periodo di funzionalità normale; può essere situazionale: riconosce una causa psicologica o medica (secondaria a D.E., ipertiroidismo, prostatiti, vescicoliti, ecc.).

È molto importante distinguere tra queste forme dal momento che una Eiaculazione Precoce lifelong spesso si può ricondurre ad una causa genetica o biologica, a differenza delle forme secondarie che possono essere situazionali e rientrare nella sfera psico-sessuologica o medica (patologie tiroidee, prostatiti, vesciculiti, ecc.).

1 - Cause neurobiologiche (organiche)

Il riflesso eiaculatorio è sotto il controllo e la mediazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Tra le principali cause neurobiologiche:

- ipersensibilità peniena;
- ipereccitabilità del riflesso eiaculatorio;
- endocrinopatie: disturbi tiroidei, ecc.;
- cause urologiche: frenulo corto, vescicolo-prostatiti.

2 - Cause psicologiche e psicosociali

Le principali cause psicologiche sono:

- ansia;
- prime esperienze sessuali;
- rapporti sessuali rari;
- scarse tecniche di controllo eiaculatorio;
- cause appartenenti alla sfera psicodinamica: narcisismo, inconscio odio verso le donne, ecc.

A quelle psicologiche possono aggiungersi cause di natura psicosociale, quali: colpa; paura; ansia; timore.

Uno studio recente ha dimostrato, per la prima volta, l'ipotesi di un'influenza genetica sul tempo di eiaculazione negli uomini con EP lifelong (5).

Si basa su queste ipotesi che l'eiaculazione precoce è associata ad una ridotta concentrazione dei livelli di serotonina (6-7). La trasmissione serotoninergica viene regolata a livello sinaptico, da un sistema di trasporto della serotonina. Quando la serotonina viene rilasciata, il sistema di trasporto viene attivato e la serotonina presente nello spazio intersinaptico viene rimossa e riportata all'interno della sinapsi dove viene inattivata. Il sistema serotoninergico svolge una funzione inibitoria sull'eiaculazione.

Numerosi sottotipi recettoriali serotoninergici sono coinvolti nell'eiaculazione: gli autorecettori 5-HT_{1A} presenti sul corpo cellulare e nella terminazione presinaptica ad azione inibitoria sul rilascio di serotonina (5-HT) e i recettori 5-HT_{2C} presenti nella terminazione postsinaptica. L'ipotesi eziologica più accreditata dell'EP individua un'iposensibilità del recettore serotoninergico 5-HT_{2C} e un'ipersensibilità del recettore 5-HT_{1A} e sostiene che la soglia eiaculatoria del soggetto con EP che presenta bassi livelli di serotonina e iposensibilità del recettore 5-HT_{2C} sia geneticamente fissata ad un livello più basso.

In base al momento di presentazione del disturbo rispetto alla penetrazione distinguiamo:

- EP ante portam, prima della penetrazione
- EP intra moenia, durante la penetrazione
- EP incontrollabile anche nella pratica autoerotica

In base alla frequenza o all'occasione di insorgenza:

EP assoluta: si verifica sempre ed è partner-indipendente

EP situazionale: si manifesta solo con una determinata partner

In base alla presenza di altre condizioni mediche generali:

EP da forme iatrogene (causate da farmaci o droghe)

EP secondaria a patologie urologiche (prostatiti)

EP secondaria a patologie neurologiche (sclerosi multipla, neuropatie, tumori midollari)

EP secondaria ad endocrinopatie (ipertiroidismo)

EP associata ad altri disturbi sessuali (es. disfunzione erettile)

BIBLIOGRAFIA

1. Sotomayor M. The Burden of Premature Ejaculation: The Patient's Perspective. *J Sex Med* 2005;2 (Suppl.2): 110-114.
2. Patrick DL *et al.* Premature Ejaculation: An Observational Study of Men and Their Partners. *J Sex Med* 2005;2:358-367.
3. Porst H *et al.* The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):816-23.
4. Broderick GA. Premature Ejaculation: On Defining and Quantifying a Common Male Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2006;3 (Suppl 4):295-302.
5. Janssen PKC *et al.* Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:276-284.
6. Giuliano F *et al.* The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU International* 2008;102 (6):668-675.
7. Pryor JL *et al.* Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-37.



Basi neurofisiologiche dell'eiaculazione

A.M. ISIDORI, C. POZZA, D. GIANFRILLI, A. LENZI

Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

L'eiaculazione è un meccanismo complesso in cui intervengono componenti fisiche e psicologiche. Si potrebbe descrivere essenzialmente come un "riflesso" per cui ad un determinato stimolo a livello genitale fa riscontro una risposta riflessa, rappresentata dalla eiaculazione stessa.

La neuroanatomia e neurofisiologia dell'eiaculazione, ampiamente chiarite in studi su modelli animali, restano ancora in parte misconosciute nell'uomo.

Il riflesso eiaculatorio è costituito dai seguenti elementi: recettori sensitivi, vie nervose afferenti al midollo lombo-sacrale, integrazione midollare, vie spinali ascendenti, aree cerebrali sensitive e motorie, centri subcorticali e pontini eccitatori e inibitori, vie efferenti. Molteplici sono i mediatori chimici coinvolti, tra cui spiccano a livello centrale serotonina e dopamina, seguite da acido γ -amino-butyrico (GABA), acetilcolina, noradrenalina, ecc. La normale eiaculazione anterograda richiede una stretta coordinazione di queste componenti neurofisiologiche, che controllano le strutture periferiche coinvolte nell'eiaculazione. Il riflesso eiaculatorio, come tale, è difficilmente controllabile; tuttavia le fasi prodromiche all'innesco del riflesso sono soggette al controllo e anomalie di queste fasi comportano quadri sindromici come l'eiaculazione precoce o ritardata (Figura 1).

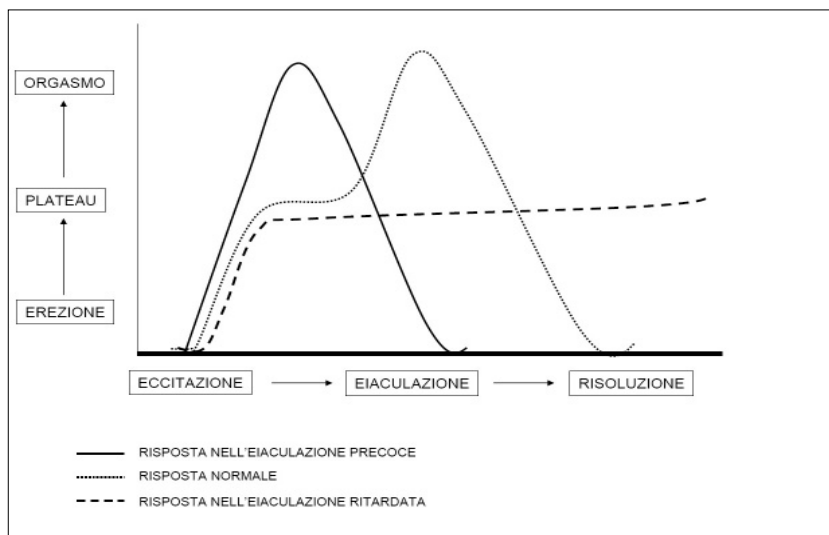


Figura 1. La risposta sessuale nell'uomo. Sotto l'effetto dell'eccitazione, l'uomo raggiunge la fase di "plateau", e quindi l'orgasmo; gli uomini con eiaculazione precoce hanno una fase di rapido eccitamento, che procede direttamente verso l'orgasmo con una scarsa o nulla fase di plateau. Il ciclo si conclude quasi subito dopo aver avuto inizio. Nell'eiaculazione ritardata il soggetto reagirà agli stimoli sessuali con buone erezioni ma con la difficoltà ad eiaculare, pur provando l'urgente desiderio della scarica orgasmica.

PROCESSO EIACULATORIO

L'eiaculazione comprende due fasi successive, l'emissione e l'eiezione, quest'ultima di solito accompagnata dall'orgasmo, che coinvolgono differenti strutture anatomiche (1, 2).

L'**emissione** è il risultato di un riflesso spinale simpatico, iniziato perifericamente e/o centralmente. Coinvolge la contrazione sequenziale degli epididimi, dei dotti deferenti, delle vescicole seminali e della prostata, con l'emissione nell'uretra posteriore di un liquido eiaculatorio. Lo sfintere pre-prostatico (collo vescicale) si contrae di solito in questa fase, impedendo il reflusso nella vescica. Esiste una sensazione progressiva di inevitabilità, sulla quale è possibile di solito un certo grado di controllo volontario, anche se questo si perde progressivamente.

L'**eiezione** si accompagna alla chiusura serrata del collo vescicale, con contrazione della muscolatura prostatica, e a una sequenza di contrazioni coordinate in modo variabile dei muscoli bulbocavernosi, ischiocavernosi e di altri muscoli del pavimento pelvico. L'eiaculato viene espulso verso l'uretra anteriore. In tal senso il controllo volontario dell'eiezione risulta estremamente limitato.

Il risultato dell'elaborazione cerebrale di stimoli sensitivi originati del nervo dorsale del pene e quindi dal nervo pudendo definisce l'orgasmo (3).

È stato dimostrato che l'**orgasmo** si accompagna a modificazioni del flusso sanguigno cerebrale, con un aumento della perfusione di alcune aree (come la corteccia pre-frontale destra) e una riduzione di quella di altre (4).

L'organizzazione anatomica degli organi viscerali coinvolti nell'eiaculazione mostra una struttura comune nei mammiferi, incluso l'uomo (Figura 2).

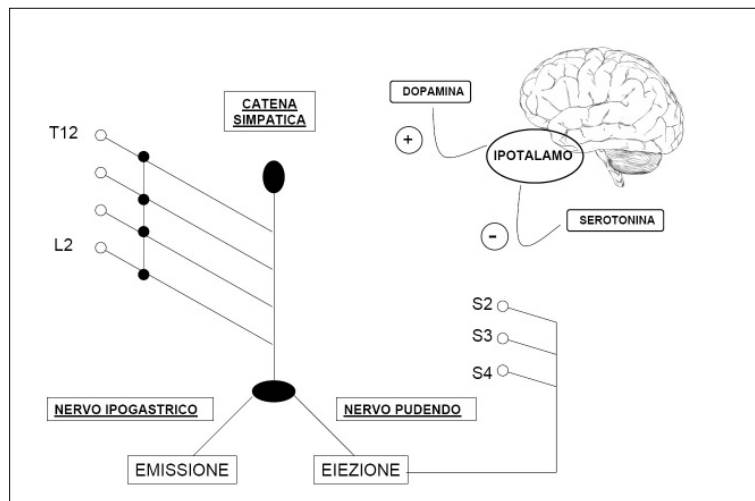


Figura 2. Rappresentazione schematica delle vie centrali e spinali coinvolte nel processo eiaculatorio (emissione ed eiezione). Gli stimoli che nella maggior parte dei casi inducono eiaculazione sono centrali, e tramite vie spinali discendenti, controllano la funzione dei neuroni pregangliari simpatici T12- L2 e parasimpatici S2-S4. Questi stimoli derivano da diverse aree cerebrali, sia corticali che sottocorticali, e sono costituiti da stimoli condizionati e non condizionati. Gli stimoli di derivazione centrale sono di per sé sufficienti a indurre eiaculazione o capaci di potenziare sollecitazioni tattili periferiche.

Nell'uomo il liquido seminale è rilasciato dalle ghiandole accessorie in una sequenza specifica durante il processo eiaculatorio.

Quando viene emesso, il liquido seminale è costituito da tre frazioni: una prima (di modesta quantità), fornita quasi esclusivamente dalle ghiandole bulbo-uretrali, che serve a lubrificare il canale uretrale; una seconda, formata massimamente dalla secrezione prostatica, contenente la gran parte degli spermatozoi; una terza, costituita quasi interamente da secrezione mucosa proveniente dalle vescicole seminali.

Possiamo distinguere due principali categorie di strutture anatomiche coinvolte nell'eiaculazione, in base alla fase cui operano: organi di emissione e organi di eiaculazione.

La maggior parte dei dati anatomici finora conosciuti sono stati studiati nei ratti (1).

ORGANI DI EMISSIONE

Epididimo: Le cellule muscolari lisce dell'epididimo sono innervate da fibre adrenergiche e colinergiche (5).

Dotto Deferente: Il dotto deferente è normalmente innervato da fibre adrenergiche e colinergiche originate dal plesso pelvico, attraverso il nervo pre-sacrale. Il sistema simpatico fornisce la maggior parte delle fibre che raggiungono il dotto deferente, formando un plesso esteso attraverso gli strati muscolari, mentre l'apporto colinergico ha un'importanza secondaria (1).

Vescichette seminali: Il secreto vescicolare da solo rappresenta la porzione maggiore dell'eiaculato, essendo responsabile di circa il 50-80% del volume del liquido seminale (6). Sono innervate da fibre del sistema nervoso simpatico e parasimpatico provenienti dal nervo pelvico e dal plesso ipogastrico, attraverso il plesso pelvico. L'innervazione adrenergica è distribuita negli strati interni ed esterni della tonaca muscolare, al contrario le terminazioni colinergiche sono localizzate a livello epiteliale (mucosa), e sono stimolanti l'attività secretoria (1).

Prostata: La prostata è innervata da fibre del sistema nervoso simpatico e del sistema parasimpatico. La distribuzione delle fibre adrenergiche provenienti dal nervo pelvico è confinata ai vasi sanguigni che irrorano la prostata (7). Gli impulsi neurali che raggiungono il parenchima prostatico sembrano originare da neuroni post-gangliari adrenergici e colinergici sotto l'influenza del tono simpatico attraverso il nervo ipogastrico.

Ghiandole Bulbo-uretrali: L'innervazione autonoma delle ghiandole bulbo-uretrali è stata oggetto di pochi studi. Non sono stati riscontrati elementi adrenergici nelle ghiandole bulbo-uretrali dei ratti, mentre sono state trovate fibre colinergiche intorno agli acini ghiandolari.

ORGANI DI ESPULSIONE

Collo vescicale ed uretra: Queste strutture ricevono una doppia innervazione, dal sistema simpatico e parasimpatico, con assoni che viaggiano lungo il nervo pelvico e il plesso ipogastrico. La distribuzione uretrale delle terminazioni nervose delle fibre adrenergiche e colinergiche mostra un andamento simile, entrambi ramificandosi lungo la tonaca muscolare liscia (1).

Un'altra via efferente, colinergica, è costituita da motoneuroni che procedendo attraverso il nervo pudendo arrivano alla tonaca muscolare striata, costituendo il rabdosfintere (o sfintere striato), a livello della porzione distale dell'uretra. È riportata anche l'esistenza di cellule gangliari localizzate nella tonaca muscolare liscia dell'uretra, e tali cellule hanno mostrato un'immunoreattività al neuropeptide Y e al NOS (8).

Muscoli striati perineali: i muscoli del pavimento pelvico, incluso l'ischiocavernoso, il bulbospongioso e l'elevatore dell'ano, hanno un ruolo preponderante nell'eiezione del seme dall'uretra. Essi sembrano essere innervati esclusivamente da motoneuroni che viaggiano lungo la branca somatica del nervo pudendo.

VIE AFFERENTI

Dai recettori sensoriali del pene, del prepuzio e degli organi genitali deriva la componente sensitiva afferente. La sensibilità del glande e della cute peniena è determinata per il 90% da terminazioni nervose libere e per il restante 10% da recettori capsulati. Le fibre sensoriali viaggiano lungo il nervo dorsale del pene, in cui decorrono fibre sensitive somatiche A δ (mieliniche del III gruppo) e fibre C (amieliniche del VI gruppo), con una componente simpatica post-gangliare, responsabili del controllo vasomotorio della cute peniena.

Le informazioni afferenti dal nervo dorsale del pene a livello midollare giungono ai centri sovraspinali principalmente mediante la via spino-talamica e la via spino-reticolare. La via spino-talamica è costituita da fibre mieliniche veloci, dirette al talamo. La via spino-reticolare, più lenta, termina nella formazione reticolare troncoencefalica. Le informazioni che afferiscono dalla periferia influenzano e modulano i centri superiori, che di seguito produrranno impulsi efferenti sia favorenti sia inibenti il processo eiaculatorio (9).

La seconda via afferente del pene è costituita da fibre che viaggiano lungo il nervo ipogastrico: queste fibre, dopo esser passate attraverso la catena simpatica lombosacrale paravertebrale, entrano nel midollo spinale tramite le radici dorsali toracolombari. Le fibre afferenti sensitive terminano nel corno mediale dorsale e nella commissura grigia dorsale del midollo spinale (10).

CONTROLLO CENTRALE

Come processo integrato e coordinato centralmente, l'eiaculazione coinvolge aree cerebrali sensoriali e centri motori strettamente interconnessi tra loro. Le strutture del cervello appartenenti a questo network cerebrale comprendono alcune regioni comprese nel nucleo posteromediale della stria terminale, nel nucleo postero dorsale dell'amigdala, nel nucleo postero dorsale preottico e nella parte parvicellulare del talamo parafascicolare. Le reciproche connessioni tra queste strutture e alcune aree dell'ipotalamo, essenziale nel controllo del comportamento sessuale nell'uomo, sono state ampiamente descritte in studi anatomici e funzionali (11, 12).

Il nucleo paraventricolare e l'area preottica mediana sono probabilmente i principali siti dell'ipotalamo anteriore che integrano le informazioni sensitive e che controllano l'eiaculazione. Questi ricevono informazioni dalle vie sensoriali ascendenti e da centri superiori quali la corteccia sensoriale (3) (Figura 3).

