

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Nieschlag-

**Studie zur Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit
von Psychostimulantien
zur Verbesserung der Ejakulatparameter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des doctor medicinae
der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von:
Stephan Lange
aus Recklinghausen
2005

**Gedruckt mit Genehmigung medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Nieschlag

2. Berichterstatter: Priv- Doz. Dr. G. Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Nieschlag-
Referent: Univ.-Prof Dr. E. Nieschlag

ZUSAMMENFASSUNG

Stephan Lange

Studie zur Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit von Psychostimulantien zur Verbesserung der Ejakulatparameter

Hintergrund und Ziel: Bei der größten Zahl der Fertilitätsstörungen bei Männern gibt es keine kurative Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Psychostimulantien eine therapeutische Wirksamkeit zur Verbesserung der Ejakulatparameter besitzen, um auf diese Weise eine Steigerung des Fertilitätspotentials zu erreichen. **Methodik:** In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten cross-over Studie wurden die Ejakulate von 14 Probanden ausgewertet in Hinsicht auf signifikante Veränderungen der Ejakulatparameter nach Applikation der Wirkstoffe Pemolin und Amfetaminil. **Ergebnisse:** Die betrachteten Ejakulatparameter zeigten nach Gabe von Pemolin weder positive noch negative Veränderungen; auch die subjektiven Eindrücke blieben unverändert. Bei einem Teil der Probanden stiegen Ejakulatvolumen, Spermienzahl und Spermienmotilität nach Gabe von Amfetaminil deutlich an. Eine statistisch signifikante Veränderung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die in der Arbeit untersuchten Ejakulatparameter wurden nicht negativ beeinflusst. Von mehreren Probanden wurde eine subjektiv positive Veränderung des Wohlbefindens und des sexuellen Erlebens nach Applikation von Amfetaminil berichtet. Während der modifizierten Folgestudie kam es zu unerwarteten Nebenwirkungen, so dass auf eine Fortsetzung aus ethischen Gründen verzichtet wurde. **Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse zeigen aber, dass die theoretische Annahme, mit Hilfe von Psychostimulantien eine Verbesserung des Fertilitätspotentials zu erreichen, möglich sein sollte. Das hier beschriebene Prinzip zur Verbesserung der Ejakulatparameter könnte in der Zukunft Bedeutung gewinnen, möglicherweise durch Veränderung von Dosierung, Applikationsform, Testsubstanzen und den zeitlichen Rahmenbedingungen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Rückblick

1.2 Zusammensetzung des Ejakulates und Fertilitätsbeurteilung

1.3 Karenzzeit und Ejakulationsfrequenz

1.4 Anatomie und Histologie des Hodens

1.5 Hormonelle Regulation der Hodenfunktion

1.6 Spermatogenese

1.7 Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen und ihre Funktion

1.7.1 Nebenhoden

1.7.2 Prostata

1.7.3 Bläschendrüse

1.8 Physiologie der Ejakulation

1.9 Therapiemöglichkeiten von Fertilitätsstörungen

1.10 „Evidence-Based Andrology“ (rationale Andrologie)

1.11 Plazeboeffekt

1.12 Zielsetzung der Arbeit

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

2.2 Probanden

2.3 Medikamente und Darreichung

2.3.1 Plazebo

2.3.2 Pemolin

2.3.3 Amfetaminil

2.3.4 Darreichungsform und Herstellung

2.4 Geräte und Reagenzien

2.4.1 Geräte

2.4.2 Reagenzien

2.5 Ejakulatuntersuchung

2.5.1 Makroskopische Untersuchung

2.5.2 Beurteilung der Spermienmotilität

2.5.3 Bestimmung der Spermienzahl

2.5.4 Beurteilung der Spermienmorphologie

2.5.5 Eosintest

2.6 Fragebogen

2.7 Statistik

3. **ERGEBNISSE**

3.1 **Erster Studienabschnitt**

3.1.1 Hauptparameter

3.1.2 Nebenparameter

3.1.3 Subjektive Empfindungen der Probanden

3.2 **Zweiter Studienabschnitt**

3.2.1 Hauptparameter

3.2.2 Nebenparameter

3.2.3 Subjektive Empfindungen der Probanden

3.3 **Nebenwirkungen**

4. **DISKUSSION**

5. **ZUSAMMENFASSUNG**

6. **LITERATURVERZEICHNIS**

7. **DANKSAGUNG**

8. **LEBENS LAUF**

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Rückblick

Aristoteles war der erste Forscher, der sich dem Prozess der Reproduktion wissenschaftlich näherte, nachdem dies nachweislich Jahrhunderte lang ein rätselhafter Vorgang gewesen war. Er kam zu der Erkenntnis, dass die Fortpflanzung nur gemeinsam durch Frau und Mann möglich sei (Spark, 1988). Im Jahr 1677 begann Johann Ham mit der Erforschung der männlichen Keimdrüsen. Er entdeckte mit Hilfe des Mikroskops die Spermatozoen. Die Funktion der von van Leeuwenhoek 1679 beschriebenen „kleinen Tiere des Spermas“ blieb zunächst unklar. 1780 gelang Spallanzani die Befruchtung von Froscheiern durch filtrierte Spermien. Da man aber damals annahm, dass nicht die Spermien allein, sondern das Seminalplasma die Fertilisation auslöse, verwarf er seine Ergebnisse. Erst 1824 erkannten Prevost und Dumas erstmals, dass eine Fertilisation ohne die Anwesenheit von Spermien unmöglich ist (Spark, 1988).

Die Entstehung und Reifung der Spermien im Hodengewebe wurde 1841 von van Kolliker entdeckt.

Ende des 19. Jahrhunderts konnte von van Beneden (1875), Hertwig (1876) und Fol (1879) die Verschmelzung von Samenzelle und Eizelle gezeigt werden (Bishop und Walton, 1960).

