

Physiologie et pharmacologie de l'éjaculation

par Olivier Rampin* & François Giuliano**

* Analyse et Modélisation en Imagerie Biologique, Bat. 327, INRA 78357, Jouy-en-Josas Cedex :

** Service d'Urologie et Groupe de recherche en Urologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex. Tél. : 33 (1) 45 21 34 55. Fax : 33 (1) 45 21 21 70. E-mail : giuliano@cyber-sante.org

Reçu le 13 juillet 2004

RÉSUMÉ

L'éjaculation nécessite un jeu d'acteurs périphériques composé notamment de fibres musculaires, lisses et striées, et de cellules glandulaires et endothéliales. Ils sont placés sous la commande d'une innervation motrice, végétative et somatique, essentiellement d'origine spinale, elle-même sous le contrôle de structures cérébrales et sous l'influence de facteurs endocrines, notamment stéroïdiens. Leur mise en jeu requiert des afférences sensibles et comprend deux étapes, l'émission, sous commande autonome, et l'éjaculation proprement dite qui nécessite en outre des motoneurons somatiques.

Cette revue décrit tout d'abord l'innervation périphérique du tractus génital impliqué dans l'éjaculation avec une composante sympathique prédomi-

nante, qui libère la noradrénaline et des neuropeptides, mais également parasympathique et somatique. Au niveau spinal, les circuits de contrôle sont organisés en réseaux et sont sous l'influence de structures supra-spinales que des lésions ou stimulations sélectives ainsi que des traçages trans-synaptiques rétrogrades utilisant des virus neurotropes ont permis de mettre en évidence. Parmi ces structures, l'aire préoptique médiane et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus constituent des sites majeurs de régulation. Par ailleurs les systèmes sérotoninergiques mais également dopaminergiques et adrénergiques sont impliqués dans la commande de l'éjaculation et constituent des cibles privilégiées pour un traitement pharmacologique de ses dysfonctions.

SUMMARY Physiology and pharmacology of ejaculation

Ejaculation requires an interplay of peripheral actors comprising, among others, smooth and skeletal fibers, glandular and endothelial cells. These actors are driven by vegetative and somatic innervations, deriving essentially from the spinal cord, in turn controlled by cerebral structures and endocrine factors, mostly steroids; These controls require sensitive afferences and command two steps, emission under autonomic control, and ejaculation *per se* which further involves somatic motoneurons.

This review first describes the peripheral innervation of the part of the genital tract concerned in ejaculation, in which the sympathetic component is predominant and releases noradrenalin and neuropeptides;

however parasympathetic and somatic components also play a role. At the spinal level, control circuits are organized into networks influenced by spinal structures, which have been discovered through selective lesions or stimulations, as well as by retrograde trans-synaptic tracing with neurotropic viruses. Among these structures, the median preoptic area and the hypothalamic paraventricular nucleus are major regulation sites. On the other hand, serotonergic and also dopaminergic and adrenergic systems are implicated as well in the command of ejaculation ; the latter constitute privileged targets for a pharmacological treatment of dysfunctions.

PHYSIOLOGIE DE L'ÉJACULATION

Les acteurs périphériques de l'éjaculation sont des fibres musculaires lisses du tractus génital, présentes dans la paroi de l'épididyme, du canal déférent, des vésicules séminales, de la prostate et des vaisseaux sanguins qui les irriguent, des fibres musculaires striées des muscles

périnéaux, des cellules sécrétrices et des cellules endothéliales. Ils sont placés sous la commande d'une innervation motrice d'origine autonome et somatique, leur développement et leur activité sont régulés par les hormones stéroïdes sexuelles, enfin ils envoient des messages nerveux sensitifs vers le système nerveux central. Au cours de l'excitation sexuelle apparaît également une