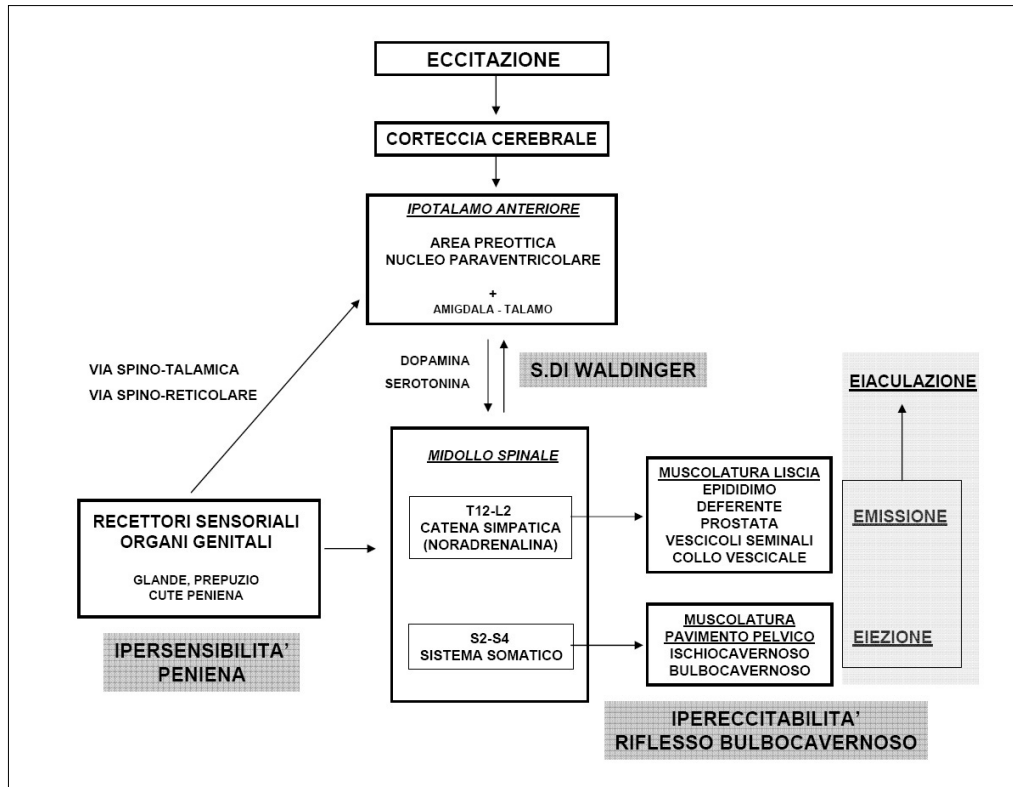


Figura 3. La stimolazione tattile dei recettori sensoriali penieni trasmette impulsi nervosi al midollo spinale. Da qui partono impulsi riflessi che, attraverso i nervi ipogastrici, discendono e provocano la contrazione della muscolatura liscia del tratto genitale. Le informazioni sensitive sono anche inviate centralmente, ai centri eiaculatori (ipotalamo). Questi centri integrano gli eventi periferici di emissione, eiezione ed orgasmo. L'eiaculazione è stimolata dal legame della dopamina ai recettori D2 a livello delle fibre efferenti centrali o spinali, che trasmettono l'informazione ai gangli simpatici T12-L2 (plesso ipogastrico) e alle fibre sacrali (S2-S4). Queste ultime stimolano il nervo pudendo e il plesso ipogastrico con conseguente contrazione della muscolatura liscia del tratto genitale (emissione), contrazione ritmica dei muscoli del pavimento pelvico (eiezione) ed orgasmo. I centri spinali bulbari ricevono impulsi anche dai centri nervosi superiori, sede della coscienza, e talvolta sono eccitati esclusivamente da questi: ciò spiega come l'eiaculazione possa verificarsi anche in seguito a sole stimolazioni visive o a letture e pensieri erotici. L'eiaculazione precoce primaria sembra essere legata alla ipersensibilità dei recettori serotoninergici 5-HT1 o alla iposensibilità dei recettori 5-HT2c, o ad una ipersensibilità dei recettori sensoriali penieni, provocando così una riduzione della soglia eiaculatoria e un accorciamento del tempo di latenza eiaculatoria.

REGOLAZIONE NEUROCHIMICA

Numerosi neurotrasmettitori a livello sia sovra spinale che spinale sono essenziali per il comportamento sessuale (Tabella).

Nell'ipotalamo sembra verificarsi un'interazione tra diversi neurotrasmettitori, tra cui la dopamina e la serotonina sono attualmente considerati i protagonisti principali. La dopamina agendo sui recettori D2 favorirebbe l'eiaculazione, mentre la serotonina la inibirebbe. Non si sa chiaramente quali recettori siano i più importanti, ma è clinicamente evidente che gli inibitori specifici del re-uptake della serotonina (SSRI) tendono a ritardare l'eiaculazione, e sono, in effetti, utilizzati a questo scopo. Altri neurotrasmettitori: il GABA, l'acetilcolina, la noradrenalina e il monossido d'azoto possono avere un ruolo ma le conoscenze attuali restano limitate, come per il controllo centrale dell'erezione (2).

Controllo dopaminergico

Diversi studi sperimentali supportano il ruolo della dopamina nell'eiaculazione. La dopamina viene rilasciata nell'area preottica mediale dell'ipotalamo nei ratti maschi aumentando progressivamente durante la copulazione, innescando infine l'eiaculazione (13), sebbene non sia chiaro se i livelli di dopamina siano il risultato o la causa dell'eiaculazione. Infatti microiniezioni di apomorfina, un agonista non selettivo della dopamina, a livello dell'area preottica mediale aumentano il numero delle eiaculazioni (1, 14).

Controllo serotoninergico

Molte sono le evidenze scientifiche che supportano il ruolo inibitorio della serotonina sull'eiaculazione in modelli animali (15). Ma differenti sottotipi del recettore per la serotonina potrebbero avere azioni opposte sull'eiaculazione. Dei quattordici sottotipi di recettore identificati ad oggi, l'1A 1B e 2C hanno mostrato essere coinvolti nel controllo dell'eiaculazione (1).

Neuropeptidi che influenzano l'eiaculazione a livello centrale e spinale

NEUROPEPTIDE	EFFETTO	LOCALIZZAZIONE	MECCANISMO D'AZIONE
Dopamina	Facilitatorio	Area preottica, nucleo paraventricolare dell'ipotalamo	Stimolazione recettori D2
Serotonina	Inibitorio	Area preottica, nucleo paraventricolare dell'ipotalamo	Stimolazione recettori 5-HT2
Ossitocina	Facilitatorio	Ipotalamo, midollo spinale	Stimolazione recettori ossitocinergici

Neuropeptidi che influenzano l'eiaculazione a livello periferico

NEUROPEPTIDE	EFFETTO	LOCALIZZAZIONE	MECCANISMO D'AZIONE
Noradrenalina	Facilitatorio	deferente, vescicole seminali, prostata, collo vescicale	Simolazione recettori alfa 1
Acetilcolina	Facilitatorio	deferente, vescicole seminali, prostata, collo vescicale	Stimolazione recettori muscarinici
Ossido Nitrico	Facilitatorio	deferente, vescicole seminali, prostata, collo vescicale	Attivazione guanilato ciclasi
Sostanza P	Facilitatorio	Glande, cute peniena	Stimolazione sensoriale
Neuropeptide Y	Inibitorio	deferente, vescicole seminali, prostata, collo vescicale	sconosciuto

VIE EFFERENTI

Le vie discendenti lasciano l'ipotalamo e passano attraverso il midollo spinale utilizzando la via simpatica (T12-L2). I corpi cellulari delle fibre efferenti sono situati nelle colonne laterali della sostanza grigia, da qui le fibre efferenti escono dalla catena simpatica, che attraverso il plesso ipogastrico e pelvico, contrae sinapsi a livello del plesso pelvico con neuroni postgangliari che terminano a livello della muscolatura liscia dell'epididimo, del canale deferente, della prostata, del collo vescicale e delle vescicole seminali.

A livello di coda dell'epididimo e del deferente prossimale viene liberata noradrenalina dai neuroni postgangliari, che determina un marcato aumento della pressione intraluminale di questi distretti, oltre all'espulsione degli spermatozoi dall'ampolla nell'uretra posteriore, attraverso i dotti intraprostatici.

L'eiaculazione è dunque sotto il controllo del sistema somatico. Le fibre efferenti originano dai corpi cellulari di motoneuroni del nucleo di Onuf, situato nel corno anteriore a livello di S2-S4, e decorrono nella branca motoria del nervo pudendo, per terminare innervando i muscoli del pavimento pelvico: i muscoli bulbo-cavernoso e bulbo-spongioso. Le contrazioni ritmiche della muscolatura striata del pavimento pelvico, sotto il controllo della componente somatica del nervo pudendo, e soprattutto dei muscoli ischio-cavernoso e bulbo-cavernoso, determinano la propulsione del liquido seminale in uretra (16, 17).

La muscolatura liscia dell'apparato genitale sembra contrarsi soprattutto in risposta a uno stimolo noradrenergico simpatico. Tuttavia, altri neurotrasmettitori sono quasi sicuramente implicati, come l'acetilcolina, il neuropeptide Y tra gli altri, anche se restano da chiarire i processi neurofisiologici implicati (Figura 4).

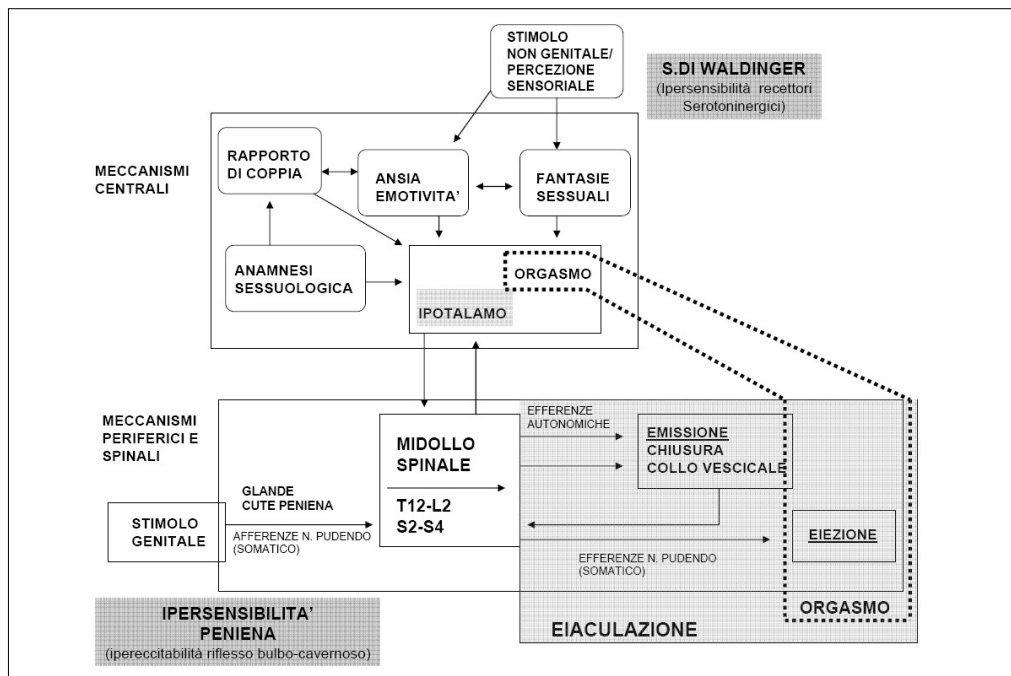


Figura 4.

In conclusione il sistema di controllo neurofisiologico dell'ejaculazione è molto e articolato. Ulteriore complessità al sistema viene attribuito dai possibili modulatori delle risposte neurobiologiche, come ad esempio gli ormoni, prevalentemente gli ormoni steroidei e quelli tiroidei, in grado di regolare pre e post-sinapticamente l'efficienza dei segnali.

BIBLIOGRAFIA

1. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res* 2005; 16:190-216.
2. Schill WB, Comhaire FH, Hargreave TB. Disfunzione Ejaculatoria. *In: Andrologia Clinica* - Ed. Italiana a cura di A. Lenzi A & A.M. Isidori. Milano: Springer-Verlag, 2009: 99-103.
3. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L *et al.* Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004; 1(1):58-65.
4. Tiihonen J, Kuikka J, Kupila J *et al.* Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neurosci Lett* 1994; 170(2):241-243.
5. El Badawi A, Schenk EA. The distribution of cholinergic and adrenergic nerves in the mammalian epididymis: a comparative histochemical study. *Am J Anat* 1967; 121(1):1-14.
6. Newman HF, Reiss H, Northup JD. Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male. *Urology* 1982; 19(4):341-350.
7. Vaalasti A, Hervonen A. Nerve endings in the human prostate. *Am J Anat* 1980; 157(1):41-47.
8. Crowe R, Milner P, Lincoln J, Burnstock G. Histochemical and biochemical investigation of adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation of the rat ventral prostate 8 weeks after streptozotocin-induced diabetes. *J Auton Nerv Syst* 1987; 20(2):103-112.
9. Jannini EA, Lenzi A, Maggi M. Fisiologia dell'emissione, dell'ejaculazione e dell'orgasmo. *In: Sessuologia medica. Trattato di psicossessuologia e medicina della sessualità.* Milano: Elsevier Masson, 2010.
10. Baron R, Janig W. Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat. *J Comp Neurol* 1991; 314(3):429-436.
11. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol* 1998; 397(3):421-435.
12. Heeb MM, Yahr P. Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *J Comp Neurol* 2001; 439(2):248-258.
13. Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszewich L. Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *J Neurosci* 1995; 15(11):7465-7471.
14. Scaletta LL, Hull EM. Systemic or intracranial apomorphine increases copulation in long-term castrated male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37(3):471-475.
15. Giuliano F, Clement P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005; 48(3):408-417.
16. Shafik A. The mechanism of ejaculation: the glans-vasal and urethromuscular reflexes. *Arch Androl* 1998; 41(2):71-78.
17. Shafik A, Shafik AA, El Sibai O, Shafik IA. Electromyographic study of ejaculatory mechanism. *Int J Androl* 2009; 32(3):212-217.

Correlati psicobiologici e ormonali dell'eiaculazione ritardata

F. LOTTI¹, G. CORONA^{1,2}, G. DE VITA¹, G. RASTRELLI¹, C. DALL'ASTA², M. MAGGI¹

¹ SODC di Medicina della Sessualità e Andrologia, Dipartimento di Biomedicina, Università di Firenze; ² Unità di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Bologna

INTRODUZIONE

Il riflesso eiaculatorio consiste in una sequenza di eventi neuromuscolari coordinati sia a livello centrale che periferico. Il controllo centrale è esercitato principalmente dai sistemi serotoninergico (inibitorio) e dopaminergico (facilitatorio), costituiti da neuroni raggruppati in nuclei localizzati nell'ipotalamo. Il controllo periferico è esercitato invece dai sistemi ortosimpatico e parasimpatico/somatico, che modulano, rispettivamente, due distinte fasi: l'emissione e l'espulsione (1, 2).

L'emissione, modulata dal sistema nervoso ortosimpatico, consiste in una serie coordinata di contrazioni della muscolatura liscia di numerose strutture del tratto genitale maschile che convogliano lo sperma verso il bulbo dell'uretra. Qui lo sperma viene bloccato nella sua progressione anterograda dallo sfintere uretrale esterno, mentre la chiusura dello sfintere uretrale interno (collo vescicale) garantisce che non si verifichi reflusso in vescica. Il processo di emissione è modulato in periferia anche da altri fattori, rappresentati principalmente da neuromediatrici purinergici (adenosina trifosfato) (3), peptidergici (ossitocina, endotelina-1) (4, 5) e gassosi (ossido nitrico, monossido di carbonio) (6, 7). L'emissione non è caratterizzata da alcuna sensazione di elevata intensità; essa rappresenta piuttosto il graduale avvicinamento all'orgasmo.

L'espulsione consiste invece nel passaggio dello sperma attraverso l'uretra e nella sua propulsione anterograda verso l'esterno. Questa fase è modulata dal controllo del sistema nervoso parasimpatico e somatico e coinvolge la contrazione ritmica della muscolatura perineale. La fase di espulsione si associa alla piacevole sensazione dell'orgasmo, risultato dell'elaborazione centrale di numerosi stimoli provenienti dalla periferia.

EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI EIACULATORI E DEFINIZIONE DI EIACULAZIONE RITARDATA

L'epidemiologia dei disturbi eiaculatori è strettamente dipendente dal tipo di definizione assunta per indicare condizioni patologiche distinte, come l'eiaculazione precoce (EP) e l'eiaculazione ritardata (ER). La Figura 1 mostra la prevalenza di disturbi eiaculatori in una serie consecutiva di 2751 pazienti afferenti alla nostra Unità di Andrologia per un disturbo della sessualità. Come si può vedere, i disturbi eiaculatori sono relativamente frequenti, affliggendo circa 1 persona su 2. La patologia eiaculatoria comprende tre grandi gruppi: 1) l'EP, 2) la riduzione del volume dell'eiaculato (che comprende l'eiaculazione retrograda), 3) l'ER (fino all'anorgasmia). Le prime due forme costituiscono le più frequenti patologie eiaculatorie, mentre l'ER, seppur rara, rappresenta una forma molto problematica e di difficile trattamento.

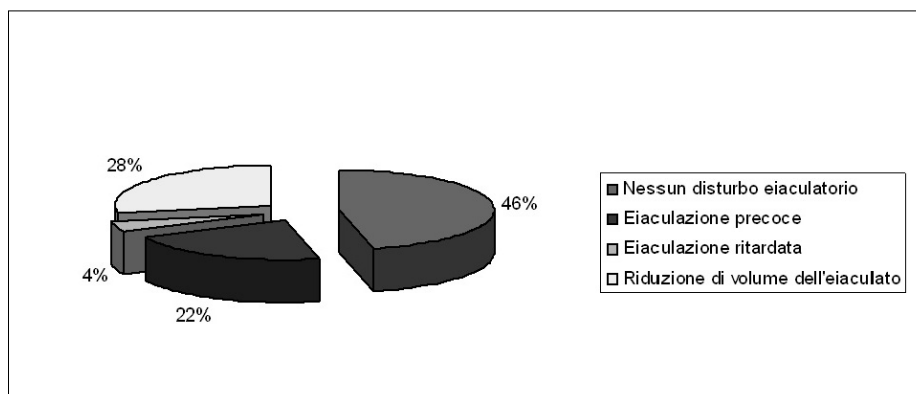


Figura 1. Rappresentazione schematica delle principali problematiche eiaculatorie lamentate da 2751 pazienti consecutivi afferenti all'Unità di Medicina della Sessualità e Andrologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze.