Die These des Aristoteles wurde also erst ca. 2000 Jahre später bewiesen. Die Erforschung der Zeugungsfähigkeit des Mannes entwickelte sich erst sehr spät und sehr langsam. Dies liegt darin begründet, dass dieses Thema in der Gesellschaft nicht problematisiert wurde. Der unerfüllte Kinderwunsch war lange Zeit ein Problem der Frau. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Infertilität des Mannes zu einem bewussten Problem, dessen Erforschung erst in den letzten Jahrzehnten vorangetrieben wurde. 1891 wurden von dem Medizinstudenten Lode erste Ejakulatuntersuchungen zur Spermienzahl durchgeführt (Hotchkiss, 1938). Doch erst knapp 40 Jahre später erkannte man den Wert solcher Untersuchungen für die Behandlung der Zeugungsunfähigkeit. Im Jahre 1938 forderte Hotchkiss, dass zur Bestimmung des Fertilitätspotentials eines Ejakulates vier Untersuchungen zu kombinieren sind, die auch heute noch die Grund-

lage der Ejakulatuntersuchung bilden: Die Bestimmung von Ejakulatvolumen, Spermienzahl, Spermienmotilität und Spermienmorphologie (Hotchkiss, 1938). Neue Techniken der Zellkultivierung sowie die Entwicklung sensiblerer und spezifischerer Methoden der Hormonbestimmung ermöglichten große Fortschritte in der Erforschung der biochemischen und physiologischen Steuerung der Keimdrüsen. Es wurde der Feedback-Mechanismus des Regelkreislaufs der Androgene und Gonadotropine entdeckt und ihre chemische Struktur entschlüsselt (Smith, 1930). In den letzten Jahrzehnten stand die Erforschung des hypothalamo-hypophysären Systems und der parakrinen Zellregulation im Mittelpunkt der andrologischen Forschung.

Heute weiß man, dass die Ursachen für den unerfüllten Kinderwunsch eines Paares in ca. 20% der Fälle beim Mann zu suchen sind. Bei ca. 39% liegt die Ursache bei der Frau, in den restlichen Fällen finden sich Fertilitätsstörungen bei beiden Partnern (26%), oder es ist keine Ursache zu finden (WHO, 1987). In einer Untersuchung von 3066 männlichen Patienten aus der Sprechstunde des Institutes für Reproduktionsmedizin der Universität Münster fand man im Spermogramm bei 9% eine Azoospermie, 45% zeigten eine Oligozoospermie ($0 < 20 \text{ Mill / ml}$) und 46% waren normozoosperm ($>20 \text{ Mill / ml}$) (Behre et al., 1994). Bei 10469 männlichen Patienten, die das Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster aufsuchten kam man zu den folgenden Hauptdiagnosen (Nieschlag, 2000a):

Diagnose	Prozentuale Verteilung
Idiopathische Infertilität	31,1
Varikozele	15,6
Endokriner Hypogonadismus	8,9
Infektionen (subklinisch verlaufend)	8,0
Maldescensus testis	7,8
Ejakulationsstörungen (einschließlich erektiler Dysfunktion, Hypospadie, u.s.w.)	5,9
Immunologische Faktoren	4,5
Allgemeine und systemische Erkrankungen	3,1
Obstruktionen	1,7
Gynäkomastie	1,1
Hodentumoren	0,3
Samenkryokonservierung bei malignen Erkrankungen	6,5
Restliche	5,5

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Diagnosen von 10469 männlichen Patienten, welche das Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster aufsuchten

Die idiopathische Infertilität als größte Gruppe stellt eine Ausschlussdiagnose dar und darf erst nach Ausschluss anderer fertilitätsstörender Ursachen gestellt werden (Nieschlag und Behre, 2000b).

Ziel der Therapie von oligo- oder azoospermen Patienten ist das Herbeiführen einer Schwangerschaft. Dies versucht man mit Hilfe chirurgischer oder radiologisch interventioneller Maßnahmen bei Varikozelen, Obstruktionen und Tumoren. Liegen Infektionen, Antikörperbildung und hormonellen Störungen vor, können Medikamente verabreicht werden. Jedoch kann trotzdem in vielen Fällen keine oder nur eine unzureichende Verbesserung der Fertilität erzielt werden (Nieschlag et al., 1993; Nieschlag 2000a).

1.2 Zusammensetzung des Ejakulates und Fertilitätsbeurteilung

Im Jahr 1951 versuchten MacLeod und Gold (1952) zu klären, welcher Ejakulatparameter am ehesten einen Rückschluss auf das Fertilitätspotential des Mannes zulässt. Sie untersuchten die Ejakulate von je 1000 fertilen und infertilen Männern. Die damals erhaltenen Normwerte haben im Wesentlichen noch heute Geltung. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zum Fertilitätspotential durchgeführt, vor allem im Hinblick auf assistierte Fertilisationsverfahren. Die Frage jedoch, welcher der Parameter Spermienzahl, Spermienkonzentration, Spermienmorphologie oder Spermienmotilität die entscheidende Aussagekraft besitzt, kann derzeit immer noch nicht abschliessend beantwortet werden. Verschiedene Autoren kommen hier zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen: Manche halten die Gesamtzahl der motilen Spermien für am aussagekräftigsten (Mahadevan und Trounson, 1984; Brasch, 1994), andere favorisieren die Spermienmorphologie (Kruger et al., 1986) oder die Motilität (Toner et al., 1995). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Rate spontaner Schwangerschaften als auch die Schwangerschaftsrate im Rahmen von Inseminationstherapien und konventionellen in vitro Fertilisationstherapien nahezu linear zunimmt mit steigender Spermienzahl und Spermienbeweglichkeit (van der Westerlaken et al. 1998; Wichmann et al., 1994).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Fertilisationsfähigkeit der Spermien ist die funktionelle Integrität der Spermienmembran (Jeyendran et al., 1992). Negativ wirkt sich hingegen eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen und deren Cytotoxinen aus, welche mit den Spermien und den Oocyten reagieren (Berger et al., 1982).

1.3 Karenzzeit und Ejakulationsfrequenz

Dass Karenzzeit und Ejakulationsfrequenz einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Ejakulates haben, ist bekannt. Als alternative Methoden zur Beeinflussung des Fertilitätspotentials wurden sie jedoch immer wieder kontrovers diskutiert.

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Verlängerung der Karenzzeit zu einer Erhöhung von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermienkonzentration führen (Schwarz et al., 1979; Blackwell et al., 1992).