importante adaptation vasculaire de la région pelvienne, elle-même placée sous le contrôle de l'innervation autonome. L'émission est dépendante du fonctionnement des canaux déférents, des vésicules séminales, de la prostate et du col de la vessie, et donc de leur contrôle par l'innervation autonome motrice. Pendant l'émission, la queue de l'épididyme et le canal déférent se contractent au même rythme, poussent les spermatozoïdes vers le canal éjaculateur et ainsi les produits de la sécrétion des glandes sexuelles s'accumulent dans l'urètre proximal. L'éjaculation, ou expulsion violente des produits accumulés dans l'urètre proximal, dépend des muscles striés périnéaux, principalement les muscles bulbo-spongieux et ischio-caverneux, mais aussi les sphincters striés anal et de l'urètre, et le releveur de l'anus (Peterson & Steiner, 1970) commandés par le nerf honteux moteur. Chez l'Homme, la contraction rythmique des muscles striés est contemporaine de l'orgasme (Kollberg *et al.*, 1962). La démonstration d'une activité rythmique à la fois des muscles striés périnéaux et de certaines glandes annexes suggère également la participation de l'innervation autonome à ce mécanisme. Durant l'émission et l'éjaculation, la fermeture du col de la vessie prévient l'éjaculation rétrograde ou passage de liquide séminal dans la vessie.

INNERVATION DU TRACTUS GÉNITAL

Le testicule, l'épididyme et les glandes sexuelles annexes reçoivent une innervation autonome sympathique et parasympathique, et sont la source d'une innervation sensitive (Benson, 1994; Houdeau *et al.*, 2001; Setchell *et al.*, 1994). Les voies nerveuses motrices autonomes, sympathiques et parasympathiques, dérivent de plexus nerveux pré-vertébraux qui entourent les artères. Le plexus coeliaque reçoit une innervation sympathique des nerfs splanchniques thoraciques et lombaires, et une innervation parasympathique du nerf vague. Le plexus intermésentérique relie le plexus coeliaque à ceux qui sont plus caudaux. Le plexus mésentérique caudal entoure l'artère mésentérique caudale et est à l'origine du nerf hypogastrique. Ce dernier alimente le plexus pelvien. Le plexus pelvien lui-même reçoit également une innervation parasympathique sacrée du nerf pelvien. Selon les espèces étudiées, on décrit un ganglion spermatique, proche de la naissance de l'artère testiculaire. Le ganglion spermatique reçoit des projections des plexus intermésentérique et coeliaque, et des nerfs sympathiques lombaires.

Les mêmes trajets nerveux contiennent des fibres nerveuses sensibles qui gagnent la moelle épinière soit par le nerf pelvien puis les racines rachidiennes sacrées, soit par le nerf hypogastrique, les plexus pré-vertébraux puis par les nerfs splanchniques et la chaîne sympathique paravertébrale, enfin les racines rachidiennes dorsales thoraciques et lombaires. Chez l'animal anesthésié, la stimulation des voies sympathiques déclenche un ensemble de réponses comparables à celles apparaissant durant l'émission : fermeture du col de la vessie et contraction des vésicules séminales, de la prostate et des canaux déférents. Langley et Anderson (1895) avaient montré que la

stimulation du nerf hypogastrique chez le chat ou le lapin anesthésié déclenchait des contractions du canal déférent. Semans et Langworthy (1938) avaient complété ces observations : reproduisant la stimulation du nerf hypogastrique et réalisant celle de la chaîne sympathique paravertébrale au niveau L1-L2 chez le chat anesthésié, ces auteurs déclenchent émission et péristaltisme du canal déférent. La stimulation des racines sacrées ventrales S2 comme celle du nerf honteux interne déclenche l'éjaculation. Enfin la séquence de stimulation racines antérieures S2 – nerf hypogastrique – racines antérieures déclenche l'ensemble des réponses génitales érection-émission-éjaculation. Ces auteurs en concluent que l'émission est due principalement à la mise en jeu du nerf hypogastrique, et l'éjaculation à celle des muscles striés périnéaux. Des travaux plus récents conduits chez le chien anesthésié confirment ces données : la stimulation du nerf hypogastrique déclenche l'émission (Kitahara *et al.*, 1991). Cette innervation sympathique est dynamique (Kitahara *et al.*, 1998) : après la lésion d'un nerf hypogastrique, l'autre nerf contrôle bilatéralement les glandes sexuelles annexes, enfin après la lésion bilatérale des hypogastriques, des fibres nerveuses déclenchant l'émission sont présentes dans la chaîne sympathique vertébrale (Kitahara *et al.*, 1993). Enfin chez le rat, la stimulation du nerf hypogastrique comme celle du nerf pelvien déclenche la contraction du canal déférent (Kolbeck & Steers, 1992). La contraction hypogastrique dépendante est bloquée par la prazosine, elle est donc médiée par la noradrénaline agissant sur des récepteurs α -1 adrénergiques, et celle déclenchée par la stimulation du nerf pelvien est partiellement abolie par l'atropine, elle est donc partiellement due à la libération d'acétylcholine.