Dati derivanti da numerosi studi epidemiologici indicano che la prevalenza dell'EP nella popolazione generale, considerando tutte le fasce d'età, varia da 8 a 30% (8, 9). Al contrario, la prevalenza della ER è stimata intorno all'1-10% (10). Mentre l'EP è stata oggetto di grande attenzione da parte del mondo scientifico e, ad oggi, almeno nella sua forma primaria ("life-long"), è caratterizzata da una definizione su cui vi è ampio consenso (11), l'ER, forse a causa della minore prevalenza nella popolazione generale, è stata poco indagata, e la sua definizione e comprensione sono tutt'oggi oggetto di studio e dibattito (12, 13). Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disordini Mentali ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders") (14) include la ER (e l'anorgasmia) nei "disordini dell'orgasmo maschile", con la seguente definizione: "dopo una normale fase di eccitamento sessuale, l'orgasmo maschile è persistentemente o ripetutamente ritardato o assente". Pertanto l'ER rappresenta essenzialmente una condizione legata ad un ipercontrollo del riflesso eiaculatorio pur in presenza di un normale eccitamento genitale. Il soggetto affetto, solitamente riferisce erezioni normali, ma è spesso incapace di eiaculare durante un rapporto sessuale, o, in alcuni casi, con la masturbazione. Secondo i criteri Kaplan (15) si distinguono diversi gradi di severità di ER. Nella forma lieve, il soggetto riesce ad eiaculare, ma solamente con grande sforzo e dopo un rapporto sessuale prolungato. Nella forma moderata, il soggetto può raggiungere l'orgasmo durante il rapporto sessuale, ma solo attraverso vigoroso autoerotismo, anche in presenza della partner. Nella forma severa, l'orgasmo può essere raggiunto solo con l'autoerotismo, in assenza della partner, e nella sua forma estrema, può non essere raggiunto (aneiaculazione).

CORRELATI PSICOBIOLOGICI DELL'EIACULAZIONE RITARDATA

Le cause di ER possono essere distinte schematicamente in tre grandi gruppi: psicogene, organiche e iatrogene. Sebbene attualmente il mondo scientifico sia impegnato nel tentativo di dare un'interpretazione neurobiologica della ER (16), ad oggi la causa più comune di ER è

ritenuta di natura psicogena, caratterizzata dalla presenza di un ipercontrollo sulla sessualità (17, 18), spesso associato al timore di fallire e derivante da conflitti irrisolti con paure cosce ed inconscie (religiose, relazionali, intrapsichiche), che può condurre alla compromissione del riflesso eiaculatorio. Studi recenti indicano che l'ER psicogena sia caratterizzata essenzialmente dal disaccoppiamento, durante la fase di eccitazione sessuale, tra eccitazione soggettiva, che risulta ridotta, ed eccitazione genitale, che è invece preservata (12, 13). Oltre alla eziologia psicogena, si riconoscono cause organiche e iatrogene di ER. Tra queste si ricordano il danno neurogeno secondario a diverse patologie, prevalentemente neurologiche (es. neuropatia autonoma, come nel diabete mellito; patologie neurologiche degenerative cerebro-spinali, come la sclerosi multipla; lesioni midollari), il danno iatrogeno chirurgico dell'innervazione peniena (es. linfadenectomia paraaortica, simpatectomia bilaterale) e l'impatto negativo sui tempi eiaculatori di farmaci come gli antidepressivi triciclici, gli SSRI e gli anti-dopaminergici (19). È interessante notare che l'ER non sembra correlare con l'età, lo stato di famiglia e le problematiche di coppia o l'orientamento sessuale, e nemmeno con lo stile di vita, il consumo di alcool e/o quello di tabacco (18).

In uno studio recente (21), il nostro gruppo di ricerca ha studiato, per la prima volta, i fattori psicobiologici associati all'ER in una serie consecutiva di 1632 pazienti afferenti ai nostri ambulatori andrologici per un disturbo della sessualità. L'ER è stata distinta, in accordo con i criteri Kaplan, in tre diversi gradi di severità: assenza di ER, ER lieve o moderata (ERLM), ed ER severa o aneiaculazione (ERSA). L'ERLM è stata definita come capacità di raggiungere l'orgasmo solo con grande sforzo e dopo un rapporto di lunga durata (ER lieve) o solo con l'autoerotismo, anche in presenza della partner (ER moderata). L'ERSA è stata definita come capacità di raggiungere l'orgasmo solo con l'autoerotismo condotto in assenza della partner (ER severa) o incapacità di ottenerlo (aneiaculazione).

I risultati del nostro studio (21) confermano parzialmente i dati di letteratura. Dei 1632 pazienti studiati, 82 (5.0%) presentavano ER; di questi, 62 presentavano ERLM e 20 ERSA. I pazienti con ER di qualsiasi grado presentavano caratteristiche socio-demografiche analoghe al resto del campione e una migliore funzione erettile. La Figura 2 mostra il rischio relativo per ERLM (2A) e ERSA (2B) associato a diversi parametri psicologici, relazionali e intrapsichici. In accordo con l'origine psicogena della ER, numerosi fattori relazionali e intrapsichici sono risultati associati all'ER, almeno nella sua forma più lieve (ERLM). Il desiderio sessuale ipoattivo del paziente e la compromissione dell'orgasmo della partner sono risultati associati in maniera significativa e indipendente alla presenza di ERLM, anche dopo correzione per fattori confondenti, come l'ipogonadismo. Questo aspetto è interessante, poichè è noto che un'adeguata eccitazione della partner durante il rapporto sessuale rinforza l'attività sessuale del soggetto e il suo desiderio sessuale (24, 25), trasformando un evento di mera vasocongestione (l'erezione peniena per se) in un atto sessuale completo. Quindi, sia una ridotta eccitazione sessuale del paziente sia la mancanza di eccitazione della partner possono contribuire all'ipoeccitabilità dei soggetti con ERLM e al disaccoppiamento descritto precedentemente tra eccitazione genitale e eccitazione soggettiva (13). Infatti, la percezione dell'eccitazione della partner durante il rapporto e della sua riduzione (es. anorgasmia o ridotta soddisfazione sessuale della partner) potrebbe avere conseguenze negative sui tempi eiaculatori. Inoltre, abbiamo osservato come stressogeni ambientali derivanti dall'ambiente lavorativo contribuiscono in maniera significativa alla presenza di ERLM, probabilmente distraendo il soggetto dalla gratificazione del rapporto e inibendo le fantasie sessuali.

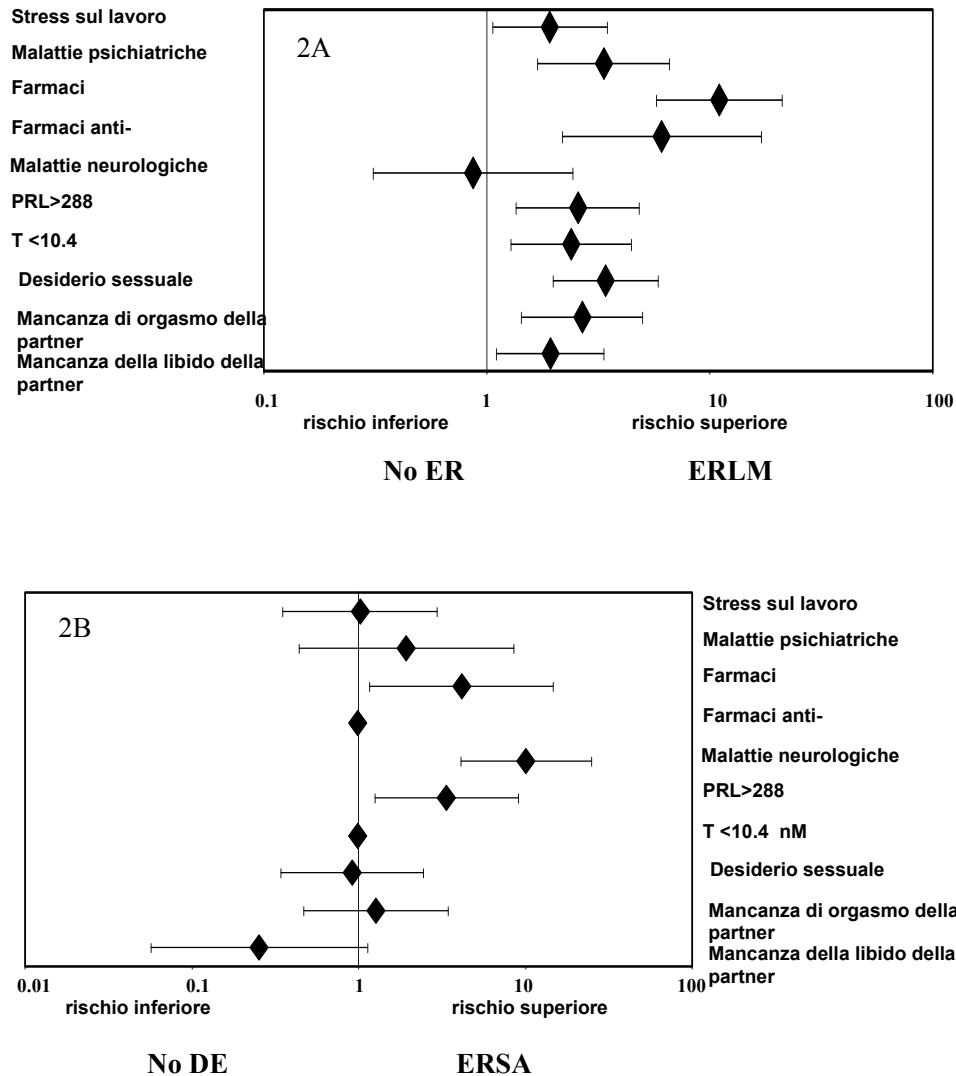


Figura 2. Rischio relativo per eiaculazione ritardata (ER) lieve o moderata (ERLM) (A) e ER severa o aneiaculazione (ERSA) (B) associato a diversi parametri psicologici, relazionali e fisiologici.

Oltre ai fattori cognitivo-comportamentali, dal nostro studio emerge che l'ER si associa anche a fattori organici. Tra questi, un ruolo importante è giocato dalla presenza di disturbi psichiatrici e dall'impiego di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ("selective serotonin uptake inhibitors", SSRI) e di altri farmaci serotonergici. È interessante notare che sia la presenza di disturbi psichiatrici sia l'impiego di alcuni tra i farmaci più utilizzati nel loro trattamento (SSRI), sono associati alla ERLM in modo indipendente, sebbene con impatto diverso. L'impiego dei farmaci serotonergici si associa ad un rischio 10 volte superiore di sviluppare ERLM. È noto

che gli SSRI e alcuni antidepressivi triciclici, amplificando la trasmissione serotoninergica centrale, inducono spesso un rallentamento del riflesso eiaculatorio (2, 26), rappresentando pertanto la terapia più frequentemente impiegata per il trattamento dell'EP (27, 28). Interessante notare inoltre, che i nostri dati indicano come gli SSRI possano associarsi non solo al grado più lieve di ER, ma anche a quello più severo, come l'aneiaculazione. Precedentemente avevamo dimostrato che l'impiego di farmaci serotoninergici si associa anche alla comparsa di desiderio sessuale ipoattivo (25), che, d'altra parte, può esacerbare ulteriormente la presenza di una ER. Pertanto l'impiego di farmaci serotoninergici può compromettere più o meno severamente sia i tempi eiaculatori sia il desiderio sessuale. Tale aspetto deve essere sottolineato, affinché nella pratica clinica il paziente possa essere rassicurato sulla natura del suo disturbo e il medico possa personalizzare la terapia.

Numerose malattie neurologiche possono contribuire allo sviluppo dell'ER, secondario al danno delle innervazioni ortosimpatiche e/o somatiche del tratto genitale maschile, che conduce alla compromissione della componente periferica del riflesso eiaculatorio. Pertanto, ne può derivare un'alterazione sia della fase di emissione sia quella di espulsione. È da notare che, nella nostra casistica, le malattie neurologiche sono associate alla presenza dei gradi più severi di ER (ERSA). In particolare, dei 20 pazienti con ERSA presenti nella nostra casistica, 9 erano affetti da una malattia neurologica (4 da sclerosi multipla, 3 da lesione traumatica del midollo spinale, 1 da neuropatia diabetica, 1 da tremore essenziale).

Un'osservazione originale di questo studio consiste nel riscontro di un'associazione significativa tra ERLM e ipoandrogenismo (ridotti livelli plasmatici di testosterone e ridotto volume testicolare). In particolare, la presenza di ipogonadismo si associa ad un rischio relativo doppio di sviluppare ER, anche dopo correzione per fattori confondenti, come il desiderio sessuale ipoattivo. L'associazione tra ipogonadismo ed ER, sebbene riportata aneddoticamente (16), non è mai stata dimostrata. Come l'ipogonadismo possa influenzare il riflesso eiaculatorio, aldilà dell'impatto negativo sul desiderio sessuale, è piuttosto difficile da spiegare. Le ipotesi sul possibile ruolo del T nella modulazione dei tempi eiaculatori sono numerose, e saranno trattate nel paragrafo successivo.

Correlati ormonali dell'eiaculazione ritardata

Sebbene sia noto che tutti gli aspetti della riproduzione maschile sono regolati dagli ormoni (29), il controllo endocrino del riflesso eiaculatorio non è stato ancora completamente chiarito. È stato suggerito che gli steroidi sessuali, gli ormoni tiroidei e quelli ipofisari (ossitocina e prolattina) siano implicati nel controllo del processo eiaculatorio a vari livelli, sebbene le evidenze in letteratura siano ancora scarse (21, 30, 31-35). Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente condotto numerosi studi (21, 30, 31, 32, 36), volti ad indagare il ruolo degli ormoni e in particolare il contributo di T, ormoni tiroidei (valutati indirettamente mediante il TSH, che è modulato dagli ormoni tiroidei con feedback negativo) e PRL nella patogenesi del disturbo eiaculatorio in un'ampia serie consecutiva di soggetti afferenti ai nostri ambulatori per un disturbo della sessualità.

Ruolo del testosterone

Gli studi che hanno indagato il possibile ruolo del T nella modulazione dei processi eiaculatori sono piuttosto scarsi, e le conclusioni cui sono giunti diversi autori talora divergenti. È stata infatti riportata aneddoticamente un'associazione tra bassi livelli di T e presenza di EP

(37), non confermata da studi successivi (38, 39), che hanno invece suggerito l'ipogonadismo come possibile causa di ER. In accordo con quest'ultima ipotesi, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente rafforzato questo concetto, dimostrando, in una serie consecutiva di 1632 soggetti affetti da un disturbo della sessualità, che l'ipogonadismo (TT < 10.4 nmol/L) si associava ad un rischio relativo pari a 2 di sviluppare ER, anche dopo correzione per fattori confondenti come il desiderio sessuale ipoattivo (21). Più di recente, abbiamo valutato il possibile contributo del T e dell'ipogonadismo nel controllo del riflesso eiaculatorio, confrontando soggetti con eiaculazione precoce (EP) o eiaculazione ritardata (ER) con soggetti senza disturbi eiaculatori (30) in una serie consecutiva 2437 soggetti con un disturbo della sessualità. Tra i pazienti studiati, 714 (25.9%) presentavano EP e 121 (4.4%) ER. Nella fascia d'età più bassa (25-40 anni), i soggetti affetti da EP mostravano un TT e un testosterone libero ("free testosterone", FT) significativamente più elevato quando confrontati con soggetti con ER o con soggetti senza disturbi eiaculatori. Al contrario, nella fascia d'età più elevata (55-70 anni) i soggetti con ER presentavano TT e FT più bassi quando confrontati con gli altri gruppi. In accordo con questi dati, i pazienti con EP mostravano la più bassa prevalenza di ipogonadismo (TT < 10.4 nmol/L; 12%), mentre quelli con ER la più alta (26%) (Figura 3). Tali differenze sono state confermate anche dopo correzione per fattori confondenti, come età e libido.

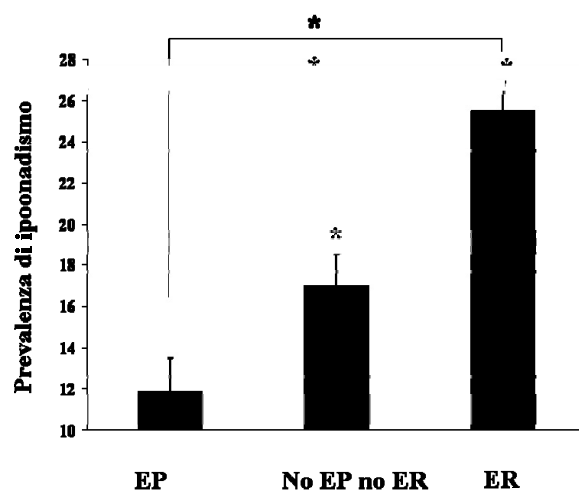


Figura 3. Prevalenza di ipogonadismo (testosterone totale < 10.4 nmol/L) in pazienti con eiaculazione precoce (EP), eiaculazione ritardata (ER) o no EP no ER. *p<0.05; ** p<0.0001 vs EP.