Andere Ejakulatparameter wurden von den Autoren unterschiedlich bewertet: Poland et al. (1985) sah einen positiven Effekt bei der Motilität; Check et al. (1991) konnte dies nicht verifizieren. Eine positive Beeinflussung der Morphologie wurde nicht nachgewiesen.

Auch die Auswirkung multipler Ejakulationen und verlängerter Karenzzeit auf die Ejakulatparameter fand kein einheitliches Ergebnis: So empfehlen manche Autoren eine Herabsetzung der Koitusfrequenz (Lampe und Masters 1956; Levin et al., 1986), andere sehen in der Steigerung derselben eine gute Technik zur Verbesserung des Fertilitätspotentials (Check et al., 1985), diese gilt auch im Hinblick auf die Spermengewinnung für assistierte Fertilisationsverfahren (Tur-Kaspa et al., 1990; Cooper et al., 1993).

1.4 Anatomie und Histologie des Hodens

Der Hoden ist ein paarig angelegtes, pflaumenförmiges Organ. Sein durchschnittlicher Längsdurchmesser beträgt 4 - 5 cm, seine Breite 2,5 - 3,5 cm und seine Dicke 1,8 - 2,4 cm. Dabei ist der linke Hoden meist etwas größer als der Rechte und reicht weiter in das Skrotum hinab. Das Organ wird durch eine derbe Membran, die Tunica albuginea, begrenzt. Diese ist nicht dehnbar und ermöglicht so die Aufrechterhaltung des für die Spermio-genese notwendigen Binnendruckes (Schiebler und Schmidt, et al., 1991)

Von der Tunica albuginea ziehen bindegewebige Septen in das Hodeninnere und unterteilen das Organparenchym in Läppchen. Die Septen führen Blut- und Lymphgefäße. Die Läppchen des Hodens bestehen aus mehreren gewundenen

Samenkanälchen, den Tubuli seminiferi contorti, die über einen geraden Abschnitt, die Tubuli seminiferi rectus in das spaltenförmige Rete testis münden. Die Tubuli seminiferi werden von Keimepithel ausgekleidet, das aus den Keimzellen und den Sertolizellen besteht.

Das interstitielle Gewebe zwischen den Samenkanälchen enthält hormonproduzierende Leydig-Zwischenzellen und wird von Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nervenfasern durchzogen (Frick et al., 1987; Petersen et al., 1996).

Der Hoden erfüllt zwei essentielle Funktionen: Produktion und Reifung der männlichen Samenzellen und Synthese und Sekretion der Sexualhormone (Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. 2000a).

1.5 Hormonelle Regulation der Hodenfunktion

Die hormonelle Steuerung des Hodens erfolgt über das hypothalamo-hypophysäre System. Im Hypothalamus werden die Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) gebildet, welche die Produktion der Gonadotropine im Hypophysenvorderlappen stimulieren. Die Gonadotropine FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) nehmen direkten Einfluß auf verschiedene Hodenkompartimente (Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. 2000b). Während das FSH sich auf die Reifung der Sertolizellen und die Spermatogenese auswirkt, hat das LH den größten Einfluss auf die Leydig-Zellen. Es wird pulsatil ausgeschüttet und initiiert die Androgensynthese durch Anbindung an Membranrezeptoren der Leydig-Zellen. Die Zahl dieser Rezeptoren wird durch FSH erhöht (Catt und Dufau, 1991).

Das von den Leydig-Zellen produzierte Testosteron reguliert die Spermatogenese. In den Sertolizellen wird Testosteron zu dem stärker wirkenden Dihydrotestosteron reduziert und auch in Östrogene umgewandelt. Das Testosteron gelangt durch Diffusion in die Blutbahn und auf diesem Weg in andere Zielorgane. Testosteron wirkt über einen Feed-back-Mechanismus auf den Hypothalamus; hohe Hormonkonzentrationen senken die Produktion und Ausschüttung von GnRH. Testosteron wirkt sowohl endokrin als auch lokal (parakrin und autokrin) innerhalb der Hoden (Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. 2000c).

Prolaktin, ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Hormon, greift neben LH und FSH ebenfalls in die Regulation der Hodenfunktion ein. Es induziert die Ausbildung von Androgenrezeptoren an den ableitenden Samenwegen und den akzessorischen Geschlechtsdrüsen, sowie die Exprimierung von LH-Rezeptoren an den Leydig-Zellen (Schenk und Habenicht, 1988).

1.6 Spermatogenese

Ort der Samenzellbildung sind die Tubuli seminiferi convoluti des Hodens, die mit einem einschichtigen Keimepithel, den Sertolizellen, ausgekleidet sind. In dieser Zellschicht liegen die Spermatogenesenzellen in den verschiedenen Entwicklungsstadien, wobei die Anfangsstufen peripher an der Kanälchenwand, die Endstadien zentral am Kanälchenlumen angeordnet sind.

Die Spermatogenese gliedert sich in 3 Phasen:

1. Spermatozytogenese
2. Meiose, Reifeteilung
3. Spermiogenese

In der Spermatozytogenese findet die mitotische Zellteilung der Spermatogonien statt. Man unterscheidet A- und B-Spermatogonien. A-Spermatogonien sollen Stammzellqualität besitzen, B-Spermatogonien den Beginn der Entwicklung folgender Generationen anzeigen.

Die B-Spermatogonien treten in die Reifeteilung ein. Am Ende der 2 meiotischen Zellteilungen stehen die Spermatiden mit haploidem Chromosomensatz. Die Spermatiden treten in den letzten Entwicklungsabschnitt, die Spermiogenese. Es entstehen über mehrere Differenzierungsstadien die Spermien, die Transportform der Keimzellen.

An den reifen, etwa 60 µm langen Spermien lässt sich morphologisch der Kopf vom Schwanz oder der Geißel unterscheiden. Der Kopf hat eine regelmäßige, ovale Form, ist 4 - 5 µm lang und 2 - 3 µm dick und besteht fast vollständig aus dichter Kernsubstanz. Die vorderen zwei Drittel des Kerns werden von der Kopfkappe, dem Akrosom bedeckt, welches aus dem Golgi-Apparat gebildet wird. Die Geißel besteht aus 4 Abschnitten, welchen der zentral gelegene Achsenfaden (Axonema) gemeinsam ist:

1. Halsstück (Bewegliche Verbindung vom Kopf zum Schwanz)
2. Mittelstück (Mitochondrienhaltig)
3. Hauptstück (enthält die Ringfaserscheide)
4. Endstück (Ungeordnete Mikrotubuli des Axonemas)

Am Ende der Spermatogenese steht die Spermatio, die Freigabe der Spermatischen in die Lichtung der Hodenkanälchen, von wo sie passiv in den Nebenhoden transportiert werden (Schiebler und Schmidt, et al., 1991; Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E., 2000d).