NEUROMÉDIATEURS ET PHARMACOLOGIE PÉRIPHÉRIQUE

Epididyme et canal déférent

Les fibres cholinergiques, classiquement post-ganglionnaires parasympathiques, sont rares ou absentes dans ces deux tissus. Un gradient de densité de l'innervation autonome de l'épididyme a été démontré : faible vers la tête, forte vers la queue. Le canal déférent reçoit une abondante innervation adrénérique (caractéristique des fibres post-ganglionnaires sympathiques; McConnell *et al.*, 1982). La noradrénaline (NA) y est colocalisée non seulement avec l'adénosine tri-phosphate (ATP), la somatostatine (SS) ou le neuropeptide Y (NPY), mais également avec le monoxyde d'azote (NO), le peptide intestinal vasoactif (VIP), le calcitonin gene-related peptide (CGRP), la galanine (GAL) et les enképhalines (ENK). Enfin des fibres sensibles peptidergiques (contenant substance P – SP – et CGRP) ont été décrites.

Prostate et vésicules séminales

L'innervation prépondérante est sympathique noradrénérique, et le NPY est très souvent colocalisé avec la

NA. Bien que l'innervation cholinergique de la prostate soit pauvre, l'activité sécrétrice de la glande est fortement stimulée par les agonistes cholinergiques. Des fibres VIP et NO positives, très probablement parasympathiques, sont décrites dans la prostate et dans les vésicules séminales, ainsi que des fibres ENK positives dans le muscle lisse prostatique. SP et CGRP sont présents dans les fibres sensibles.

L'action de NA dépend du type de récepteur noradrénergique porté par la cellule cible, (effet α -contractant, effet β -relaxant), voire de la densité relative de chaque type de récepteur quand ils sont tous les deux présents dans la même cellule. NA contracte le muscle lisse des vésicules séminales, du canal déférent et favorise l'expulsion du contenu prostatique.

NPY seul n'a pas d'effet clairement démontré sur le tractus génital. Il inhibe la libération de NA dans le canal déférent. VIP et NO sont myorelaxant, et l'ATP inhibe la transmission nerveuse dans la prostate (Pennefather *et al.*, 2000).

Le volume de l'éjaculat est réduit sous atropine, un antagoniste cholinergique muscarinique (donc bloquant les voies parasympathiques), et la guanéthidine, qui déplete les stocks de NA (bloquant les voies sympathiques), supprime l'expulsion de sperme.

RÔLE DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

L'éjaculation apparaît dans différentes situations : durant l'accouplement, en réponse réflexe à la masturbation, durant le sommeil, en réponse à l'administration de produits chez l'animal et chez l'homme. Chez l'animal anesthésié, on peut en reproduire quelques mécanismes par des stimulations électriques de voies nerveuses périphériques et centrales. Ces données rappellent le rôle majeur du système nerveux dans la survenue de l'éjaculation, et suggèrent qu'elle peut être contrôlée par plusieurs réseaux de neurones, chaque réseau n'étant recruté que dans une situation particulière. Cependant, les expériences de lésion des voies nerveuses chez l'animal, et l'observation des effets délétères des lésions de la moelle épinière sur l'éjaculation chez les patients traumatisés médullaires suggèrent fortement que c'est le même ensemble de voies nerveuses périphériques proéjaculatoires (principalement sympathique et honteuse) qui est recruté dans toutes les situations au cours desquelles l'éjaculation apparaît.