Questi risultati suggeriscono che il T possa giocare un ruolo facilitatorio nel controllo del riflesso eiaculatorio, e che bassi livelli di T si associno più frequentemente a tempi eiaculatori prolungati. A sostegno di questa ipotesi abbiamo recentemente dimostrato, in una serie consecutiva di 2652 pazienti consecutivi con un disturbo della sessualità, di cui 674 (25.2%) con EP e 194 (7.3%) con ER, categorizzando i disturbi eiaculatori su una scala costituita da 8 punti, i cui estremi erano rappresentati da un lato dalla EP severa e dall'altro dall'aneiaculazione, che i livelli di T si riducono progressivamente procedendo dalla condizione di EP severa a quella di ER severa, avvalorando la possibile associazione tra bassi livelli di T e prolungamento dei tempi eiaculatori (Figura 4C).

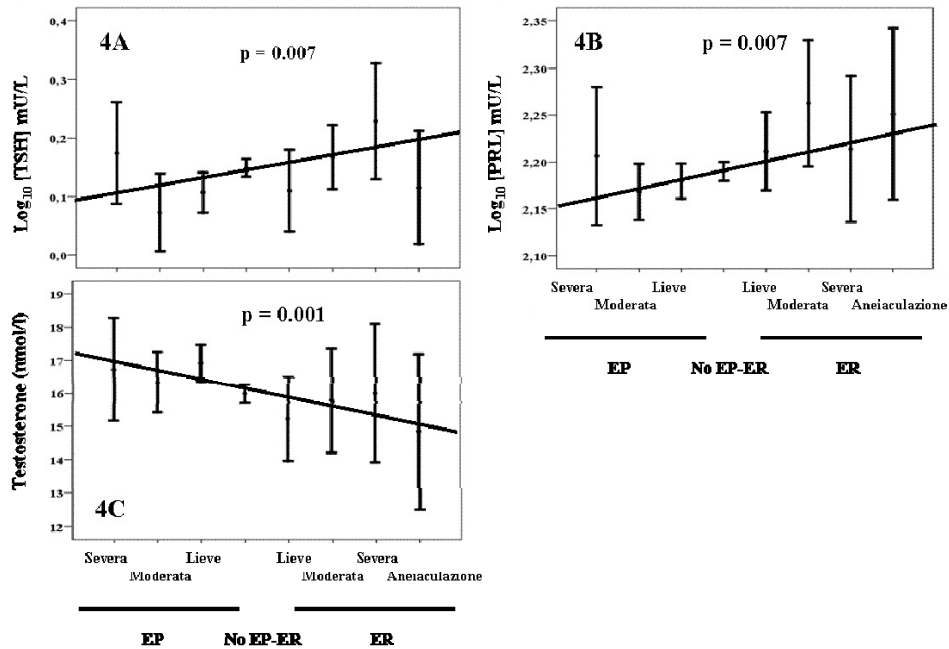


Figura 4. Livelli di TSH (A), PRL (B) e testosterone (C), espressi come Log₁₀, in funzione della presenza di un disturbo dell'ejaculazione, categorizzato su una scala costituita da 8 punti i cui estremi sono rappresentati da un lato dalla EP severa e dall'altro dall'aneiaculazione (0= EP severa, 1= EP moderata, 2= EP lieve, 3= nessun problema, 4=ER lieve, 5=ER moderata, 6= ER severa e 7= aneiaculazione).

Il possibile ruolo del testosterone nel controllo del riflesso eiaculatorio non è stato attualmente chiarito, sebbene siano state avanzate alcune ipotesi (30). Una prima ipotesi, "psico-endocrina", si basa sull'evidenza che elevati livelli di T si associano ad un comportamento caratterizzato da maggior tendenza alla leadership e all'aggressività (40), mentre l'ipogonadismo si associa alla presenza di una ridotta aggressività, ridotta confidenza sessuale e ridotta libido (41). Pertanto, bassi di T potrebbero determinare un incremento della soglia per raggiungere l'orgasmo. Una seconda ipotesi, "neurogena", si basa sull'evidenza che il trattamento cronico con T nei ratti induce una riduzione nei livelli cerebrali di serotonina (42), che notoriamente implicata nella modulazione dei tempi eiaculatori (16, 28). Una terza ipotesi si basa sul possibile ruolo periferico del T nel regolare la motilità del tratto genitale maschile, attraverso la modulazione del sistema NO-PDE5. È noto che, in periferia, la motilità del tratto genitale maschile è modulata negativamente dalla trasmissione nitrgica. Infatti, i topi knock-out per il gene della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS) mostrano anomalie eiaculatorie caratterizzate da un'incrementata propensione ad eiaculare per stimoli minimi (43). Inoltre, in numerosi studi clinici, è stato osservato che il prolungamento dell'attività del NO attraverso il blocco della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), determinava un incremento variabile dei tempi eiaculatori (44-48). Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato in precedenza che la PDE5 è espressa in numerose porzioni del tratto genitale maschile (49), ed è androgeno-dipendente (7). In particolare, in un modello sperimentale di ipogonadismo ipogonadotropo, abbiamo osservato che nei dotti deferenti la degradazione di NO era ridotta e la PDE5 meno espressa e meno attiva (7). Pertanto, è possibile ipotizzare che l'ER

associata all'ipogonadismo sia correlata ad un incremento del tono inibitorio nitregico sulle cellule muscolari lisce del tratto genitale maschile. Una quarta ipotesi, "meccanica", suggerisce che la riduzione del volume seminale indotta dall'ipogonadismo potrebbe, in alcuni soggetti, perturbare la dinamica della propulsione del bolo seminale e dunque i tempi eiaculatori. Infatti, l'ipogonadismo si associa ad una riduzione del volume dell'eiaculato, che può risultare in una riduzione della stimolazione delle ghiandole accessorie, come la prostata e le vescichette seminali, che sono noti bersagli degli androgeni (50, 51).

Ruolo degli ormoni tiroidei

Mentre l'associazione tra ipertiroidismo ed EP è nota, inizialmente riportata in letteratura in maniera aneddotica (52), e successivamente dimostrata dal nostro (31) e da altri gruppi di ricerca, (35), la relazione tra livelli degli ormoni tiroidei ed ER è stata meno indagata. Carani e collaboratori hanno in precedenza documentato l'associazione tra ipotiroidismo ed ER (20). A sostegno di questa ipotesi, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente dimostrato (36), in una serie consecutiva di 2652 pazienti con un disturbo della sessualità che i livelli di TSH aumentano progressivamente procedendo dalla condizione di EP severa a quella di ER severa, avvalorando la possibile associazione tra bassi livelli degli ormoni tiroidei e prolungamento dei tempi eiaculatori (Figura 4A). La relazione tra livelli degli ormoni tiroidei e processo eiaculatori non è ad oggi del tutto nota, sebbene siano stati ipotizzati meccanismi sia centrali sia periferici (31). È stata ipotizzata una relazione tra tireotossicosi e attivazione del sistema nervoso simpatico, condizioni che presentano manifestazioni simili che includono ipercinesia, nervosismo, ansia, labilità emozionale (53), sebbene il background dell'interazione positiva tra i due sistemi, tiroideo e simpatico, non sia stata ancora ben chiarita (54). I risultati del nostro studio (31) suggeriscono un'azione prevalentemente diretta degli ormoni tiroidei nel controllo dell'eiaculazione piuttosto che un effetto mediato dall'ansia associata allo stato di ipertiroidismo. Infatti, all'analisi di regressione logistica, l'ipertiroidismo, ma non i sintomi di ansia sono risultati associati in maniera significativa alla severità dell'EP (31). In relazione alla nota distribuzione dei recettori nucleari degli ormoni tiroidei a livello cerebrale, è stato ipotizzato che la tiroxina alteri l'attività della via serotoninergica centrale (55), portando ad una riduzione del controllo eiaculatorio. Inoltre, è stata ipotizzata un'azione periferica diretta degli ormoni tiroidei sul tratto genitale maschile, dato che i recettori degli ormoni tiroidei sono stati ritrovati sia a livello dei testicoli animali (56) che umani (57). A suffragio dell'ipotesi di una modulazione del processo eiaculatorio da parte degli ormoni tiroidei, è stato dimostrato che il trattamento delle alterazioni funzionali tiroidee (ipertiroidismo (35) e ipotiroidismo (20)) si associava ad una normalizzazione dei tempi eiaculatori.

Ruolo della prolattina

L'associazione tra un'alterazione nel controllo del riflesso eiaculatorio e iperprolattinemia è stata documentata per la prima volta da El-Sakka e collaboratori (58) , che hanno osservato una maggiore prevalenza di EP in soggetti con iperprolattinemia lieve, sebbene i motivi di tale associazione non fossero noti. Recentemente il nostro gruppo di ricerca ha osservato (30), in una serie consecutiva di 2531 soggetti con un disturbo della sessualità, distinti in funzione dei quartili di PRL in quattro gruppi, che i soggetti appartenenti al quartile di PRL più basso presentavano una maggiore prevalenza di EP, anche se non è stata osservata alcuna differenza quando la EP primaria ("lifelong") e la acquisita venivano distinte. È stato ipotizzato che bassi livelli ematici di PRL siano lo specchio di bassi livelli centrali di serotonina (32). È noto che un'alterazione

dei tempi eiaculatori nel maschio può essere dovuta, in alcuni casi, alla disregolazione di alcuni sottotipi recettoriali serotoninergici e/o ad altri fattori genetici (9, 49). È stato dimostrato che bassi livelli cerebrali di serotonina si associano ad una riduzione dei tempi eiaculatori, e viceversa (2, 26). Di conseguenza la prolattina non sembra rivestire un ruolo causale nella modulazione dei tempi eiaculatori: essa rappresenta piuttosto la spia, in periferia, dei livelli di serotonina centrali (32). A sostegno di questa ipotesi, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente dimostrato, in una serie consecutiva di 2652 pazienti con un disturbo della sessualità che i livelli di PRL aumentano progressivamente procedendo dalla condizione di EP severa a quella di ER severa, avvalorando la possibile associazione tra elevati livelli di PRL, specchio di un'elevata trasmissione serotoninergica centrale, e prolungamento dei tempi eiaculatori (Figura 4B).

CONCLUSIONI

Il nostro gruppo di ricerca ha contribuito recentemente con numerosi studi alla comprensione dei correlati organici, relazionali, intrapsichici, iatrogeni e ormonali dell'ER, osservando numerose associazioni tra alcune specifiche condizioni ed ER. Si tratta comunque di studi retrospettivi o trasversali condotti su una popolazione di soggetti afferenti ai nostri ambulatori andrologici per un disturbo della sessualità, e pertanto in parte viziati. Tuttavia questi risultati possono risultare di grande utilità per l'andrologo e per il medico di medicina generale, suggerendo l'indagine di specifici aspetti dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, di esami ormonali mirati e di patologie che si associano con maggior frequenza alla presenza di ER. Si tratta ovviamente di risultati che necessitano di conferma da parte di ulteriori studi, anche di natura prospettica, con l'auspicio che la ricerca si dedichi sempre più allo studio di un'affezione la cui prevalenza pare destinata ad aumentare.

BIBLIOGRAFIA

1. Jannini EA, Lenzi A. Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol.* 2005; 23: 68-75.
2. Ralph DJ, Wylie KR. Ejaculatory disorders and sexual function. *BJU Int.* 2005; 95: 1181-1186.
3. Mulryan K *et al.* Reduced vas deferens contraction and male infertility in mice lacking P2X1 receptors. *Nature.* 2000; 403: 86-89.
4. Filippi S *et al.* Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 193: 89-100.
5. Filippi S *et al.* Oxytocin mediates the estrogen-dependent contractile activity of endothelin-1 in human and rabbit epididymis. *Endocrinology.* 2005; 146: 3506-3517.
6. Burnett AL *et al.* Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med.* 1998; 4: 84-87.
7. Mancina R *et al.* Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11:107-115.
8. Jannini EA, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol.* 2005; 15:399-403.
9. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am.* 2007; 34:591-9.
10. Perelman MA, Rowland DL. Retarded ejaculation. *World J Urol.* 2006; 24:645-52.
11. McMahon CG *et al.* International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for Definition of Premature Ejaculation. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *BJU Int.* 2008;102:338-50.

12. Rowland DL *et al.* Sexual response in men with inhibited or retarded ejaculation. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 270-274.
13. Rowland DL. Psychophysiology of ejaculatory function and dysfunction. *World J Urol.* 2005; 23: 82-88.
14. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th ed., Text revision ed.), American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
15. Kaplan HS. The new sex therapy. Baillière Tindall, London 1974.
16. Waldinger MD, Schweitzer DH. Retarded ejaculation in men: an overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol.* 2005; 23: 76-81.
17. Jannini EA *et al.* Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Andr* 2002;25:1-7.
18. Rowland D *et al.* Psychosexual factors that differentiate men with inhibited ejaculation from men with no dysfunction or another sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2005 May;2:383-9.
19. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (Ed), *Male infertility.* Springer, London, 1997, pp. 319-336.
20. Carani C *et al.* Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9.
21. Corona G *et al.* Psychobiological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006;27:453-8.
22. Petrone L *et al.* Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15:210-220.
23. Apfelbaum B. Retarded ejaculation. In: Leiblum SR., Rosen RC eds. *Principles and practice of sex therapy*, 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2005: 205-241
24. Corona G *et al.* Psycho-biological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 275-281.
25. Corona G *et al.* The impotent couple: low desire. *Int J Androl.* 2005;28:46-52.
26. Montgomery S *et al.* Economic considerations in the prescribing of third-generation antidepressants. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23: 477-491.
27. Waldinger MD *et al.* Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 369-381.
28. Waldinger, MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol.* 2005; 23: 102-108.
29. Bhasin S, Basson R. Erectile dysfunction. Sexual dysfunction in men and women. In: Larsen, P.R., Kronenberg H.R., Melmed, S. & Polonsky, K.S. *Williams Textbook of Endocrinology.* Ed. Saunders 11th Ed., 2008, pp 707-17.
30. Corona G *et al.* Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5:1991-8.
31. Corona G *et al.* Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 2004;46:615-22.
32. Corona G *et al.* Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:1457-66.
33. Carani C *et al.* Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ;90:6472-9.
34. Vignozzi L *et al.* Regulation of epididymal contractility during semen emission, the first part of the ejaculatory process: a role for estrogen. *J Sex Med.* 2008 Sep;5(9):2010-6.
35. Cihan A *et al.* The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol.* 2009;181:1273-80.
36. Corona G *et al.* Hormonal correlates of different ejaculatory latencies in subjects with sexual dysfunction, in press

37. Cohen PG. The association of premature ejaculation and hypogonadotropic hypogonadism. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:208-211.
38. McMahon CG et al. Ejaculatory disorders. In: Porst H, Buvat J, eds. *Standard practice in sexual medicine*. Malden MA. Blackwell Publishing 2006; 188-209.
39. Waldinger MD, Schweitzer DH. Retarded ejaculation in men: An overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol* 2005;23:76-81
40. Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:319-45.
41. Christiansen K. Behavioural correlates of testosterone. In: Nieschlag E, Bherre HM, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 3rd Edition. Cambridge: Cambridge University Press. 2004: 125-172.
42. Keleta YB. Behavioural effects of pubertal anabolic androgenic steroid exposure in male rats with low serotonin. *Brain Res* 2007;9:129-138.
43. Kriegsfeld LJ *et al*. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS^{-/-}). *Physiol Behav*. 1999; 67: 561-566.
44. Abdel-Hamid IA *et al*. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2001; 13: 41-45.
45. Salonia A *et al*. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol*. 2002; 168: 2486-2489.
46. Chen J *et al*. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology*. 2003; 61:197-200.
47. Ekmekcioglu O *et al*. Effects of sildenafil citrate on ejaculation latency, detumescence time, and refractory period: placebo-controlled, double-blind, crossover laboratory setting study. *Urology*. 2005; 65: 347-352.
48. McMahon CG *et al*. Efficacy of Sildenafil Citrate (Viagra) in Men with Premature Ejaculation. *J Sex Med*. 2005; 2: 368-375.
49. Morelli A *et al*. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*. 2004; 145: 2253-2263.
50. Corona G *et al*. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 706-715.
51. Quigley CA *et al*. Androgens receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16:271-321.
52. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev*. 1995;16:443-59
53. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. pp 374-421.
54. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 15;344:501-9.
55. Sandrini M *et al*. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain. *Life Sci*. 1996;58:1551-9.
56. Jannini EA *et al*. Developmental regulation of the thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA expression in the rat testis. *Mol Endocrinol*. 1994;8:89-96.
57. Jannini EA *et al*. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3453-7.
58. El-Sakka AI *et al*. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2005;2:551-8.



Clinica dell'eiaculazione precoce

C. BETTOCCHI

Urologia I Universitaria, Bari

L'eiaculazione precoce (EP), solitamente citata come la più frequente delle disfunzioni sessuali maschili (1), è ancora oggi una patologia autodiagnosticata con mancanza di una definizione univoca e problemi metodologici negli studi pubblicati in letteratura (2). Una delle definizioni maggiormente condivise identifica la EP come “una persistente o ricorrente incapacità a esercitare azione di controllo volontario sul riflesso eiaculatorio subito prima o durante l'atto della penetrazione vaginale o in risposta a una bassa soglia di stimolazione sessuale” (3).

Nell'individuazione dell'EP riveste grande importanza il “*tempo di latenza eiaculatoria intravaginale*”, meglio noto con l'acronimo inglese IELT (Intravaginal Ejaculation Latency Time), ancora oggi strumento base nella diagnosi iniziale e nel follow-up terapeutico dei pazienti. I problemi classificativi ed il conseguente management terapeutico, sono ancora oggetto di discussione anche se si condivide unanimemente una differenziazione tra **forme primarie e secondarie**. Le forme primarie sono quelle che si presentano fin dalle prime esperienze sessuali, mentre quelle secondarie sono successive ad un periodo di normale attività sessuale. Una terza forma viene definita come “situazionale” perché è una normale variazione della fisiologica prestazione sessuale. Essa è caratterizzata da eiaculazioni che solo occasionalmente sono veloci a causa dei episodiche incapacità di controllo dell'eiaculazione stessa (4).