1.7 Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen und ihre Funktion

1.7.1 Nebenhoden

Der Nebenhoden besteht aus einem dicken oberen Anteil, Caput, einem schmalen, langgezogenen Corpus und der unten gelegenen Cauda epididymidis. Der Nebenhodenkopf sitzt dem oberen Pol des Hodens auf, die übrigen Teile lagern sich dem Hoden von dorsal an. Die Ductuli efferentes testis knäueln sich nach dem Durchtritt durch die Tunica albuginea des Hodens im Nebenhodenkopf auf. Aus ihnen entspringt der Nebenhodengang, Ductus epididymidis, der in Corpus und Cauda des Nebenhodens verläuft und distal in den Ductus deferens übergeht. Der Ductus deferens zieht mit dem Samenstrang durch den Leistenkanal in den Bauchraum und geht am dorsolateralen Harnblasenrand in den Ductus ejaculatorius über, der in die Urethra mündet.

Die Ductuli efferentes werden von mehrreihigem, hochprismatischem Epithel ausgekleidet. Den charakteristischen Einsenkungen liegen niedrige Zellen, welche sekretorische Tätigkeit zugeschrieben wird. Der Ductus epididymidis hat ein zweireihiges Epithel; neben Sekretion ist auch Resorption und Phagozytose möglich. Auch der Ductus deferens besitzt ein zweireihiges, hochprismatisches Epithel und ist zur Sekretion fähig. Allen 3 Ganganteilen gemeinsam ist eine vor allem im Ductus deferens besonders stark ausgeprägte Muskelschicht, die über peristaltische Bewegungen einen Transport der Spermien gewährleistet (Schiebler und Schmidt, et al., 1991). Die Spermien benötigen 2 bis 11 Tage um den Nebenhoden zu durchwandern (Johnson und Varner, 1988).

Die 3 Anteile des Nebenhodens haben unterschiedliche Funktionen. Im Kopf wird vor allem Wasser resorbiert. Im Corpus reifen die Spermatozoen weiter: sie erhalten einen Dekapazitierungsfaktor, der die vorzeitige Kapazitation der Spermatozoen im männlichen Genitaltrakt verhindert. Die Cauda des Nebenhodens fungiert als Samenspeicher (Schenk und Habenicht, 1988; Tremblay, 1986). Die Sekrete des Nebenhodenepithels beinhalten Stoffe, die am Reifungsprozess der Spermatozoen beteiligt sein können. Die Funktion des Nebenhodens kann durch die Bestimmung von Glucosidase, Carnitin und Glycerophosphocholin im Ejakulat überprüft werden (Cooper et al., 1988). Die genaue physiologische Funktion des Enzyms α -Glucosidase ist nicht bekannt (Tremblay, 1986), die Konzentration im Seminalplasma korreliert aber mit Spermiedichte und Motilität (Tremblay et al., 1979).

Die α -Glucosidase erlangt dadurch klinische Bedeutung, dass eine Reduktion ihrer Aktivität bei Funktionsstörungen des Nebenhodenepithels sowie bei Obstruktionen nachgewiesen werden konnte (Guerin et al., 1981; Cooper et al., 1988, 1990a, 1990b).

1.7.2 Prostata

Die Prostata ist ein etwa esskastaniengroßes Organ, liegt mit ihrer Basis der Harnblase an und umhüllt die Harnröhre nach ihrem Austritt aus der Harnblase. Sie besteht aus glatter Muskulatur, in welche ca. 30 - 50 tubuloalveoläre Drüsen eingebettet sind. Diese sind mit hochprismatischem Epithel ausgekleidet (Schiebler und Schmidt, et al., 1991). Das Sekret macht etwa 15 - 30% des Ejakulatvolumens aus und ist dünnflüssig, farblos und schwach sauer. Es enthält u. a. Enzyme, Lipide, Proteasen, Immunglobuline, Serumproteine und Ionen sowie Hormone. Das Enzym Saure Phosphatase und die Ionen Zink und Zitrat gelten als Indikatoren der sekretorischen Funktion der Drüse, welche androgenabhängig ist (Hedinger und Dhom, 1991a).

1.7.3 Bläschendrüse

Die 4 - 5 cm langen, paarig angelegten Bläschendrüsen liegen lateral von den Ampullae ductus deferentis und medial von den Ureteren dem Blasenfundus an, mit dem sie verwachsen sind. Charakteristisch sind vielgestaltige Schleimhautfalten; das Epithel ist einschichtig, gelegentlich zwei- oder mehrreihig. Die im Ejakulat vorhandene Fruktose wird ausschließlich in der Bläschendrüse synthetisiert. Diese Funktion steht unter dem Einfluss androgener Hormone (Hedinger und Dhom, 1991b). Die Fruktosekonzentration beeinflusst in vitro die Spermienmotilität. Neben der Fruktose sind in dem wasserklaren, viskösen, alkalischen Sekret Ionen, Enzyme, Prostaglandine und Glukose in geringer Konzentrationen enthalten. Es macht etwa 50 - 80% des Ejakulatvolumens aus. Die physiologische Funktion der Drüse lässt sich durch Bestimmung der Fruktose überprüfen (Schenk und Habenicht, 1988).