La moelle épinière est à l'origine de toutes les voies nerveuses motrices innervant le tractus génital : sympathique, parasympathique et somatique honteuse. En retour, elle reçoit des informations sensibles issues de tous les organes génitaux, incluant les glandes sexuelles annexes.

On peut observer tout ou partie des réponses génitales apparaissant durant l'éjaculation en recrutant un système réflexe comprenant des afférences sensibles d'origine génitale, un réseau d'interneurones spinaux et les voies efférentes autonomes et somatiques innervant le tractus génital et les muscles striés périnéaux. Ainsi la stimula-

tion du nerf dorsal du pénis, voie principale de la sensibilité génitale, déclenche des réponses évoquées des nerfs hypogastrique, pelvien, honteux et de la chaîne sympathique paravertébrale (Steers *et al.*, 1988; Giuliano *et al.*, 1993; McKenna & Nadelhaft, 1989). Cette stimulation provoque également des réponses des tissus cibles : contraction des muscles striés périnéaux, en particulier le muscle bulbospongieux (McKenna & Nadelhaft, 1989; Pescatori *et al.*, 1993), érection du pénis (Pescatori *et al.*, 1993; Rampin *et al.*, 1994) et contraction du canal déférent (Kolbeck & Steers, 1992). Chez le rat éveillé et dont la moelle épinière a été sectionnée à l'étage thoracique T8, la distension de l'urètre proximal déclenche une réponse réflexe de l'ensemble des organes génitaux : émission, érection et contraction des muscles périnéaux (réflexe uréthro-génital, McKenna *et al.*, 1991).

La moelle épinière possède ainsi l'ensemble des réseaux neuronaux moteurs de l'éjaculation. Chez le rat, Truitt et Coolen (2002) ont mis en évidence la présence d'une population de neurones spinaux, localisés entre les segments thoracolombaires sympathiques et lombosacrés parasympathiques, qui reçoivent des afférences génitales peptidergiques et qui transmettent ces informations vers l'hypothalamus. La destruction sélective de cette population neuronale spinale supprime l'éjaculation, alors que l'érection et l'ensemble des attitudes comportementales de l'accouplement sont conservées. Cependant, ainsi que le suggèrent les observations conduites chez les patients traumatisés médullaires, et les expériences menées chez l'animal anesthésié ayant reçu une section de la moelle épinière, ce réseau spinal est la cible de projections supraspinales excitatrices et inhibitrices.

Enfin la moelle épinière a un important rôle de coordination. Chez les patients traumatisés médullaires, on peut déclencher, selon le siège de la lésion, des éjaculations soit par stimulation endorectale (électrostimulation), soit par stimulation génitale (vibration) (François & Maury, 1987). L'électrostimulation recrute directement les voies nerveuses motrices autonomes, alors que la vibration appliquée au pénis les recrute par voie réflexe. On peut alors comparer la qualité de l'éjaculat chez des patients traumatisés médullaires chez lesquels on déclenche l'éjaculation soit par stimulation vibratoire, soit par stimulation endorectale. L'analyse du sperme recueilli montre qu'il y a plus de spermatozoïdes mobiles (et donc une meilleure qualité) dans le sperme recueilli après stimulation vibratoire que par stimulation endorectale (Brackett *et al.*, 1997).

STRUCTURES SUPRASPINALES

Les noyaux centraux qui innervent le tractus génital par des trajets polysynaptiques ont été démasqués à l'aide des techniques de traçage des voies nerveuses par les virus neurotropes. Ces derniers (herpès, rage, pseudorange ou de la maladie d'Aujeszki) migrent du tissu périphérique dans lequel ils ont été injectés vers le système nerveux central par transport axonal rétrograde, puis