Altra importante differenziazione nell'ambito della EP è tra le **forme psicogene e quelle organiche**. Le forme psicogene potrebbero anche essere più correttamente definite idiopatiche, per la mancanza di identificazione di una causa certa. Inoltre, recenti studi neurofarmacologici hanno proposto una possibile origine legata ad alterazioni della trasmissione serotoninergica a livello centrale oltre che a possibili fattori ereditari (5).

Diverse sono le cause proposte come responsabili dell'*EP psicogena*: a) *cause psicodinamiche* (eccessiva masturbazione in età adolescenziale, aggressività repressa, forte narcisismo, ecc.); b) *cause comportamentali* (traumi subiti durante le prime esperienze sessuali, accelerazioni di raggiungimento di orgasmo per motivi contingenti o per paura di perdere la rigidità del pene durante il rapporto (6), ecc.); c) *cause cognitive* (ansia da prestazione, paura di precedenti fallimenti, sensi di colpa nei rapporti extraconiugali, paure di inaspettate gravidanze o malattie sessualmente trasmesse, ecc.) (7).

Altrettanto vario è il quadro delle cause riportate all'origine di una *EP organica*. Le più importanti sono sicuramente quelle secondarie a patologie urologiche, endocrine e neurologiche, oltre a quelle iatrogene (amfetamine, farmaci dopaminergici e assunzione di droghe). Tra le *patologie urologiche* viene unanimemente riconosciuto un fattore determinante di tipo flogistico, acuto o cronico, a carico del sistema prostatico-vescicolare o del tratto genito-urinario (8). In particolar modo, alcune prostatiti identificabili in prostatiti croniche batteriche (tipo II), prostatiti infiammatorie (tipo IIIa), prostatiti non infiammatorie (o anche definite “dolore cronico pelvico”) (tipo IIIb), atteggiamento fimotico del prepuzio, frenulo corto, ecc.. Tra le *patologie endocrine* vengono studiati i rapporti con gli ipogonadismi, le disfunzioni tiroidee (9), oltre alla possibile correlazione con il diabete. Tra le *cause neurologiche*, infine, si è visto che esiste un rapporto con i postumi di interventi chirurgici a carico dei nervi simpatici, le neuropatie diabetiche, la sclerosi multipla, la spina bifida, i processi espansivi midollari, le malattie degenerative o lesioni dei centri

dell'eiaculazione, la rizotomia per alleviamento di sindromi dolorose croniche e l'assunzione di farmaci antiadrenergici.

Nella pratica clinica, grande importanza riveste l'approccio del medico e la capacità anamnestica verso una patologia che non prevede un *percorso diagnostico* standardizzato, bensì necessita una serie di precisi quesiti finalizzati ad una esatta e lineare comprensione del dato clinico o, se vogliamo, del sintomo unico riferito dal paziente. Pertanto, l'accurata anamnesi sessuologia ci permette di poter già indirizzare l'EP verso una forma primaria o secondaria e, quindi, diventa un'occasione buona per valutare la presenza di altre condizioni morbose o di assunzione di farmaci. Difatti, è il paziente stesso che percepisce il peggioramento dei tempi dell'eiaculazione in riferimento a delle situazioni patologiche accadute e pertanto spera di poter riacquisire un normale stato di salute con l'intervento del medico. Diversa è la situazione di una forma primaria, dove l'approfondimento diagnostico è più difficile e spesso richiede un approccio multidisciplinare, con la collaborazione di un sessuologo o andrologo o psicosessuologo che devono aiutare il paziente ad estrarre e ammettere quelle difficoltà emotive e/o relazionali che hanno determinato da sempre la condizione patologica.

Il secondo momento importante nella diagnostica dell'EP è l'esame obiettivo focalizzato o andrologico, con particolare attenzione a didimi, epididimi ed alla prostata. È possibile anche effettuare una semplice visita neurologica completata dallo studio dei riflessi (riflesso cremasterico, riflesso bulbo-cavernoso e riflesso anale).

La *diagnostica di laboratorio e strumentale* può aiutarci a confermare la presenza di una patologia correlata all'EP. *Patologie urologiche*: la ricerca di segni flogistici dell'eiaculato (spermogramma) in pazienti con sintomi clinici di EP e prostatite cronica è sicuramente una delle indagini più frequenti e si riscontrano frequentemente alterazioni delle proprietà chimico-fisiche, quali viscosità, pH e leucociti. Utile è l'associazione dell'esame culturale del liquido seminale (spermocultura ed eventuale antibiogramma) specie se risulta esserci una carica batterica superiore a 1.000.000 CFU/mL. Ancor più attendibile in tal senso è il test di Meares e Stamey che ci permette di evidenziare la presenza di germi uropatogeni a carica significativa nell'eiaculato, nelle urine ed anche nel secreto prostatico. A completamento della diagnostica delle infezioni/inflammazioni dell'area pelvica può essere utile effettuare un'ecografia dei didimi ed epididimi, oppure un'ecografia transrettale della prostata che potrà mettere in evidenza la presenza di aree disomogenee ed iperecogene (microcalcificazioni) che rappresentano il quadro clinico della prostatite cronica. *Patologie endocrine*: l'associazione tra EP ed ipertiroidismo, pur essendo quest'ultima una patologia non molto frequente nel maschio e manifesta con chiari sintomi, suggerisce al medico di effettuare una valutazione della funzionalità tiroidea, ed in particolar modo dell'ormone tireostimolante (TSH), nei casi in cui vi fosse un sospetto diagnostico. *Patologie neurologiche*: nei casi in cui si ponesse un dubbio di possibile origine neurologica, si può ricorrere all'esecuzione di una biotesiometria peniena o allo studio della velocità di conduzione del nervo pudendo. Infine, è giusto citare che esistono dei questionari di screening creati per valutare l'eventuale rischio di depressione in questi pazienti (Beck Depression Inventory, BDI) ma crediamo che il loro utilizzo non sia strettamente richiesto per la pratica clinica quotidiana e debba invece essere riservato all'ambito della ricerca clinica (10).

BIBLIOGRAFIA

1. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence, *Int. J. Impot. Res.* 18, 2006.
2. McMahon CG. Disorders of Orgasm and ejaculation in men. In TF Lue, R. Basson, R. Rosen, F, Giuliano, S. Khoury, F. Montorsi: *Sexual Medicine – Sexual Dysfunctions in Men and Women*. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions, Paris: Edition 2004.
3. Wylie KR, Ralph DJ. Premature Ejaculation: the current literature, *Curr. Opin. Urol.* 15, 393-398, 2005.
4. Waldinger MD. Premature Ejaculation: State of the Art. *Urol Cl. North Am.* 34, :591, 2007.
5. Waldinger MD. The neurobiological approach in premature ejaculation. *J. Urol.* 168, 2359-2367, 2002.
6. Grenier G, Byers S. Operationalizing early or rapid ejaculation. *J. Sex. Res.* 38, 369, 2001.
7. Hartmann U, Schedlowski M, Kruger THC. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol.* 23, 93, 2005.
8. Screponi E, Carosa E, Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 58, 198, 2001.
9. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6472, 2005.
10. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 67, 547, 2007.

Aspetti genetici dell'eiaculazione precoce

C. FORESTA, D. ZUCCARELLO, M. GHEZZI, R. SELICE, A. GAROLLA, A. FERLIN

Università di Padova, Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Cattedra di Patologia Clinica & Centro di Crioconservazione dei Gameti Maschili, Padova

INTRODUZIONE

L'eiaculazione precoce (EP), ovvero la difficoltà o incapacità da parte dell'uomo nell'esercitare il controllo volontario sull'eiaculazione, è la più frequente disfunzione sessuale maschile. La prevalenza della PE varia ampiamente tra le varie casistiche esistenti, in un intervallo compreso tra il 30 e il 60%.

Viene distinta in primaria o secondaria rispettivamente se si è manifestata fin dall'inizio dell'attività sessuale del soggetto o se è intervenuta in un secondo momento, dopo un periodo di attività sessuale soddisfacente. Si parla inoltre di disturbo generalizzato o situazionale a seconda se è sempre presente nell'attività sessuale dell'uomo o soltanto in determinate situazioni, attività o partner. Le cause dell'eiaculazione precoce possono essere individuate sia in disturbi di tipo organico (prostatite, vescicolite, ecc.), sia in problematiche più complesse e multifattoriali, di tipo psicologico e sessuologico, che possono riguardare il singolo soggetto o la coppia nel suo insieme. Recentemente, secondo i principi dell'Evidence Based Medicine, è stato proposto un modello interpretativo focalizzato sul tempo di latenza eiaculatoria intra-vaginale (IELT); si ritiene dunque affetto da eiaculazione precoce colui il quale eiacula, mediamente, in un tempo inferiore al minuto rispetto all'inizio della penetrazione (1).

La neurobiogenesi dell'eiaculazione è estremamente complessa e schematizzata in figura 1. La stimolazione dei recettori sensoriali della mucosa del glande (corpuscoli di Karuse) comporta uno stimolo che viene trasmesso alle fibre afferenti del nervo pudendo (S4), poi al plesso ipogastrico mediante i gangli simpatici (T10-L2). L'informazione sensoriale viene poi ritrasmessa al cervello, dove sono situati 3 centri eiaculatori. Due sono localizzati nell'ipotalamo (area mediale pre-ottica e nucleo paraventricolare) e uno nel mesencefalo (sostanza grigia peri-acquedotto).

Questi centri integrano gli eventi periferici di emissione del liquido seminale, eiaculazione e orgasmo. Il segnale efferente dopaminergico di questi centri è modulato dal nucleo paragigantocellulare. Esso esplica un'azione inibitoria, mediante i suoi neuroni serotoninergici, che tonicamente inibisce l'eiaculazione. I neurotrasmettitori coinvolti in questo processo includono la noradrenalina, il GABA, l'ossitocina, l'ossido nitrico, l'estrogeno e, ovviamente, la serotonina (3).

L'eiaculazione è provocata dagli efferenti dopaminergici che agiscono sui recettori D2 delle fibre efferenti centrali e spinali, che ritrasmettono l'informazione ai gangli simpatici T10-L2 e alle fibre sacrali. Questo stimola le fibre del nervo pudendo in regione S2-S4 del midollo spinale, risultando in:

- 1) contrazione della muscolatura liscia della prostata, vescichette seminali, vasi deferenti e epididimo. Questo aumenta il volume e il contenuto del liquido seminale, il quale viene forzato ad entrare nell'uretra posteriore sotto il controllo del sistema nervoso simpatico, producendo l'emissione del liquido (stadio 1).
- 2) contrazioni ritmiche del pavimento pelvico e dei muscoli bulbo- e ischio-cavernosi, controllate dai nervi parasimpatici, i quali prevalgono sui nervi simpatici. Questo spinge in avanti il liquido seminale fin fuori dall'uretra, causando l'eiaculazione (stadio 2).
- 3) orgasmo (stadio 3).

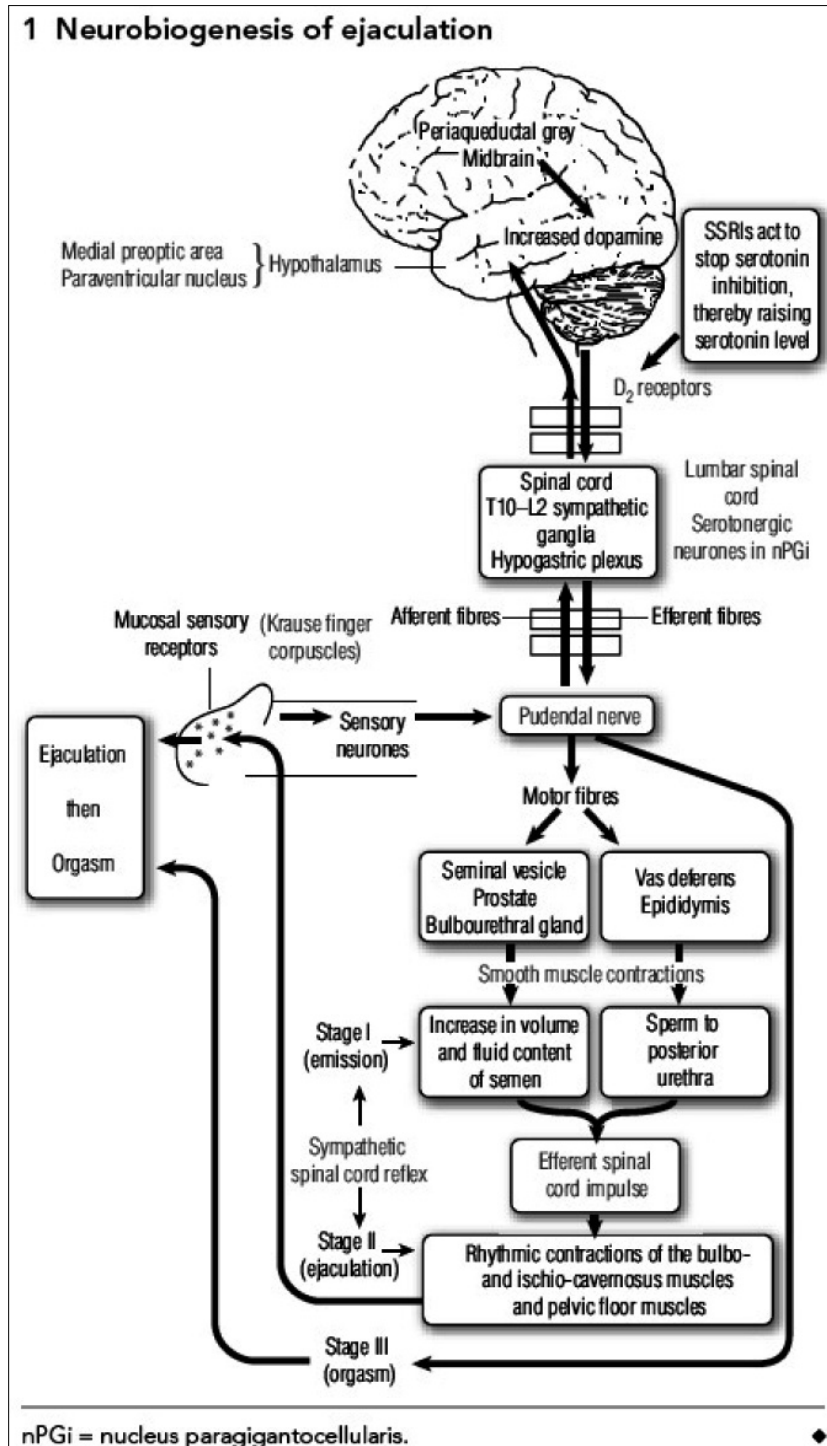


Figura 1. Neurobiogenesi dell'eiaculazione. Tratto da (2).

BASI MOLECOLARI DELL'EP: RUOLO DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Si ritiene che la EP primaria sia dovuta ad una iposensibilità del recettore 2C della serotonina (5-HT) o ipersensibilità del recettore 5HT1, che causa un abbassamento della soglia eiaculatoria e un accorciamento dello IELT (4).

Per tale motivo, l'approccio farmaco-terapeutico attualmente più utilizzato è la somministrazione di farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), come dapoxetina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, ed altri, che agiscono sul trasportatore della serotonina (5-HTT), responsabile della eliminazione della 5-HT sinaptica e dunque regolatore della stimolazione del recettore serotoninergico pre- e post-sinaptico. Tali farmaci si dimostrano efficaci in una buona percentuale di casi di EP; un discreto numero di pazienti, però, non risponde come atteso alla terapia, ed è stato ipotizzato che questa diversità sia determinata da differenze genetiche individuali (5).

Il 5-HTT è codificato nell'uomo da un singolo gene (SLC6A4) che è stato clonato e mappato al locus 17q11.1-q12 ed è composto da 15 esoni per una lunghezza di 40 Kb. La sequenza del trascritto codifica una proteina di 630 aminoacidi con 12 domini transmembrana.

Molti sono i fattori in grado di regolare l'espressione di SLC6A4 nell'uomo, tra cui la presenza di promotori alternativi, splicing differenziali che coinvolgono gli esoni 1A, B e C, la variabilità della regione 3'-UTR e la presenza di numerosi polimorfismi (Figura 2).

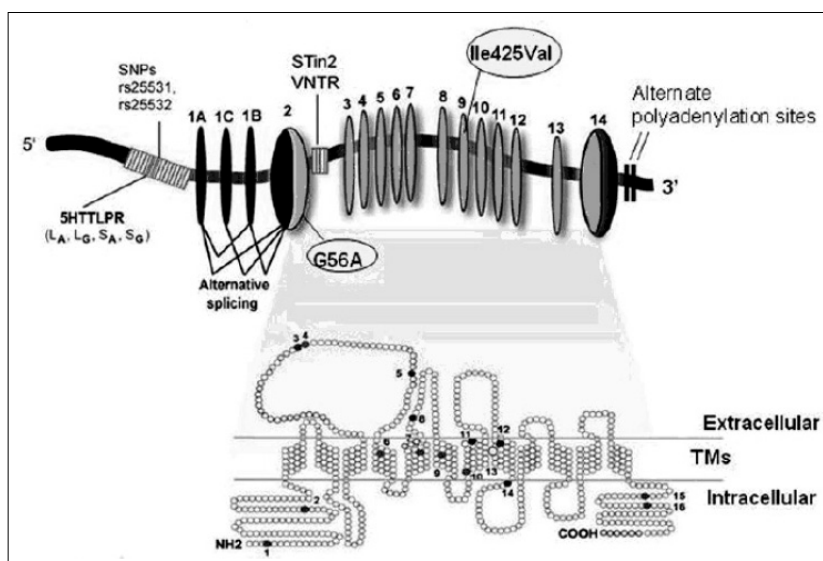


Figura 2. Struttura del gene SLC6A4 e della proteina 5-HTT.

Il grado di espressione di 5-HTT è controllato da un polimorfismo della lunghezza della regione del promotore (5-HTTLPR). Una delezione/inserzione di 44 bp in 5-HTTLPR crea un allele corto (S) [14 ripetizioni di sequenza] e un allele lungo (L) [16 ripetizioni], che altera l'attività del promotore (6). L'allele S induce un abbassamento dell'espressione di 5-HTT e dell'attività di ricaptazione, rispetto all'allele L (Figura 3).