1.8 Physiologie der Ejakulation

Die Ejakulation ist ein komplexer Mechanismus, an dem unterschiedliche hormonelle und sympathische sowie parasympathische neuronale Faktoren beteiligt sind (Argiolas et al., 1989; Ivell et al., 1997). Afferente Stimuli aus dem Genital erreichen den cerebralen Kortex über den Nervus pudendus und die aufsteigenden sensiblen Bahnen des Rückenmarks. Im ZNS ist die Aktivierung von dopaminergen Rezeptoren mit der Erektion des Penis assoziiert. Der Neurotransmitter Serotonin ist an der eigentlichen Ejakulation beteiligt. Eingeleitet wird die Ejakulation über Fasern des sympathischen Nervensystems des Rückenmarks in der Höhe von Th12 bis L3. Diese erreichen die glatten Muskelzellen von Ductus deferens, Ampulle, Prostata und Samenblasen (Melis und Argiolas, 1995). Parasympathische Nerven, entspringend aus dem Rückenmark in der Höhe von S1 bis S3 bewirken die klonischen Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur des Beckenbodens (Kedia und Markland, 1975). Zusätzlich gesteigert werden der Tonus des Ductus deferens und die rhythmische Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur durch die Anwesenheit des Hypophysenhinterlappenhormons Oxytocin. Dieses erzeugt beim Mann eine Kontraktion der

glatten Muskulatur von Hoden, Nebenhoden und Ductus deferens und transportiert so beim Orgasmus die Spermien in den Ductus ejaculatorius (Knight, 1974a; Ogawa et al., 1980; Harris und Nicholson, 1998).

Durch die Kontraktionen der verschiedenen akzessorischen Geschlechtsdrüsen während der Emissionsphase werden die Sekrete zusammen mit den Spermien in einer bestimmten, kontrollierten Weise in die Pars prostatica urethrae gepumpt. In der ersten Fraktion des Ejakulates findet man das muköse Sekret der Cowper-Drüse. Die darauf folgende Fraktion enthält das Prostatasekret; es folgt im mittleren Teil die Hauptmenge der Spermien und die letzte Fraktion des Ejakulates besteht hauptsächlich aus dem Sekret der Bläschendrüse. Während der endgültigen Samenexposition durch rhythmische Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur kommt es zu einer teilweisen Durchmischung der einzelnen Fraktionen (MacLeod und Hotchkiss, 1942; Eliasson und Lindholmer, 1972)

1.9 Therapiemöglichkeiten von Fertilitätsstörungen

Bei der größten Zahl der Fertilitätsstörungen bei Männern gibt es bisher keine kurative Therapie. Bei der großen Gruppe der Patienten mit idiopathischer Infertilität existiert eine Reihe von zumeist endokrinologischen Therapieversuchen mit unter anderem hCG / hMG, GnRH und FSH (Schill, 1986; Reyes-Fuentes et al., 1996; Kamischke und Nieschlag, 1999). Bei Schädigungen des Keimepithels des Hoden beschränken sich die effektiven Behandlungsmöglichkeiten meist auf die Durchführung assistierter Fertilisationsverfahren. Bei Patienten mit ausgeprägten Einschränkungen der Ejakulatparameter besteht oft die einzige Behandlungsmöglichkeit in der Mikroinjektion von Spermien in die Eizelle (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; ICSI). Falls im Ejakulat gar keine Spermien gefunden werden können, kann mittels einer Biopsie versucht werden, Spermien direkt aus dem Hodengewebe zu gewinnen, mit welchen anschließend eine ICSI-Behandlung durchgeführt wird. Die Durchführung dieser Therapiemaßnahmen, insbesondere der ICSI mit anschließendem Embryonentransfer sind sehr teuer (>15 000 Euro pro Therapieversuch). Mit diesen Verfahren können Schwangerschaftsraten von 20 - 35% pro Therapiezyklus erzielt werden. Es wird davon ausgegangen, dass in etwa der Hälfte der Fälle nach

drei Therapiezyklen ein Kind geboren wird. Bei leichteren Einschränkungen der Ejakulatparameter ist bei gegebener Eileiterdurchgängigkeit eine intrauterine Inseminationsbehandlung (IUI) erfolgversprechend (Guzik et al. 1999)

1.10 „Evidence-Based Andrology“ (rationale Andrologie)

Die Wissenschaft befasst sich erst seit den sechziger Jahren dieses Jahrhunderts systematisch mit Physiologie und Pathologie der Zeugungsfähigkeit des Mannes; Konzepte zur Pathophysiologie einzelner Krankheitsbilder entwickeln sich erst langsam. Bei ca. 30% der männlichen Fertilitätsstörungen bleibt die Ursache ungeklärt, so dass von „idiopathischer Infertilität“ gesprochen wird. Diese Tatsache verleitete dazu, eine Fülle empirischer Therapieverfahren einzusetzen, deren Wirksamkeiten nicht sicher nachgewiesen waren. Dies hat dazu geführt, dass die persönliche Autorität und Erfahrung des Arztes ein entscheidender Faktor bei therapeutischen Entscheidungen war, was auch zu Fehlentscheidungen führte.

Vor diesem Hintergrund hat sich das Konzept der „evidence-based medicine“ entwickelt. „Der Begriff „evidence-based medicine“ besagt, dass klinische Entscheidungen auf den Ergebnissen kontrollierter klinischer Studien und angewandter Biostatistik basieren müssen und nicht mehr überwiegend auf Intuition, Empirie und eingefahrenen Protokollen.“ (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992; Antes, 1998)

Heute sind kontrollierte, prospektive, randomisierte doppelblinde klinische Studien der akzeptierte Standard, um die Effektivität einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme zu überprüfen. Es sollte kein Medikament, keine interventionelle Maßnahme und kein diagnostischer Test in die klinische Praxis aufgenommen werden, wenn die Effektivität nicht durch entsprechende kontrollierte Studien nachgewiesen wurde.

„Evidence-based medicine“ leugnet nicht die naturwissenschaftlichen Grundlagen, verlangt aber, dass die Umsetzung eines naturwissenschaftlichen Konzeptes in eine klinische Strategie rational nachvollziehbar ist und der Überprüfung einer kontrollierten Studie standhält. Insofern lässt sich die „evidence-based

medicine“ am besten mit dem Begriff „rationale Medizin“ und für den Zweck dieser Studie mit „rationale Andrologie“ übersetzen.