franchissement des synapses dans le sens opposé à celui de la propagation des messages nerveux (passage trans-synaptique). Leur progression dans le système nerveux central est proportionnelle au temps qui s'écoule entre le moment où ils sont injectés et le moment où l'on sacrifie l'animal chez lequel ils ont été injectés. Ainsi, après l'injection du virus de la pseudo-rage dans la prostate (Orr & Marson, 1998; Marson & Carson, 1999; Zermann *et al.*, 2000), le testicule (Gerendai *et al.*, 2000), l'épididyme (Gerendai *et al.*, 2001), le canal déférent (Gerendai *et al.*, 2003) et les muscles striés périnéaux (Marson & McKenna, 1996), des neurones virus-immunoréactifs sont-ils retrouvés dans les noyaux moteurs autonomes (thoracolombaire sympathique, lombosacré parasympathique) et somatiques (noyau dorsomédian et dorsolatéral) de la moelle épinière, dans la région intermédiaire de la moelle reliant les trois noyaux moteurs cités, dans les structures du tronc cérébral qui projettent sur eux : noyaux du raphé sérotoninergiques, noyaux aminergiques comme le locus coeruleus, noyau de Barrington, enfin dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Des explorations électrophysiologiques des centres nerveux supraspinaux ont été conduites chez le singe et chez le rat éveillé. Des stimulations focales de certaines structures ont alors été réalisées. Chez le singe, une stimulation appliquée à certains noyaux thalamiques (*n. centralis, lateralis, medialis dorsalis, parafascicularis* et *centrani mediani*) déclenche l'émission séminale (MacLean *et al.*, 1963), alors qu'une stimulation appliquée à l'aire préoptique médiane de l'hypothalamus déclenche l'éjaculation (Robinson & Mishkin, 1966). Chez le rat, la stimulation des noyaux préoptiques médian et latéral, de la substance grise centrale et des noyaux mammillaires et pré-mammillaires déclenche l'émission séminale (VanDis & Larsson, 1970), et la stimulation de l'aire préoptique médiane déclenche une réponse complexe du tractus génital, incluant la contraction rythmique des muscles bulbo-spongieux, comparable au réflexe uréthro-génital (Marson & McKenna, 1994).

Enfin Holstege *et al.* (2003) ont étudié l'activité cérébrale chez sujets humains durant une éjaculation déclenchée par masturbation. Une activité particulièrement importante a été retrouvée dans l'aire tegmentale ventrale, une aire associée aux mécanismes de la récompense, dans certaines aires corticales et dans le cervelet.

NEUROMÉDIATEURS ET PHARMACOLOGIE SPINALE ET SUPRASPINALE

De nombreuses substances mimant ou bloquant les neuromédiateurs spinaux et supraspinaux peuvent agir sur l'éjaculation. Il est aujourd'hui difficile de préciser le site d'action de tels produits, mais des structures comme l'aire préoptique médiane et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus représentent certainement des cibles de choix. Ces deux noyaux sont en effet très impliqués dans le contrôle nerveux du comportement sexuel chez

le mâle, et dans le contrôle supraspinal de la motricité génitale. Enfin les voies descendantes raphé-spinales sérotoninergiques jouent un grand rôle dans l'excitation et l'inhibition des réflexes génito-sexuels.

Systèmes sérotoninergiques

Durant l'accouplement chez le rat, l'abaissement du seuil de l'éjaculation, mesuré par une diminution des montes et des intromissions la précédant, est dû aux récepteurs sérotoninergiques 5HT1A (Ahlenius & Larsson, 1984; Kwong *et al.*, 1986; Mathes *et al.*, 1990). Chez le rat isolé, la 5-méthoxy-N-N'-diméthyltryptamine (5-MeODMT), un agoniste sérotoninergique 5HT1A/5HT2, ainsi que la zimélidine, un agoniste non spécifique de la sérotonine et inhibiteur de sa recapture, déclenchent l'émission séminale chez le rat lorsqu'elle est administrée par voie systémique (Mas *et al.*, 1985). La 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline (8-OHDPAT), et la buspirone, agonistes 5HT1A, ainsi que le lisuride, réduisent le seuil et la latence de l'éjaculation chez le rat, ainsi que la période réfractaire post-éjaculatoire (Mas *et al.*, 1985; Lee *et al.*, 1990; Mathes *et al.*, 1990). PCPA, inhibiteur de synthèse de la sérotonine, et 5,7-DHT, une neurotoxine détruisant le système sérotoninergique, réduisent également la latence de l'éjaculation et la période réfractaire. L'alpranolol et le pindolol, deux antagonistes des récepteurs 5HT1, inhibent les éjaculations déclenchées par la 8-OHDPAT.