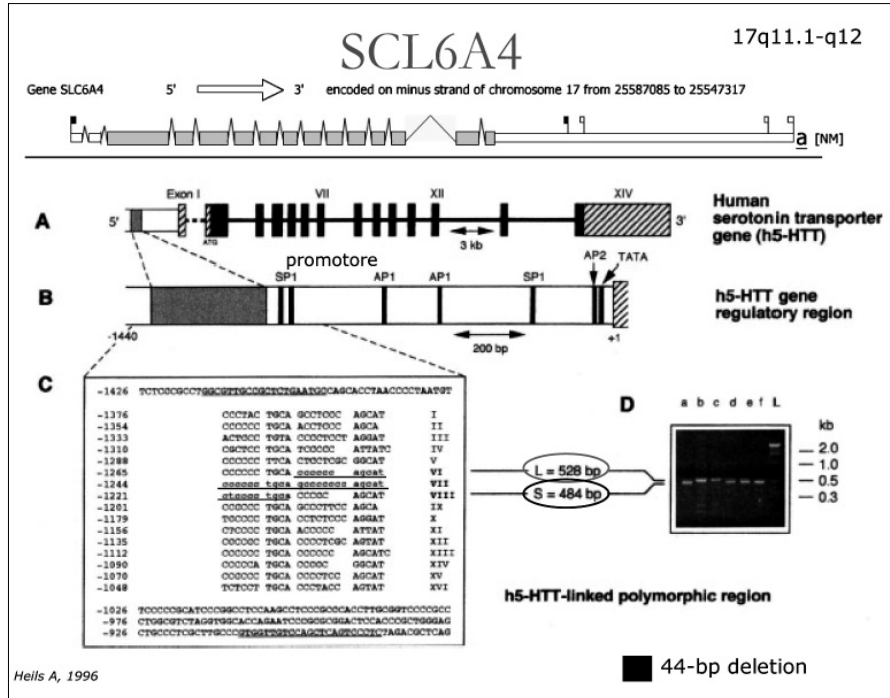


Figura 3. Rappresentazione schematica del polimorfismo 5-HTTLPR del gene SCL6A4.

All'interno dell'allele L è stato descritto uno SNP (single nucleotide polymorphism) [rs25531], che consente di suddividere ulteriormente l'allele in variante La e Lg (7). È stato riportato che i livelli di espressione dell'mRNA di 5-HTT del gene che contiene l'allele S o l'allele Lg sono equivalenti (8). La frequenza allelica di Lg è di 0.09-0.14 nei caucasici e di 0.24 negli afro-americani, e i tre alleli S, La e Lg appaiono agire in modo co-dominante (9). Una ricerca recente condotta utilizzando l'approccio triallelico (L_A , L_G , S) ha mostrato che le variazioni di 5-HTTLPR sono associate con la gravità dello stato depressivo (10), con la risposta alla sertralina nei pazienti con EP (11), con la risposta al trattamento con SSRIs nei pazienti con fobie sociali (12), e con la risposta dei pazienti depressi alla deplezione di triptofano (13).

Il secondo polimorfismo descritto (STin2) è un numero variabile di ripetizioni in tandem (VNTR), localizzato nel secondo introne del gene SCL6A4. I tre alleli più comuni di questo polimorfismo sono designati come 9, 10, 12, in base al numero di elementi VNTR presenti.

La frequenza della variante più comune, l'allele 12, è 0.54-0.66 nella popolazione generale. Il polimorfismo STin2 agisce come un regolatore trascrizionale, ed è stato dimostrato che l'allele 12/12 ha una maggiore attività trascrizionale rispetto all'allele 10/10 (Fiskerstrand *et al.*, 1999). Anche tale polimorfismo è stato studiato in relazione alla risposta alla terapia nei pazienti affetti con EP (11).

Altre varianti al locus SCL6A4 includono altri polimorfismi, come rs25532C>T (che produce una significativa riduzione della trascrizione di SERT in vitro) (14), rs16965628 e rs2020933 (15), rs2054847, rs140700 e rs2020942 (16), o SNPs della regione codificante che cambiano la struttura o la funzione della proteina trasportatrice, come I425V and G56A (Figura 2) (17-21).

Uno schema riassuntivo dei principali polimorfismi noti presenti all'interno del gene 5-HTT è riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Polimorfismi del gene 5-HTT . VNTR: variable number of tandem repeats. nn: non nota.

Polimorfismo	Posizione	Tipo	Funzione	Analizzato in pz EP
5-HTTLPR	Promotore	del 44bp (allele S)	S: ↓ espressione	si
rs25531	Promotore (all'interno di 5-HTTLPR)	ins 44bp (allele L) SNP A→G	L: ↑ espressione G: ↓ espressione A: ↑ espressione	si
STin2	Introne 2	VNTR 17bp (n. ripetizioni: 9-10-12)	12/12: ↑ espressione	si
rs25532	Promotore	SNP C→T	T: ↓ espressione	no
rs16965628	Introne 1	SNP C→G	C: ↑ espressione	no
rs2020933	Introne 1	SNP A→T	T: ↑ espressione	no
rs2054847	Introne 13	SNP C→T	nn	no
rs140700	Introne 6	SNP A→G	nn	no
rs2020942	Introne 3	SNP A→G	nn	no
I425V (rs38318599)	Esone 9	Cambio aminoacidico I→V	V: ↑ espressione	no
G56A (rs6355)	Esone 2	Cambio aminoacidico G→A	A: ↑ espressione	no

STUDI DI ASSOCIAZIONE TRA 5-HTT E EP

Recentemente, 4 diversi studi hanno analizzato i polimorfismi SERT, la loro associazione con il fenotipo EP e la loro associazione con la risposta clinica alla terapia con SSRI (tabella 2).

Il primo studio (22), riportava uno studio prospettico condotto su 89 uomini caucasici olandesi (la provenienza geografica è di fondamentale importanza in negli studi di associazione di SNPs, in quanto la frequenza può essere diversa nelle varie etnie) affetti da EP primaria. Lo IELT durante il coito è stato determinato mediante tecnica stop-watch per 1 mese. I controlli consistevano in 92 maschi olandesi. Tutti i pazienti con EP sono stati genotipizzati per i polimorfismi del promotore di 5-HTT, e le frequenze all'eliche ed i genotipi delle varianti L e S sono state comparate ai controlli. I risultati mostravano che nei pazienti EP, la media geometrica, la mediana e la media naturale dello IELT era, rispettivamente, 21, 26 e 32 secondi. Non c'erano differenze significative nei i polimorfismi indagati e nei genotipi tra pazienti e controlli (pazienti: S 47%, L 53%, LL 29%, SL 48%, SS 22%; controlli: S 48%, L 52%, LL 29%, SL 45%, SS 26%). Invece, nei pazienti con EP esisteva una differenza statisticamente significativa tra genotipi LL, SL e SS e le loro medie geometriche dello IELT ($P < 0.027$); i pazienti con genotipi LL avevano uno IELT significativamente più corto che quelli con altri genotipi. Gli Autori hanno concluso che il polimorfismo 5-HTTLPR è associato a effetti significativi sulla latenza di eiaculazione in maschi con EP primaria. I maschi con genotipi SS e SL avevano un tempo di eiaculazione più lungo del 100% e 90% rispettivamente rispetto ai pazienti con genotipo LL.

Un secondo studio (11), ha testato 82 uomini Iranian con EP per verificare se i pazienti con almeno una copia dell'allele S o Lg esibivano una più elevata incidenza di EP rispetto ai pazienti con alleli LaLa. La frequenza dell'allele S (70.7%) era significativamente più elevata nei pazienti con EP rispetto ai controlli (57.3%) ($p=0.001$), costituito da uomini sani della stessa origine geografica. Gli individui con almeno una copia dell'allele S riportavano una EP più prematura rispetto ai pazienti che erano omozigoti La ($P=0.001$). Infine, la prevalenza del genotipo S nei pazienti con EP era più alta rispetto ai soggetti di controllo (78% vs 65%, $p=0.02$; 51% vs 27%, $p=0.01$).

Questi risultati indicavano che gli uomini con genotipo SS, LgLg o SLg avevano un aumentato rischio di EP.

Comunque, tali differenze risultavano non statisticamente significative dopo l'applicazione della correzione di Bonferroni, ed una successiva pubblicazione (23) ha contestato il metodo statistico con cui è stata condotta l'analisi dei dati, mettendo in luce numerose discrepanze, in particolare sottolineando che i risultati non rispettavano l'equilibrio di Hardy-Weinberg, e dunque erano il risultato di una selezione viziata o di un'errore di laboratorio.

Un terzo studio, condotto dallo stesso gruppo (24), ha testato l'ipotesi secondo la quale i polimorfismi 5-HTTLPR e STin2 del gene SLC6A4 sono associati con la risposta agli SSRI nei pazienti con EP. Lo studio reclutava 246 maschi con EP che avevano assunto sertralina (un SSRI) per 14 settimane secondo uno schema predeterminato. Dei 227 pazienti che avevano completato il trattamento, 175 (77.1%) rispondevano alla sertralina (IELT >1 minuto). Complessivamente, i pazienti avevano un incremento di 3.7 volte nella media geometrica del IELT ($P=0.001$). I risultati hanno mostrato che la risposta al farmaco era significativamente migliore per i genotipi LaLa rispetto ai portatori del genotipo S ($P=0.001$). Il genotipo STin2 12/12 è stato trovato più spesso nei pazienti che rispondevano alla terapia ($P=0.001$), mentre la probabilità dei pazienti con genotipo LaLa di rispondere alla terapia era la più alta (odds ratio 4.66, 95% CI, 2.48-6.14). Questi risultati indicavano che il genotipo di 5-HTT contribuiva in maniera unica alla variazione dell'outcome del trattamento con SSRI nei pazienti affetti da EP.

Infine, un quarto studio (25), condotto su una popolazione turca di 70 pazienti con EP (comparata ad un identico gruppo di controllo), mirava a determinare il ruolo dei fattori genetici nell'eziopatogenesi della EP e la possibile identificazione di sottogruppi di pazienti. Anche in questo caso sono stati studiati i genotipi relativi al polimorfismo 5-HTTLPR. I risultati hanno mostrato che l'allele S era significativamente più frequente nei pazienti con EP rispetto ai controlli (LL 16% vs 17%, LS 30% vs 53%, SS 54% vs 28%; $P<0.05$). Gli stessi Autori hanno concluso che lo studio era preliminare e effettuato su una popolazione etnicamente molto selezionata, e che tale risultato va confermato una popolazione più ampia.

Referenza	SNP analizzati	n. pz/ n. ctrl (origine)	Parametri valutati	Frequenza genotipi pz/ctrl (%)	Conclusioni
<i>Janssen, 2009</i>	5-HTTLPR	89/92 (Olanda)	IELT	S=47/48 L=53/52 LL=29/29 SL=48/45 SS=22/26	No differenza genotipica tra pz e ctrl, ma pz con SS e SL hanno IELT più lungo di LL
<i>Safarinejad, 2009a</i>	5-HTTLPR rs25531, STin2	227/0 (Iran)	IELT, risposta alla sertralina	LaLa=26.8 SLa=31.3 LaLg=1.8 SLg=8.4 LgLg=4.4 SS=27.3 STin2 10/10=25.1 STin2 10/12=16.7 STin2 12/12=58.42	Pz LaLa e STin2 12/12 hanno una migliore risposta alla sertralina.
<i>Safarinejad, 2009b</i>	5-HTTLPR rs25531,	82/82 (Iran)	IELT	LaLa=22/35.4 LaLg=2.4/6.1 SLa=24.4/31.7 SS=35.4/20.7 SLg=11/4.9 LgLg=4.9/1.2	Genotipo SS più frequente in pz che nei ctrl. Genotipi SS, LgLg e SLg sono equivalenti e configurano un aumentato rischio di sviluppare EP
<i>Ozbek, 2009</i>	5-HTTLPR	70/70 (Turchia)	IELT	LL=16/17 LS=30/53 SS=54/28	Allele S più frequente nei pz che nei ctrl

Da un'analisi complessiva dei dati pubblicati si evince che i dati relativi alla frequenza dei diversi genotipi di 5-HTT sono contrastanti e, mentre alcuni riportano una maggiore frequenza del genotipo SS nei pazienti, altri non trovano tale associazione. Inoltre, tre dei quattro studi esistenti sono stati eseguiti su popolazioni etnicamente molto particolari, per cui ulteriori studi su popolazioni più ampie e di etnia diversa saranno indispensabili per chiarire la reale frequenza di questi genotipi nella popolazione.

Una trattazione separata merita l'uso della dapoxetina per il trattamento farmacologico della EP. La dapoxetina, unico farmaco con indicazione terapeutica specifica per la EP, ha mostrato in diversi studi di fase II e trials clinici caso-controllo di incrementare in maniera significativa il controllo percepito dell'eiaculazione, la soddisfazione durante il rapporto sessuale e lo IELT, quando somministrato al bisogno nei pazienti con EP. La conclusione dei diversi studi condotti con la dapoxetina in pazienti EP ha inoltre mostrato che questo farmaco riduce lo stress personale e le difficoltà interpersonali associate alla EP, ed era associato con un'elevata soddisfazione del paziente in trattamento (26-29). I più comuni effetti collaterali del farmaco sono nausea, vertigine, diarrea e emicrania, che hanno portato all'interruzione della terapia nel 1.3% dei controlli, 3.9% dei pazienti che assumevano la dose di 30 mg e nel 8.2% dei pazienti con dose da 60 mg. In conclusione, la dapoxetina migliora tutti gli aspetti della EP ed è generalmente ben tollerata in un'ampia popolazione di pazienti. Non sono al momento stati effettuati studi di correlazione tra la frequenza degli SNPs del gene 5-HTT e il trattamento con dapoxetina in pazienti affetti da EP.

BIBLIOGRAFIA

1. Waldinger MD *et al.* Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:274-81.
2. Palmer NR *et al.* Premature ejaculation: a clinical update. *Med J Aust.* 2008;188:662-6.
3. Patel K *et al.* Central regulation of ejaculation and the therapeutic role of serotonergic agents in premature ejaculation. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:681-90.
4. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2359-67.
5. McCarty EJ *et al.* Premature ejaculation: treatment update. *Int J STD AIDS.* 2010;21:77-81.
6. Collier DA *et al.* A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry.* 1996;1:453-60.
7. Gunthert KC *et al.* Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety reactivity in daily life: a daily process approach to gene-environment interaction. *Psychosom Med.* 2007;69:762-8.
8. Lesch KP. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:457-74.
9. Hu X *et al.* An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:8-16.
10. Zalsman G *et al.* Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-93.
11. Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin-transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int.* 2009 Jun 22. Epub ahead of print.
12. Stein M *et al.* Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2006;187:68-72.
13. Neumeister A *et al.* Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:978-86.
14. Wendland JR *et al.* A novel, putative gain-of-function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive-compulsive disorder. *Hum Mol Genet.* 2008;17:717-23.
15. Lipsky RH *et al.* Additional functional variation at the SLC6A4 gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B:153.
16. Lin C *et al.* Haplotype analysis confirms association of the serotonin transporter (5-HTT) gene with schizophrenia in the Han Chinese population. *Neurosci Lett.* 2009;453:210-3.
17. Kilic F *et al.* A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol.* 2003;64:440-6.
18. Lesch KP *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274:1527-31.
19. Lovejoy *et al.* The serotonin transporter intronic VNTR enhancer correlated with a predisposition to affective disorders has distinct regulatory elements within the domain based on the primary DNA sequence of the repeat unit. *Eur J Neurosci.* 2003;17:417-20.
20. Prasad HC *et al.* Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11545-50.
21. Sutcliffe JS *et al.* Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet.* 2005;77:265-79.
22. Janssen PK *et al.* Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2009;6:276-84.
23. Waldinger MD *et al.* Re: Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. M. R. Safarinejad *J Urol* 2009; *J Urol.* 2009;182:2983.

24. Safarinejad MR. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *J Urol.* 2009;181:2656-61.
25. Ozbek E *et al.* Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with premature ejaculation in a Turkish population. *Asian J Androl.* 2009;11:351-5.
26. Buvat J *et al.* Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol.* 2009;55:957-67.
27. Kaufman JM *et al.* Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int.* 2009;103:651-8.
28. Pryor JL *et al.* Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2006;368:929-37.
29. Salokangas RK. Dapoxetine for treatment of premature ejaculation. *Lancet.* 2006;368:1649; author reply 1649-50.