Trotz des Bestrebens nach „rationaler Andrologie“ darf nicht vergessen werden, dass im Zentrum ärztlichen Handelns ein Patient, bzw. ein Paar steht. Zur benötigten ärztlichen Zuwendung gehört Zeit für ausführliche Gespräche, für Aufklärung über physiologische und pathologische Zusammenhänge, über diagnostische Befunde und therapeutische Maßnahmen, Eingehen auf Fragen der Sexualität, Erörterung der Wertigkeit des Kinderwunsches für den einzelnen Partner und für das Paar. „Der Patient muss den Eindruck haben, dass gerade diese Aspekte im Vordergrund des Interesses des Arztes stehen, während die wissenschaftliche Korrektheit ärztlichen Handelns stillschweigende Voraussetzung für die Patient- Arzt- Interaktion sein muss.“ (Nieschlag 2000c; Leifke und Nieschlag, 1996)

1.11 Plazeboeffekt

Unter einem Plazebo versteht man eine Maßnahme, die zwar keinen spezifischen Effekt hat, aber doch einen signifikant höheren Effekt als gar keine Maßnahme aufweist (Gotzsche, 1994).

Dem so definierten Plazebo sowie dem Plazeboeffekt sollte nichts Negatives angehaftet werden. „Den Plazeboeffekt ärztlicher Zuwendung zu kennen und ihn in Behandlungsstrategien einzubauen, gehört ebenso zu einer rationalen Andrologie wie ihre naturwissenschaftliche Basis.“ (Nieschlag et al. 1998)

1.12 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob Medikamente mit psychostimulierendem Effekt einen positiven Einfluss auf die männliche Samenqualität haben, insbesondere auf das Ejakulatvolumen, die absolute Anzahl der progressiv motilen Spermien, die Spermienkonzentration sowie die Gesamtspermienzahl. Außerdem wird untersucht, ob die verwendeten Medikamente eine subjektiv empfundene Veränderung des Wohlbefindens der Probanden bewirken.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Untersuchungen wurden als randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte cross-over Studie durchgeführt, nachdem das Forschungsvorhaben von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der WWU-Münster sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt worden war.

Vor Beginn der Studie wurde eine statistische Analyse durchgeführt, basierend auf zufällig ausgewählten Daten von Probanden, welche für eine Studie zur männlichen Kontrazeption im Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster rekrutiert wurden. Die minimale Zahl an Probanden, die benötigt wurde, um einen Anstieg der Gesamtspermienzahl um 30% als signifikant zu werten wurde auf $n = 28$ festgelegt. Nach einem ersten Studienabschnitt war eine Fortsetzung geplant, in welcher dann nur noch das Wirksamere der zwei Medikamente eingesetzt werden sollte.

Vor Studienbeginn hatte jeder Proband eine vollständige schriftliche und mündliche Aufklärung über die Art der Studie erhalten und schriftlich zugestimmt.

Für jeden Probanden gab es drei Prüftage, die jeweils mindestens eine Woche auseinander lagen. Jeder Proband erhielt je einmal ein Scheinpräparat, Amfetaminil und Pemolin. Vor dem jeweiligen Prüftag sollte eine Karenzzeit von mindestens 48 Stunden ohne Ejakulation eingehalten werden; diese Karenzzeit sollte außerdem an allen Prüfungstagen gleich lang sein. In den letzten 24 Stunden vor dem Prüftermin sollte kein Alkohol und am morgen des Prüftages auch kein Kaffee mehr konsumiert werden, da dies zu einer Wirkverstärkung hätte führen können. Nikotingenuss war nicht untersagt.

Um ca. 8:00 Uhr wurden die Prüfmedikationen ausgegeben, nachdem Blutdruck und Puls kontrolliert worden waren und eine Einwilligung über die weitere Teilnahme an der Studie abgefragt worden war. Sowohl der Untersucher als auch der Proband wussten nicht, um welche Prüfsubstanz es sich handelte. Nach ca. 90 Minuten wurden Puls und Blutdruck ein weiteres Mal kontrolliert; nach ca. zwei Stunden wurde die erste Samenprobe durch Masturbation in dafür vorgesehenen Räumen im Institut gewonnen. Im Anschluss daran wurde ein Frage-

bogen über die subjektiven Erfahrungen nach der Medikamenteneinnahme ausgefüllt.

Etwa eine Stunde nach der ersten Ejakulatabgabe folgte eine zweite. Während der Dauer der klinischen Prüfung hielten sich die Probanden im Institut für Reproduktion auf. Nach einer abschließenden Befragung über das Wohlbefinden und eventuell aufgetretene Nebenwirkungen wurden die Probanden entlassen. Die zweite Ejakulatabgabe erfolgte um zu überprüfen, ob sich nach Verumgabe eine nachhaltige Verbesserung der Nebenhodenentleerung und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen einstellte.

Alle erhaltenen Daten und Angaben wurden in einem speziell angefertigten Prüfbogen protokolliert und vermerkt sowie in der Probandenakte dokumentiert.

Als Entgelt erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 50.- DM pro stattgefundenem Prüfungstag.

In einer nachfolgenden Studie mit 8 Probanden wurden auf Grund der Ergebnisse des ersten Studienabschnittes leichte Veränderungen im Studiendesign vorgenommen: Nach den vorläufigen Ergebnissen mit den ersten 16 Probanden fiel Pemolin als Testsubstanz weg; es wurde nur noch die Wirkung von Amfetaminil mit Plazebo verglichen. Die Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und Samenprobe wurde auf vier Stunden ausgedehnt und es wurde nur eine Samenprobe gewonnen. Der weitere Ablauf blieb unverändert. Die Änderungen im Prüfprotokoll wurden der Ethikkommission vorgelegt und von dieser akzeptiert, ohne dass ein neuer Antrag gestellt werden musste.

2.2 Probanden

Für den ersten Studienabschnitt wurden 15 männliche Probanden im Alter von 22 bis 44 Jahren (Mittelwert $30 \pm SD 5$, Tabelle 2) ausgewählt aus einer Reihe von Männern, die sich im Institut für Reproduktionsmedizin bereits für andere Studien beworben hatten, welche jedoch nicht die Einschlusskriterien der anderen Studien erfüllt hatten oder bei denen andere Studien bereits abgeschlossen waren. Außerdem sollte mindestens je ein Spermogramm eines Probanden vorliegen. Für die Probanden war so die ungewohnte Situation der Samenpende nicht völlig neu. Für diese Studie gewährte ein bereits vorher angelegtes Spermogramm einen Überblick auf individuelle Schwankungen der Ejaku-

latparameter der Probanden. Es durfte kein Proband an akuten oder chronischen Erkrankungen leiden. Ein Teil der rekrutierten Probanden wies eingeschränkte Ejakulatparameter auf. Am Tag der Voruntersuchung wurde neben der medizinischen Anamnese eine spezielle, für die Studie relevante pharmakologische Anamnese erhoben, um eventuelle Ausschlusskriterien aufzudecken.