Systèmes dopaminergiques

De faibles doses de L-DOPA, un précurseur de la synthèse de dopamine et un agoniste dopaminergique à effet central, facilitent l'accouplement et l'éjaculation, alors que de fortes doses ont des effets opposés. L'apomorphine et le RDS-127, agonistes dopaminergiques non spécifiques, ainsi que 3-PPP (3-(3-hydroxyphenyl)-N-propylpiperidine) et B-HT 920, agonistes des autorécepteurs dopaminergiques, facilitent l'éjaculation durant l'accouplement (Sefanick *et al.*, 1982; Ferrari *et al.*, 1985; Napoli-Farris *et al.*, 1984; Pehek *et al.*, 1989a et b). LY 163502, un agoniste des autorécepteurs D2 à faible dose, augmente la latence de l'éjaculation. À l'opposé, administré à fortes doses, il se révèle un agoniste D2 postsynaptique, et dans ce cas facilite l'éjaculation. Les produits inhibiteurs de la synthèse de dopamine, tels que l'AMPT, ou la 6-OHDA, neurotoxine spécifique du système dopaminergique, augmentent la latence de l'éjaculation et la période réfractaire. Le pimozide, antagoniste D2, inhibe les effets facilitateurs de RDS-127 sur l'éjaculation.

L'inhibition de la transmission dopaminergique centrale peut être impliquée dans l'étiologie de l'éjaculation prématurée.

Systèmes adrénergiques

La clonidine, un agoniste α -2 adrénergique, inhibe l'éjaculation chez le rat (Clark *et al.*, 1985). Le diéthyl-

dithio-carbamate, un antagoniste adrénergique non spécifique, la prazosine et la méthoxamine, antagonistes des récepteurs α -1 adrénergiques post-synaptiques, augmentent la latence de l'éjaculation et la période réfractaire (Clark *et al.*, 1984). En revanche les antagonistes α -2 adrénergiques tels que la yohimbine, l'imiloxan et l'idazoxan, réduisent le seuil et la latence de l'éjaculation (Clark *et al.*, 1984).

Autres systèmes

La bicuculline, antagoniste gabaergique, active l'accouplement chez le rat castré et réduit la période réfractaire quand elle est injectée dans MPOA. La naltrexone, un antagoniste des récepteurs centraux des opiacées, facilite l'éjaculation lorsqu'elle est injectée dans MPOA ou qu'elle est administrée par voie intrathécale.