Le nuove terapie della eiaculazione precoce

B. GIAMMUSSO¹, C. CAMPAGNA², S. LA VIGNERA²

¹ *Unità Operativa di Andrologia, Clinica Urologica, Università di Catania;* ² *Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna e Dottorato di Ricerca in Andrologia, Riproduzione Umana e Scienze Biotecnologiche, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Catania*

INTRODUZIONE

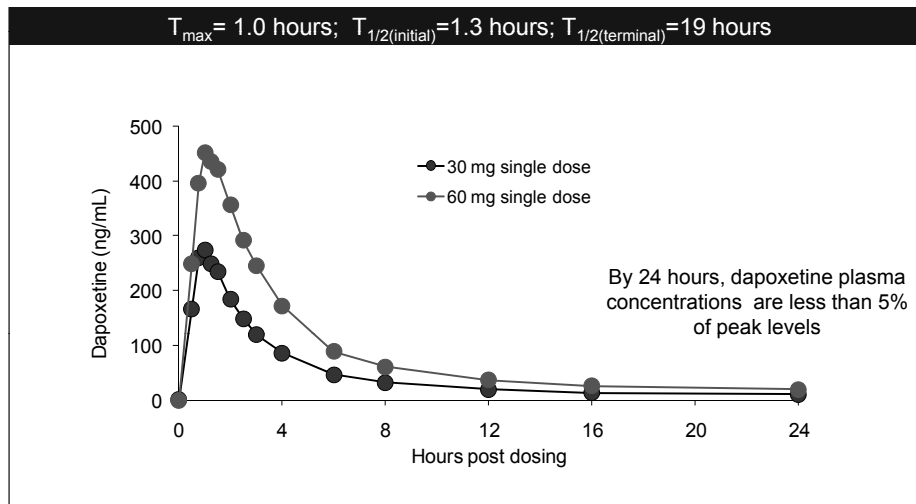
La prima segnalazione in letteratura scientifica riguardante la terapia farmacologica della eiaculazione precoce (EP) risale al 1943, e riporta i dati di efficacia di un anestetico locale per applicazione topica sul glande (1). Ad eccezione di alcune isolate segnalazioni sull'efficacia di clomipramina, solo nel 1994 apparve il primo studio placebo-controllato su efficacia e tollerabilità di un farmaco, paroxetina, appartenente alla classe degli SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors) (2). Da allora, una lunga serie di contributi scientifici ha confermato la significatività statistica dei dati di efficacia di clomipramina e delle cinque molecole appartenenti alla classe degli SSRI (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina). Sulla base di tali evidenze sperimentali, la terapia farmacologica della EP nell'ultimo decennio si è articolata su tre strategie di trattamento: terapia giornaliera con clomipramina o SSRI; terapia on-demand con clomipramina o SSRI; applicazione topica di anestetici locali sulla cute peniena. Controverso, e ad oggi non del tutto chiarito, è il ruolo dei PDE5 inibitori nel trattamento della EP. Numerosi autori hanno riportato miglioramenti significativi, in termini di incremento dello IELT (intravaginal ejaculatory latency time), in gruppi di pazienti con DE trattati con sildenafil da solo (3), o in associazione a paroxetina (4, 5), o dopo somministrazione di vardenafil (6), o con associazione di tadalafil e fluoxetina (7). Nessuno di questi studi raggiunge un livello di evidenza sufficiente a supportare una ipotesi di efficacia dei PDE5 inibitori nel trattamento dei pazienti con EP primaria; l'impiego di tali molecole nei pazienti con EP secondaria a DE trova al contrario un solido razionale clinico.

DAPOXETINA

Dapoxetina è il primo agente farmacologico approvato con specifica indicazione per EP. La molecola appartiene alla classe farmacologica degli SSRI, nell'ambito dei quali si caratterizza per la rapidità di azione e la breve emivita.

I dati preclinici di dapoxetina dimostrano una significativa inibizione del riflesso eiaculatorio, con azione localizzata a livello soprasspinale (8). L'azione farmacologica di dapoxetina consiste, come per gli altri SSRI, nel blocco dell'autorecettore presinaptico per la serotonina, con minima inibizione degli autorecettori per norepinefrina e dopamina. Le caratteristiche farmacocinetiche della molecola ne consentono, a differenza degli altri SSRI, la somministrazione al bisogno nel trattamento della EP (Tabella 1).

I dati di efficacia e tollerabilità di dapoxetina provengono da diversi studi di fase III, randomizzati, placebo-controllati e in doppio cieco, condotti su oltre 6000 pazienti. I parametri di efficacia esaminati in ciascuno di questi studi riguardavano il dato obiettivo dello IELT, e i dati soggettivi (PRO – patient reported outcomes) ricavati da questionari quali il PEP (Premature Ejaculation Profile) e il CGIC (Clinical Global Impression of Change).

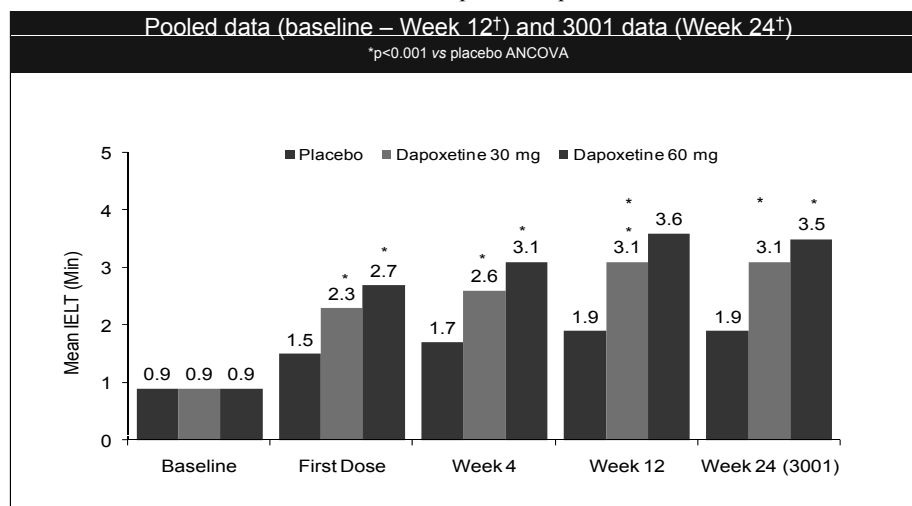
Tabella 1. Farmacocinetica di dapoxetina.

Study code: C-2004-010

Modi et al. (2006) J Clin Pharmacol 46:301-309

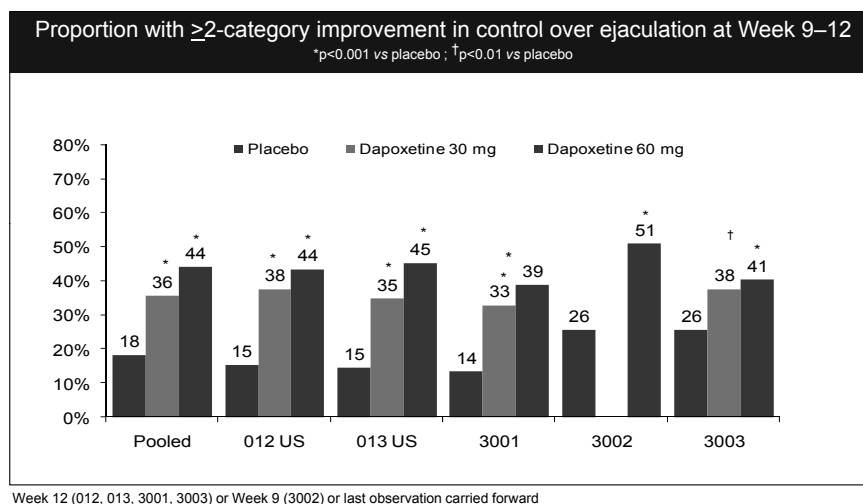
Efficacia di dapoxetina – variazioni dello IELT

La variazione dello IELT dopo somministrazione di dapoxetina, paragonata al placebo, si dimostra statisticamente significativa in tutti gli studi clinici di fase III. Pryor JL e coll. riportano un incremento, rispetto a un valore di baseline di circa 0,9 minuti, misurabile in valore medio di 2,78 minuti nel gruppo trattato con dapoxetina 30 mg, e 3,32 minuti nel gruppo trattato con 60 mg (9). Risultati paragonabili provengono dallo studio di Buvat J e coll., condotto su 1162 pazienti in 22 Paesi (10) (Tabella 2).

Tabella 2. Variazioni medie dello IELT durante terapia con dapoxetina.[†]Week 12 (012, 013, 3001, 3003) or Week 24 (3001) or last observation carried forwardMcMahon et al. (2008) Presented at ESSM/ISSM; Data on file;
Buvat et al. (2009) Eur Urology DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.025

Tutti i trials clinici condotti su dapoxetina riportano un generale miglioramento dei parametri soggettivi riferiti dai pazienti. Nello studio di Pryor JL e coll., la percentuale di soggetti con percepito controllo sull'eiaculazione progredì, dallo 0,3% della baseline, al 23,9% e al 30,2% nei soggetti trattati rispettivamente con dapoxetina 30 mg e 60 mg (Tabella 3).

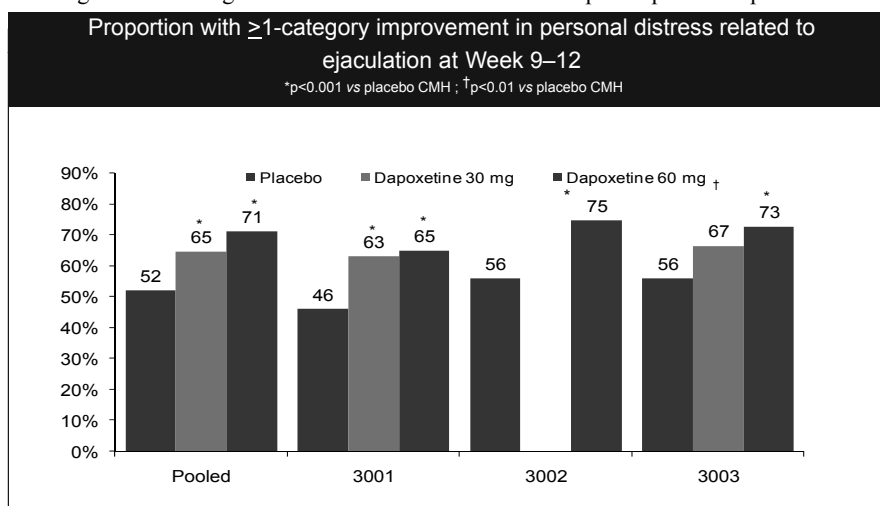
Tabella 3. Miglioramento del controllo eiaculatorio durante terapia con dapoxetina.



Data on file; Kaufman et al. (2008) BJU Int. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08165.x

Allo stesso modo, il livello di soddisfazione nel rapporto sessuale (“buono” o “molto buono”) progredì, dal 21% della baseline, al 38,7% e 46,5% con i rispettivi dosaggi di 30 e 60 mg (Tabella 4).

Tabella 4. Miglioramento negli indici di soddisfazione sessuale dopo terapia con dapoxetina.

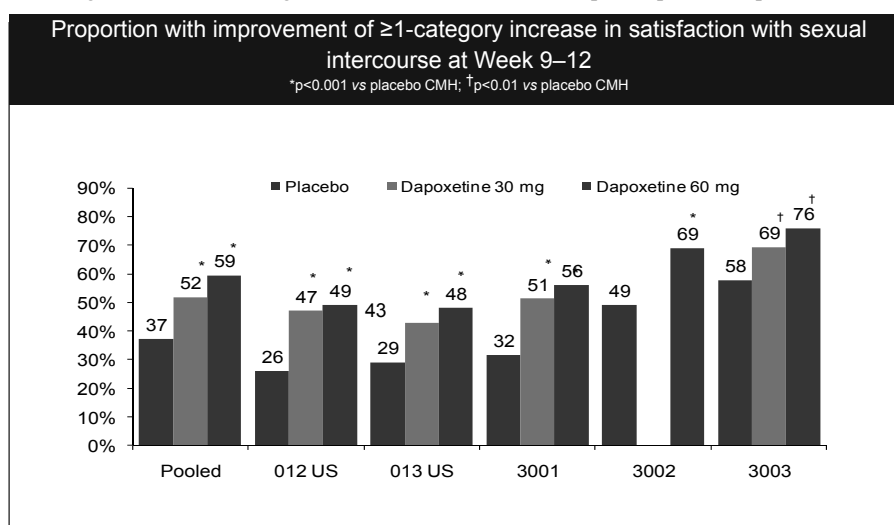


CMH :Cochran-Mantel-Haenszel
Week 12 (012, 013, 3001, 3003) or Week 9 (3002) or last observation carried forward

Data on file; Buvat et al. (2009) Eur Urology DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.025;
Kaufman et al. (2008) BJU Int. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08165.x

Risultati significativi provengono anche dall'analisi di outcomes riportati dalle partner dei pazienti trattati. La percentuale di riferita soddisfazione nel rapporto sessuale migliorò, dopo trattamento del partner con 30 mg e 60 mg, rispettivamente dal 53% al 72%, e dal 58% al 78%(9). Miglioramenti simili furono descritti per il "partner-rated personal distress" e per il grado di difficoltà interpersonale correlata al disturbo eiaculatorio (10) (Tabella 5).

Tabella 5. Miglioramento del disagio correlato all'eiaculazione dopo terapia con dapoxetina.



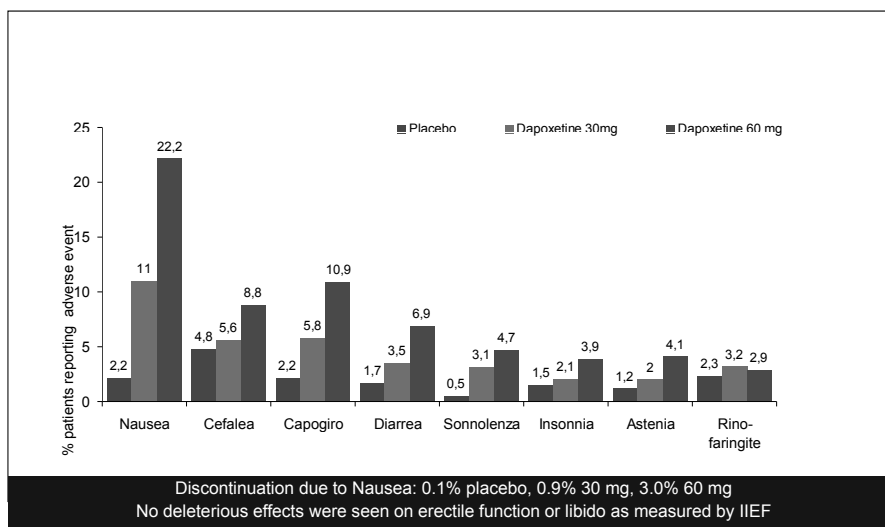
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel
Week 12 (012, 013, 3001, 3003) or Week 9 (3002) or last observation carried forward

Data on file

Tollerabilità e sicurezza di dapoxetina

Gli studi clinici di fase III condotti su dapoxetina evidenziano un profilo di buona tollerabilità e sicurezza. Lo studio di Buvat J e coll. rileva una incidenza complessiva di eventi avversi pari al 56,2% dopo somministrazione di 30 mg e 68,1% con la dose di 60 mg, a fronte di un 38,4% con placebo. In tutti i trials, gli eventi avversi furono generalmente di severità da lieve a moderata.

L'esame dettagliato degli eventi avversi riportati in fase di sperimentazione rivela evidenti sovrapposizioni con il profilo di tollerabilità degli SSRI long-acting; gli eventi avversi più frequenti sono nausea, diarrea, sonnolenza, capogiro, cefalea (9) (Tabella 6). L'incidenza di eventi avversi seri oscilla, nei diversi trials, fra l'1% e il 4%, e l'incidenza di interruzione di terapia per eventi avversi è inferiore al 10% (9-10). Degna di nota è la segnalazione di casi isolati di sincope dopo assunzione di dapoxetina. Pryor JL e coll. riportano 2 casi di sincope nel gruppo trattato con placebo (0,2%), 3 casi nel gruppo trattato con 30 mg (0,3%) e 2 casi nel gruppo trattato con 60 mg (0,2%). I casi di sincope registrati dopo assunzione di dapoxetina risultano essere di natura vasovagale, e generalmente si presentano alla prima somministrazione. A differenza degli SSRI long-acting, la terapia con dapoxetina è associata a una non significativa incidenza di effetti collaterali sulla sfera sessuale, quali disfunzione erettile e calo di libido, al pari di effetti rilevabili su tono dell'umore e affettività (11).

Tabella 6. Eventi avversi con incidenza $\geq 2\%$ durante terapia con dapoxetina.

McMahon et al. (2008) Presented at ESSM/ISSM

ANESTETICI DI CONTATTO

La terapia topica della EP fonda il proprio razionale sull'azione desensibilizzante, in grado di ritardare il raggiungimento del riflesso orgasmico senza alterarne la percezione (12). Dati di efficacia significativa provengono da studi condotti su applicazione topica di lidocaina e prilocaina, con un incremento dello IELT di 6-8 minuti (vs. 1-2 minuti con placebo) (13). Altrettanto significativi appaiono i dati di efficacia di una formulazione di lidocaina e prilocaina in aerosol, con incremento fino a 8 volte dello IELT (14). Tali preparati ad azione topica prevedono un utilizzo al bisogno, e offrono il vantaggio di una sostanziale assenza di effetti collaterali sistemici. Sono però descritti effetti collaterali locali, quali il deficit di mantenimento dell'erezione da ipoestesia del glande, e la perdita di sensibilità vaginale nella partner. Le modalità di applicazione, inoltre, possono interferire negativamente con la spontaneità di rapporto sessuale.

TRAMADOLO

Tramadolo è un analgesico oppioide, del quale si riportano in letteratura alcune esperienze di impiego nella terapia della EP. Il razionale di impiego, non del tutto chiarito, sembrerebbe fondarsi sull'azione antinocicettiva associata all'attivazione dei recettori μ per gli oppioidi, che può ridurre la sensibilità locale della superficie del glande. Si ipotizza inoltre un'attività di inibizione del reuptake della serotonina per interazione di tramadolo con i recettori 5 HT-1 e 2c.

Due studi clinici, condotti su popolazioni poco numerose, hanno valutato l'efficacia di tramadolo nel trattamento della EP, registrando un incremento dello IELT medio da 1,2 minuti alla baseline a 7,4 minuti durante terapia, e rilevando un incremento significativo della capacità di controllo nel 98% dei soggetti trattati (15-16).