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Min	Median	Max
Alter (J)	30	5	22	29	44
Größe (cm)	184	6	173	184,5	193
Gewicht (kg)	80	10	57	80	98
RR - syst. (mm / hg)	124	10	110	120	150
RR - diast. (mm / hg)	77	6	65	80	90
Puls (/ min)	69	6	60	68	76
Hodenvolumen re. (ml)	19	4	15	19	25,5
Hodenvolumen li. (ml)	16	4	12	15	23
LH (U / l)	4,7	2,0	2,3	4,8	9,0
FSH (U / l)	4,8	2,1	1,4	4,8	7,8
Testosteron (nmol / l)	26,3	8,9	14,3	23,5	46,1

Tabelle 2. Demographische Daten der 14 Probanden des ersten Studienabschnittes vor Studienbeginn.

Proband Nr. 2 hatte einen leicht erhöhten FSH-Wert (7,6 U / l) sowie ein reduziertes Ejakulatvolumen (<0,5 ml)

Proband Nr. 5 hatte einen erhöhten FSH-Wert (7,8 U / l) sowie eine erniedrigte Spermienkonzentration (11,8 mill / ml) und ein reduziertes Ejakulatvolumen (1,7 ml).

Proband Nr. 10 hatte als vorher bestehende Diagnose eine Varikozele 3° sowie eine hypergonadotrope Oligoasthenoteratozoospermie. Der FSH-Wert war erhöht (7,5 U / l) und die Spermienkonzentration erniedrigt (< 20 mill / ml) bei reduziertem Ejakulatvolumen (0,6 ml).

Proband Nr. 15 hatte einen grenzwertig normalen FSH-Wert (6,99U / l) bei ansonsten unauffälliger Anamnese und Untersuchung.

Proband Nr. 3 schied nach dem ersten Prüfungstag aus der Studie aus. Als Grund gab er an, deutliche Nebenwirkungen im Sinne von Nervosität und Kon-

zentrationstörungen verspürt zu haben. Er hatte am ersten Prüfungstag ein Scheinpräparat erhalten.

Nach Ausscheiden von Proband Nr. 3 wurde ein weiterer Proband rekrutiert. Proband Nr. 16 erhielt jedoch am zweiten und dritten Prüfungstag auf Grund eines Randomisierungsfehlers dasselbe Präparat, so dass auch er in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Somit reduzierte sich die Anzahl der Probanden auf $n = 14$.

Für den zweiten Studienabschnitt wurden acht männliche Probanden im Alter von 24 bis 35 Jahren (Mittelwert $30 \pm SD 5$, Tabelle 3) rekrutiert, die am ersten Studienabschnitt nicht teilgenommen hatten. In der Voruntersuchung hatten vier der acht Probanden eine Normozoospermie. Bei drei Probanden wurde im Ejakulat eine Asthenozoospermie gefunden; ein Proband wies eine Asthenoteratozoospermie auf. Andrologisch relevante Vorerkrankungen fanden sich bei keinem der Probanden.

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Min	Median	Max
Alter (J)	30	5	24	29	35
Größe (cm)	185	5,3	180	182,5	194
Gewicht (kg)	82	12	68	80	103
RR - syst. (mm / hg)	134	20	120	120	170
RR - diast. (mm / hg)	75	10	60	75	90
Puls (/ min)	81	10	60	84	92
Hodenvolumen re. (ml)	25	7	19	23	35
Hodenvolumen li. (ml)	18	8	7	20	25
LH (U / l)	4,7	1,5	3,0	4,5	6,6
FSH (U / l)	3,7	1,9	1,7	3,3	6,2
Testosteron (nmol / l)	15,5	4,7	10,4	15,5	20,7

Tabelle 3. Demographische Daten der 8 Probanden des zweiten Studienabschnittes vor Studienbeginn.

2.3 Medikamente und Darreichung

2.3.1 Plazebo

Als Plazebo wurden Dragees aus Stärke verwendet, welche mit einer Glucoseglasur überzogen waren und in Form und Größe sowohl von den Tradon- als auch den AN 1-Tabletten nicht zu unterscheiden waren. Hergestellt wurden die Scheinpräparate im Institut für pharmazeutische Technologie der Universität Münster.

2.3.2 Pemolin

Der Handelsname von Pemolin ist Tradon. Pemolin ist ein verschreibungspflichtiges Psychoanaleptikum, welches bei Leistungs- und Antriebsschwäche, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie bei Ermüdungs- und Versagenszuständen und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus verwendet wird. Berichtet werden außerdem gesteigerte Wachsamkeit und Leistungsfähigkeit, sowie reduzierte Anspannung sowohl bei gesunden Männern als auch bei Patienten, welche mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden (Elizur et al., 1979; Nicholson und Turner, 1998; Lilly, 1993).

Die chemische Struktur des Pemolin ist ein racemisches Derivat des Oxazolin, nicht strukturverwandt mit Amphetamin, mit stimulierenden Eigenschaften auf psychische Funktionen, u.a. Antriebssteigerung. Die Wirkung scheint auf der Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin im zentralen Nervensystem zu beruhen. Die Wirkung auf das dopaminerge System scheint der auf das noradrenerge System zu überwiegen. Wirkungen auf Atmung, Herz und Kreislauf sind wenig ausgeprägt. Toleranzentwicklung gegenüber dem stimulierenden Effekt konnte nicht festgestellt werden (Lilly, 1993).

Nach oraler Einnahme wird Pemolin schnell und umfassend im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach Einmalgabe innerhalb von 2 -4 Stunden erreicht. Bei Mehrfachgabe wird der steady-state in ungefähr 2 - 3 Tagen erreicht. Die Ausscheidung von Pemolin und seinen Metaboliten erfolgt überwiegend renal. Etwa 50 % einer oralen Einzeldosis Pemo-

lin werden unverändert im Urin wiedergefunden, weniger als 5% als Oxazolindionmetabolit. Mandelsäure ist ein weiterer Metabolit (Lilly, 1993).