Des avancées récentes utilisant les outils de la neuroanatomie et de la pharmacologie ont permis de mettre en évidence un certain nombre de réseaux de neurones centraux, y compris spinaux, dans le contrôle de l'éjaculation par le système nerveux. Il reste en revanche beaucoup à faire pour comprendre comment ces différents réseaux sont recrutés dans les différentes situations au cours desquelles l'éjaculation apparaît, et avec quels ensembles de neuromédiateurs et de récepteurs ils fonctionnent. De telles démarches analytiques sont nécessaires pour envisager de prendre en charge les dysfonctions de l'éjaculation chez les patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahlenius S. & Larsson K., Lisuride, LY-141865, and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non-dopaminergic mechanism. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1984, 83 (4), 330-334.
- Benson G. S., Male sexual function: erection, emission and ejaculation. In : Knobil E. et Neill J. D. éd., *The physiology of reproduction*, 2nd edition, Raven Press, New York, 1994, chap. 24, 1489-1506.
- Brackett N. L., Padron O. F. & Lynne C. M., Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J. Urol.*, 1997, 157 (1), 151-157.
- Clark J. T., Kalra S. P. & Kalra P. S., Effects of a selective α 1-adrenoceptor agonist, methoxamine, on sexual behavior and penile reflexes. *Physiol. Behav.*, 1987, 40 (6), 747-753.
- Clark J. T., Smith E. R. & Davidson J. M., Evidence for the modulation of sexual behavior by α -adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology*, 1985, 41 (1), 36-43.
- Francois N. & Maury M., Sexual aspects in paraplegic patients. *Paraplegia*, 1987, 25 (3), 289-292.
- Gerendai I., Toth I. E., Boldogkoi Z., Medveczky I. & Halasz B., Central nervous system structures labelled from the testis using the transsynaptic viral tracing technique. *J. Neuroendocrinol.*, 2000, 12 (11), 1087-1095.
- Gerendai I., Toth I. E., Kocsis K., Boldogkoi Z., Rusvai M. & Halasz B., Identification of CNS neurons involved in the innervation of the epididymis: a viral transneuronal tracing study. *Auton. Neurosci.*, 2001, 92 (1-2), 1-10.
- Gerendai I., Wiesel O., Toth I. E., Boldogkoi Z. S., Rusvai M. & Halasz B., Identification of neurones of the brain and spinal cord involved in the innervation of the ductus deferens using the viral tracing method. *Int. J. Androl.*, 2003, 26 (2), 91-100.
- Giuliano F., Rampin O., Jardin A. & Rousseau J. P., Electrophysiological study of relations between the dorsal nerve of the penis and the lumbar sympathetic chain in the rat. *J. Urol.*, 1993, 150, 1960-1964.
- Holstege G., Georgiadis J. R., Paans A. M., Meiners L. C., van der Graaf F. H. & Reinders A. A., Brain activation during human male ejaculation. *J. Neurosci.*, 2003, 23 (27), 9185-9193.
- Houdeau E., Prud'homme M. J., Rampin O., Rousseau J. P. & Schirar A., Innervation de l'appareil génital : organisation anatomique, nature et fonctions. In : Thibault C. et Levasseur M. C. éd., *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme*, 2^{ème} édition, Ellipses, Paris, 2001, 425-455.
- Kihara K., Sato K., Ando M., Sato T. & Oshima H., Lumbosacral sympathetic trunk as a compensatory pathway for seminal emission after bilateral hypogastric nerve transections in the dog. *J. Urol.*, 1991, 145, 640-643.
- Kihara K., Sato K., Ando M., Morita T. & Oshima H., Control of bilateral seminal emissions from ejaculatory ducts by a lumbar splanchnic nerve. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265 (4 Pt 2), R743-R748.
- Kihara K., Sato K. & Oshima H., Sympathetic efferent pathways projecting to the vas deferens. *Microsc. Res. Tech.*, 1998, 42 (6), 398-408.
- Kolbeck S. C. & Steers W. D., Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis. *Am. J. Physiol.*, 1992, 263 (2 Pt 2), R331-R338.
- Kollberg S., Peterson I. & Stener L., Preliminary results of an electromyographic study of ejaculation. *Acta Chir. Scand.*, 1962, 123, 478-483.
- Kwong L. L., Smith E. R., Davidson J. M. & Peroutka S. J., Differential interactions of "prosexual" drugs with 5-hydroxytryptamine1A and α 2-adrenergic receptors. *Behav. Neurosci.*, 1986, 100 (5), 664-668.
- Langley J.N. & Anderson H. K., The innervation of the pelvic and adjoining viscera. *J. Physiol. (London)*, 1895, 19, 71-130.
- Lee R. L., Smith E. R., Mas M. & Davidson J. M., Effects of intrathecal administration of 8-OH-DPAT on genital reflexes and mating behavior in male rats. *Physiol. Behav.*, 1990, 47, 665-669.
- MacLean P. D., Denniston R. H. & Dua S., Further studies on cerebral representation of penile erection: caudal thalamus, midbrain, and pons. *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 273-295.
- Marson L., McKenna K. E., Stimulation of the hypothalamus initiates the urethrogenital reflex in male rats. *Brain Res.*, 1994, 638, 103-108.
- Marson L. & McKenna K. E., CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J. Comp. Neurol.*, 1996, 374 (2), 161-79.
- Marson L., Carson 3rd C. C., Central nervous system innervation of the penis, prostate, and perineal muscles: a transneuronal tracing study. *Mol. Urol.*, 1999, 3 (2), 43-50.
- Mas M., Zahradnik M. A., Martino, V. & Davidson J. M., Stimulation of spinal serotonergic receptors facilitates seminal emission and suppresses penile erectile reflexes. *Brain Res.*, 1985, 342, 128-134.
- Mathes C. W., Smith E. R., Popa B. R. & Davidson J. M., Effects of intrathecal and systemic administration of buspirone on genital reflexes and mating behavior in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1990, 36, 63-68.
- McConnell J. A., Benson G. S. & Wood J., Autonomic innervation of the urogenital system: adrenergic and cholinergic elements. *Brain Res. Bull.*, 1982, 9, 679-684.
- McKenna K. E. & Nadelhaft I., The pudendo-pudendal reflex in male and female rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1989, 27, 67-77.