BIBLIOGRAFIA

1. Shapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol*, 1943; 50-374.
2. Waldinger MD *et al.* Paroxetine treatment of early ejaculation; a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1377.
3. Abdel-Hamid IA *et al.* Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in early ejaculation. *Int J Impotence Res* 2001; 13:41.
4. Salonia A *et al.* A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with early ejaculation. *J Urol* 2002; 168:2486.
5. Chen J *et al.* Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to SSRI in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61:197.
6. Aversa A *et al.* Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2009; 21:221-7.
7. Mattos RM *et al.* Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Urol Int* 2008; 80(2):162-5.
8. Clement P *et al.* Supraspinal site of action for the inhibition of ejaculatory reflex by dapoxetine. *Eur Urol* 2007; 51:825.
9. Pryor JL *et al.* Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind randomised controlled trials. *Lancet* 2006; 368:929.
10. Buvat J *et al.* Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009; 55:957.
11. Casey R *et al.* Effects of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation on the erectile function and scales of mood and affect. *Eur Urol Suppl.* 2008; 186:7(3).
12. Morales A *et al.* A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007; 100:493.
13. Busato W *et al.* Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004; 93:1018.
14. Dinsmore WW *et al.* Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2006; 99:369.
15. Salem EA *et al.* Tramadol HCl has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008; 5:188.
16. Safarinejad MR *et al.* Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:27.

La fertilità nei disturbi dell'eiaculazione

A.A. SINISI, D. ESPOSITO, V. PALOMBO, P. PUNZO, G. BELLASTELLA

Cattedra di Endocrinologia, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Sezione di Endocrinologia ed Andrologia Medica, Seconda Università di Napoli

EZIOLOGIA DELL'INFERTILITÀ DA DISORDINI DELL'EIACULAZIONE

L'alterazione dell'eiaculazione, cioè la compromissione dell'espulsione del seme dall'uretra durante il rapporto, oltre a rappresentare un problema sessuale per il paziente e la coppia, può essere responsabile d'infertilità (1). La mancata emissione delle componenti del liquido seminale provenienti dai tubuli, dall'epididimo e dalle ghiandole sessuali accessorie (prostata, vescicole seminali) nella porzione posteriore dell'uretra sono responsabili della condizione di **aneiaculazione**, mentre le alterazioni della fase espulsiva sono alla base della **retroieiaculazione** completa o incompleta, con passaggio totale o parziale o intermittente del seme in vescica. Alterazioni dell'eiaculato con assente o ridotto volume dell'eiaculato si hanno nell'ostruzione dei dotti eiaculatori per cause congenite (cisti mulleriane, aplasia prossimale dei vasa deferenti) o acquisite (postinfettive, postchirurgiche, da calcoli). Si calcola che la sola eiaculazione retrograda incida per lo 0.7-2% delle cause di infertilità maschile (2). Se si considera che anche le alterazioni funzionali della fase eiaculatoria, come l'eiaculazione precoce e quella ritardata, possono essere causa di compromissione del potenziale di fertilità maschile, ci si rende conto dell'importanza della diagnosi e terapia dei disturbi dell'eiaculazione nella gestione della infertilità di coppia. In questa relazione esamineremo le condizioni di aneiaculazione e di retroieiaculazione, le cui principali cause e la relativa frequenza sono riportate nelle tabelle 1 e 2 (3).

DIAGNOSI

L'assenza di eiaculato o l'emissione di un volume di eiaculato molto basso e vischioso dopo l'orgasmo sono suggestivi di un disturbo dell'eiaculazione. La diagnostica dell'aneiaculazione si basa sull'assenza di eiaculato (dry sex), emissione dopo il rapporto di urine non vischiose, fruttosio-negative e con assenza di spermatozoi nel sedimento. La retroieiaculazione è sospettata quando vi è assenza di eiaculato dopo l'orgasmo, emissione di urine a pene eretto e diagnosticata sulla base della presenza di fruttosio e di spermatozoi nel sedimento urinario.

Vi possono essere delle condizioni di retroieiaculazione incompleta con emissione di eiaculato di basso volume (<1 mL) vischioso talora in maniera intermittente. In questo caso l'assenza di spermatozoi nell'eiaculato (o la presenza di rari spermi) combinata all'evidenza di spermatozoi in numero alto (>15/campo microscopico) nell'esame del sedimento delle urine raccolte dopo l'orgasmo orienta per la diagnosi di retroieiaculazione. Un basso volume di eiaculato vischioso, con fruttosio negativo e pH acido si trova anche nelle alterazioni organiche delle vie escrettrici basse congenite (cisti mulleriane, aplasia vasa prossimali) o acquisite. Alla diagnosi di condizione e di causa necessita accompagnare l'accertamento della potenziale fertilità del soggetto. Naturalmente i dati clinici (anamnesi, esame clinico generale e dei genitali, valutazione psicossessuologica e neurologica) e di laboratorio (esame del liquido seminale, sedimento urine, dosaggio sierico di FSH, ed Inibina B) avranno bisogno del supporto della diagnostica di immagine (ecografia tran-

srettale della prostata e delle vescicole seminali, ecografia testicolare, radiologia con contrasto delle vie escretrici) per la diagnosi differenziale (1, 3). Nei difetti congeniti delle vie escretorie può essere indicato lo studio genetico (fibrosi cistica, Young disease). La biopsia o l'aspirato testicolare possono essere indicati in casi selezionati allo scopo di accertare la presenza di gameti e, preferibilmente, di recuperarli, per l'eventuale trattamento dell'infertilità con PMA.

Tabella 1. Eziologia dell'eiaculazione retrograda e dell'aneiaculazione.

Tipo	Insorgenza	Causa
Anatomica	Acquisita	Prostatectomia (transuretrale/aperta) Chirurgia collo vescicale Fibrosi collo vescicale
	Congenita	Emergenza ectopica del dotto deferente Incompetenza del collo vescicale Stenosi uretrale Estrofia / Epispadia
Neurogenica	Acquisita	Dissezione dei linfonodi retroperitoneali Simpatectomia Chirurgia aorto-iliaca Escissione rettale addomino-perineale Danno midollo spinale
	Neuropatie	Diabete mellito Sclerosi multipla
Tossica		Alcool Morfina Cocaina
Farmaci		Recettori alfa-bloccanti Antiipertensivi Antipsicotici Antidepressivi
Idiopatica (psicogena)		

TERAPIA DELL'INFERTILITÀ NEI DISORDINI EIAICULATORI

Il trattamento delle condizioni di infertilità da aneiaculazione o di retroeiaculazione dipende dalla condizione responsabile e dallo stato della spermatogenesi. Il primo approccio è mirato ad ottenere l'ante-emissione del seme durante il rapporto. In alternativa si può ricorrere al recupero di spermatozoi competenti a fertilizzare dalle urine, dalle vie genito-urinarie o dal testicolo. La terapia eziologia sarà possibile quando il disordine è dovuto a condizioni trattabili ben identificate. In alcuni casi la sospensione farmaci interferenti con l'eiaculazione, la terapia delle infezioni, la psicoterapia, la correzione chirurgica delle patologie uretrali, la correzione dei disordini metabolici possono risolvere il problema. L'approccio sintomatico si incentra sulla terapia farmacologia e sul recupero dei gameti per la PMA.

Tabella 2. Frequenza delle principali cause di retroeiaculazione ed aneiaculazione (modificata da 3,4).

Eziologia	RETROEIAICULAZIONE	ANEIAICULAZIONE
	%	%
Dissezione dei linfonodi retro peritoneali	29.2	7
Idiomatica o sconosciuta	25.9	2
Diabete mellito	13.5	0.7
Chirurgia colon-retto		0.1
Resezione transuretrale della prostata, chirurgia collo vescicale	18.7	
Congenita	2.6	
Stenosi uretrale	2.3	
Danno del midollo spinale	1.8	86
Insufficienza collo vescicale	1.5	
Chirurgia retroperitoneale	1.2	6
Epispadia	0.9	
Sclerosi multipla	0.9	0.1
Operazione ai genitali	0.3	
Organica/trauma sconosciuto	1.4	0.1
Farmaco - indotta (tioridazina)	0.3	
Cisti vescicole seminali	0.3	

Il trattamento farmacologico della retroeiaculazione si incentra sull'uso di farmaci che stimolano il tono simpatico o che riducono il tono parasimpatico allo scopo di ottenere la contrazione dei vasi deferenti, della prostata e del collo vescicale (1, 3). Le principali classi di farmaci utilizzate sono alfaagonisti recettoriali o aumentanti il release o la disponibilità recettoriale di adrenalina, anticolinergici ed antistaminici: solfato di efedrina, pseudoefedrina cloridrata, fenilpropanalamina cloridrata da sola o associata a clorfenilamina, bromo fenilamina, midodrina ed imipramina (3, 4). I farmaci più utilizzati ed efficaci nel trattamento della eiaculazione retrograda sono l'imipramina, la pseudoefedrina, la midodrina e la clorfeniramina in associazione alla fenilpropanalamina (3-6). Questi trattamenti sono risultati efficaci nel revertire la retroeiaculazione nel 50% dei casi ed hanno portato a gravidanza spontanea in 1/3 dei casi che desideravano la fertilità (3, 4). I risultati sembrano indipendenti dall'eziologia della retroeiaculazione (4). Nella metanalisi di Kamische e Nieschlag (3) l'imipramina (Tofranil) è stato il farmaco somministrato nel 90% dei casi che avevano ottenuto una gravidanza. Buoni risultati con l'imipramina sono riportati anche in caso di retroeiaculazione da chirurgia retroperitoneale (7). Pertanto, l'imipramina è da considerare di prima scelta e va utilizzata a dosaggi di 25-50 mg al giorno per più giorni (da 7 a 14). La midodrina (Gutron) appare altrettanto efficace sia per somministrazione acuta in vena (5-40 mg) che cronica per os (2.5-7.5 mg) (3, 4, 6). La somministrazione per os è meglio tollerata e sicura (6). Anche l'associazione clorfeniramina e fenilpropanolamina (50 mg per os) è risultata efficace. Questi farmaci, midodrina e associazioni, sono stati proposti come seconda scelta. È possibile usare in sequenza i vari preparati e talora associare più classi di farmaci. In pazienti diabetici con retroeiaculazione è stata confrontata la somministrazione di imipramina (25 mgx2/

die per 14 gg), pseudoefedrina (120 mgx2/die per 14) o di entrambi con risultati migliori (61% di reversione) con la somministrazione combinata (5).

Nel caso di insuccesso della terapia farmacologia, gli spermatozoi possono essere recuperati dalle urine emesse o dalla vescica dopo l'orgasmo ed utilizzati per l'inseminazione intrauterina o in vitro. In alcuni studi è stata utilizzata la stimolazione dell'eiaculazione con l'elettrovibrazione. I risultati con l'inseminazione intrauterina sono scarsi (1, 3, 4), mentre apparentemente potrebbero essere migliori con le tecniche in vitro (ICSI) (8, 9), ma i dati sono limitati e mancano studi comparativi. La scelta verso tecniche in vitro è dettata dalla qualità degli spermatozoi recuperati e decisa da caso a caso. Uno dei problemi principali è l'alterazione funzionale degli spermatozoi a causa delle del pH e dell'osmolarità delle urine. Viene raccomandata l'alcalinizzazione delle urine con l'assunzione di bicarbonato (1-4 g/di nei 3 gg precedenti) o bevendo acqua alcalina (Vichy). Gli spermatozoi del pellet urinario vengono poi raccolti nel medium (Tyrode o HAM), che può essere instillato mediante catetere anche nella vescica. Una nuova modalità di preparazione dei pazienti candidati al recupero degli spermatozoi per retroeiaculazione è stata messa a punto recentemente e basata sulla assunzione per os di una soluzione (soluzione di Liverpool) che modifica il PH e l'osmolarità urinaria (10). I risultati sembrano eccellenti in termini di qualità in vitro degli spermatozoi, ma occorre validarla in termini di risultati nella fertilizzazione in vivo.

Il trattamento farmacologico dell'aneiaculazione è possibile con farmaci alfa-agonisti solo nei casi non dovuti a danno spinale, che purtroppo rappresenta la condizione più frequente (Tab. 2). I risultati sono inferiori rispetto ai casi di retroeiaculazione: meno del 15% dei casi risponde con comparsa di eiaculazione utilizzando l'imipramina (4). Migliori risultati sono ottenuti con la midodrina con comparsa di eiaculazione o anche retroeiaculazione nel 50-60% dei casi (4,11). I risultati in termini di gravidanze spontanee sono tuttavia molto scarsi. Nei casi dovuti a lesione midollare la terapia medica utilizzata in vecchi studi era basata sulla somministrazione di parasimpaticomimetici come la fisostigmina e la neostigmina con una certa efficacia, ma entrambi i farmaci sono stati abbandonati per gli importanti effetti collaterali (4). In questa categoria di pazienti è di prima scelta l'induzione dell'eiaculazione con la stimolazione peniena (12) con elettrovibratore, mentre come seconda scelta si può ricorrere alla elettroeiaculazione, che non è scevra di pericoli e va condotta in anestesia (4, 12, 13). L'elettrostimolazione induce eiaculati con spermatozoi di qualità sovrapponibile a quelli ottenuti con eiaculazione spontanea (14) e appare di elevata efficacia in termini di gravidanze ottenute in vitro (15). La vibrostimolazione è semplice da effettuare ed è sicura, garantendo risultati sovrapponibili all'elettrostimolazione in termini di risposta eiaculatoria e di qualità degli spermatozoi (3, 4, 12, 13). Sembra che il trattamento con midodrina migliori i risultati della vibrostimolazione (16). Gli spermatozoi recuperati dopo eiaculazione indotta da vibro o elettrostimolazione possono essere utilizzati per la fecondazione assistita con tecniche come la ICSI, possono essere congelati ed utilizzati per successivi tentativi di PMA (1, 4, 13, 17).

Nei casi in cui non è possibile ottenere spermatozoi attraverso l'eiaculato o le urine si può procedere al recupero chirurgico dei gameti e alla fecondazione mediante ICSI (18).

ESPERIENZA PERSONALE

Nella nostra casistica di 28 maschi infertili da eiaculazione retrograda abbiamo utilizzato come trattamento medico imipramina 50 mg/di per 2 settimane (in 19 casi) o midodrina (7.5 mg/di) in 9 casi. In 18 casi (13 trattati con imipramina e 5 con midodrina) si è ottenuta una eiacu-

lazione anterograda ed in 5 anche gravidanze (3 spontanee, 2 assistite). Sei casi non responsivi (2 diabetici, 1 con danno spinale, 1 con cisti mulleriana, 1 con intervento retroperitoneale ed 1 idiopatico) hanno accettato il recupero chirurgico dei gameti ed in 3 si è ottenuta una gravidanza con PMA.

CONCLUSIONI

La condizione di infertilità maschile da disordine eiaculatorio va ricercata in tutti i soggetti con basso volume dell'eiaculato o con assenza di eiaculato. La diagnosi di retroeiaculazione è semplice se si effettuano i corretti step valutativi clinico-laboratoristico e soprattutto con l'esame delle urine raccolte dopo l'orgasmo. La diagnosi di aneiaculazione da disordine della fase eiaculatoria pone problemi diagnostico-differenziali con altre forme di compromessa emissione del seme (ipogonadismo, ostruzioni congenite delle vie referenziali e dei dotti eiaculatori). Il trattamento dell'infertilità da eiaculazione retrograda può essere non invasivo e si basa sulla somministrazione di farmaci che aumentano il tono simpatico (imipramina, midodrina, pseudoefedrina) e sul recupero di spermatozoi dalle urine. L'aneiaculazione può essere trattata con terapia farmacologia simile nei casi non dovuti a danno midollare, ma i risultati in termini di induzione dell'eiaculazione e di gravidanze sono minori rispetto alle condizioni di retroeiaculazione. Nei soggetti con danno midollare è efficace l'elettro-vibrazione applicata al pene. La tecnica è semplice e sicura e da risultati abbastanza simili alla elettroeiaculazione, che richiede l'ospedalizzazione e l'anestesia. Tale approccio va riservato ai casi resistenti alla stimolazione con vibratore. Ovviamente in entrambe queste procedure la fecondazione si può ottenere ricorrendo alla inseminazione in vitro dei gameti recuperati. Ultima risorsa è il prelievo chirurgico dei gameti dai testicoli.

BIBLIOGRAFIA

1. Vale J Ejaculatory dysfunction. *BJU International* 1999, 557-63.
2. Yavetz *et al.* Retrograde ejaculation. *Hum Rep* 1994, 381-6.
3. Kamischhke A, Nieschlag E, Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 448-474.
4. Kamischhke A, Nieschlag E, Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 22: 333-44.
5. Arafa M *et al.*, Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008,5:194-8.
6. Blanchard-Dauphin A *et al.* Treatment of sperm transport disturbances by midodrine (Gutron) per os. Retrospective study about 16 subjects. *Annales de Radaptation et de la Medicine Physique* 2005,48: 34-40.
7. Ochsenkuhn R *et al.* Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. *Int J Androl* 2002, 22: 173-7.
8. Nikolettos N *et al.* The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation. *Hum Reprod* 1999, 14: 2293-6.
9. Zhao Y *et al.* Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases. *Arch Androl* 2004: 50, 391-4.
10. Aust TR *et al.* Development and in vitro testing of a new method of urine preparation for retrograde ejaculation: the Liverpool solution. *Fertl Steril* 2008, 89: 885-91.

11. Safarinejad MR, Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study. *Int J Inpot Res* 2009; 21, 213-20.
12. Brackett NL, Semen retrieval by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *Hum Rep Update* 1999; 5, 216-22.
13. Sonksen J, Ohl DA, Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25, 324-32.
14. Shieh JY *et al.* A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84, 535-540.
15. Hovav Y *et al.* Comparison of semen quality obtained by electroejaculation and spontaneous ejaculation in men suffering from ejaculation disorder. *Hum Rep* 2002;17, 3170-2.
16. Soler *et al.* Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol* 2007; 178, 2082-86.
17. Hovav *et al.* The use of ICSI with fresh and cryopreserved electroejaculates from psychogenic anejaculatory men. *Hum Rep* 2002;17, 390-2.
18. Lochner-Ernst D *et al.* Conservative and surgical semen retrieval in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35, 463-8.

Stampato nel mese di febbraio 2010
presso la C.L.E.U.P. "Coop. Libreria Editrice Università di Padova"
Redazione, tipografia e amministrazione: Via G. Belzoni, 118/3 - 35121 Padova
(Tel. 049 8753496)
www.cleup.it