- McKenna K. E., Chung S. K. & McVary K. T., A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261, R1276-R1285.
- Orr R. & Marson L., Identification of CNS neurons innervating the rat prostate: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1998, 72 (1), 4-15.
- Pehok E. A., Thompson J. T. & Hull E. M., The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat. *Brain Res.*, 1989a, 500, 325-332.
- Pehok E. A., Thompson J. T. & Hull E. M., The effects of intrathecal administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and copulation in the male rat. *Psychopharmacology*, 1989b, 99, 304-308.
- Pennefather J. N., Lau W. A. K., Mitchelson F. & Ventura S., The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J. Auton. Pharmacol.*, 2000, 20, 193-206.
- Pescatori E. S., Calabro A., Artibani W., Pagano F., Triban C. & Italiano G., Electrical stimulation of the dorsal nerve of the penis evokes reflex tonic erections of the penile body and reflex ejaculatory responses in the spinal rat. *J. Urol.*, 1993, 149, 627-632.
- Peterson I. & Stener I., An electromyographic study of the striated urethral sphincter, the striated anal sphincter, and the levator ani muscle during ejaculation. *Electromyography*, 1970, 1, 23-44.
- Rampin O., Giuliano F., Dompeyre P. & Rousseau J. P., Physiological evidence of neural pathways involved in reflexogenic penile erection in the rat. *Neurosci. Lett.*, 1994, 180, 138-142.
- Robinson B. W. & Mishkin M., Ejaculation evoked by stimulation of the preoptic area in the monkey. *Physiol. Behav.*, 1966, 1, 269-270.
- Semans J. H. & Langworthy O. R., Observations on the neurophysiology of sexual function in the male cat. *J. Urol.*, 1938, 40, 836-846.
- Setchell B. P., Maddocks S. & Brooks D. E., Anatomy, vasculature, innervation and fluids of the male reproductive tract. In : Knobil E., Neill J. D., *The physiology of reproduction*, 2nd edition, Raven Press, New York, 1994, chap. 18, 1063-1175.
- Steers W. D., Mallory B. & DeGroat W. C., Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am. J. Physiol.*, 1988, 254, R989-R1000.
- Stefanick M. L., Smith E. R., Clark J. T. & Davidson J. M., Effects of a potent dopamine receptor agonist, RDS-127, on penile reflexes and seminal emission in intact and spinally transected rats. *Physiol. Behav.*, 1982, 29, 973-978.
- Truitt W. A. & Coolen L. M., Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*, 2002, 297, 1566-1569.
- VanDis H. & Larsson K., Seminal discharge following intracranial electrical stimulation. *Brain Res.*, 1970, 23, 381-386.
- Zermann D. H., Ishigooka M., Doggweiler R., Schubert J. & Schmidt R. A., Central nervous system neurons labeled following the injection of pseudorabies virus into the rat prostate gland. *Prostate*, 2000, 44 (3), 240-247.