Wechselwirkungen bestehen unter anderem zu Hypnotika, MAO-Hemmstoffen, Sympathomimetika, Antiepileptika und Koffein. Wechselwirkungen mit Alkohol sind nicht beschrieben (Lilly, 1993).

Das Suchtpotential von Pemolin ist sehr gering. Im Tierversuch konnte keine suchterzeugende Wirkung nachgewiesen werden (Langer et al., 1986).

2.3.3 Amfetaminil

Der Handelsname von Amfetaminil ist AN 1, ein verschreibungspflichtiges Psychopharmakon oder Psychoanaleptikum, welches zur Behandlung der Narkolepsie verwendet wird. Amfetaminil gehört zur chemischen Wirkstoffgruppe der direkt wirkenden Sympathomimetika, das aus d-Amphetamin durch Umsetzung mit Benzaldehyd und Natriumzyanid entsteht (Honecker, 1975; Krugmann, 1994). Die pharmakodynamische Wirkung von Amfetaminil ist der von Amphetamin außerordentlich ähnlich. Amfetaminil wirkt wie Amphetamin als ein indirekter Noradrenalinagonist durch Freisetzung von Noradrenalin aus den extragranulären Speichern adrenerger Neurone und durch Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin. Ebenfalls hemmend wirkt Amfetaminil auf die Wiederaufnahme von Serotonin (Krugmann, 1994).

Nach oraler Gabe werden nach ca. 2 - 4 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Amfetaminil wird weitgehend zu Amphetamin metabolisiert und in dieser Form über die Nieren ausgeschieden (Krugmann, 1994).

Es bestehen unter anderem Wechselwirkungen zu verschiedenen Antihypertensiva, Antidepressiva, Sympathomimetika und Alkohol. Wechselwirkungen mit Koffein sind nicht beschrieben (Krugmann, 1994).

Amfetaminil hat ein hohes Suchtpotential. Tagesdosen von bis zu 70 Tabletten werden berichtet (Beil und Trojan, 1974). Die Normaldosis beträgt 10 - 30 mg / Tag.

2.3.4 Darreichungsform und Herstellung

Die Applikation der Medikamente erfolgte als Einmalgabe. Die Dosis für Pemo-
lin betrug 80 mg, verabreicht in 4 Tabletten Tradon mit je 20 mg Wirkstoff, die
Dosis für Amfetaminil betrug 40 mg, verabreicht in 4 Tabletten AN 1 mit je 10
mg Wirkstoff. Das Plazebo wurde ebenfalls zu je 4 Tabletten verabreicht. Da
sich die 3 Tablettentypen zwar in Form und Größe ähnlich waren, aber unter-
schiedlich gefärbt waren, musste die Darreichungsform so modifiziert werden,
dass sowohl der Proband als auch der Versuchsdurchführende nicht erkennen
konnte, um welches Präparat es sich handele. Zudem sollte versucht werden,
die Resorption der Wirkstoffe schon in der Mundschleimhaut durch möglichst
langes Kauen der Medikamente zu steigern, um auf diesem Wege eine maxi-
male Wirkstoffaufnahme und eine schnellere Bioverfügbarkeit zu erreichen.
Daraus ergab sich als weiteres Problem der unterschiedliche Geschmack der
Präparate.

Um nun die Tabletten sowohl vom Aussehen als auch vom Geschmack her
einheitlich zu gestalten wurden sie in eine kaubonbonähnliche Masse einge-
hüllt. Diese bestand aus Gelatine, gehärtetem Pflanzenöl, Glukose, Ascorbin-
säure, Zitronenaroma und Lebensmittelfarbstoff. Die so erstellten Kaudragees
mit je 4 Tabletten Tradon, AN 1, oder Plazebo wurden anschließend einzeln in
Plastikfolie im Vakuum eingeschweißt. Die Herstellung erfolgte im Institut für
Pharmazie der Universität Münster.

Auch bei wiederholtem Nachfragen des Untersuchers konnten die Probanden
keine Unterschiede in Geschmack oder „Kauverhalten“ der Dragees angeben.

2.4 Geräte und Reagenzien

2.4.1 Geräte

Für die mikroskopischen Ejakulatuntersuchungen wurden Phasenkontrastmikroskope (Axioskop) der Firma Zeiss, Oberkochen, Deutschland benutzt.

Zur Blutdruckmessung wurde eine Blutdruckmanschette nach Riva-Rocci der Firma Speidel und Keller, Deutschland, benutzt.

2.4.2 Reagenzien

Die Reagenzien, welche zur Durchführung der Laboruntersuchungen benutzt wurden waren Produkte der Firmen Sigma, Deisenhofen, Deutschland und Merck, Darmstadt, Deutschland. Auch die pH-Teststreifen wurden von der Firma Merck bezogen.

2.5 Ejakulatuntersuchung

Alle Ejakulatuntersuchungen wurden im Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster gemäß der Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1993 durchgeführt und beinhalteten physikalische Parameter (Ejakulationsvolumen, pH-Wert, Farbe) ebenso wie Spermienkonzentration, Motilität und Morphologie (WHO, 1993, 1999). Die interne Qualitätskontrolle der Ejakulatparameter wurde durchgeführt nach Cooper et al., (1992); zusätzlich war das Laboratorium in ein externes System der Qualitätssicherung eingebunden (Cooper et al., 1999).

2.5.1 Makroskopische Untersuchung

In der makroskopischen Untersuchung wurden das Volumen (Normalwert: > 2,0 ml, Eckardstein et al. 2000) und die Konsistenz beurteilt, sowie der pH-Wert mit Indikatorpapier bestimmt (Normalwert 7,2; Eckardstein et al. 2000).

2.5.2 Beurteilung der Spermienmotilität

Es wurden 20 µl gut durchmisches Nativejakulat auf jeweils 2 Objektträger pipettiert und mit einem Deckglas bedeckt. Unter 400-facher Vergrößerung wurden nun je 100 Spermien in mindestens 4 unterschiedlichen Blickfeldern ausgezählt und in 4 Kategorien eingeteilt (WHO, 1999):

- a) „schnell progressiv“ (> 25 µm / s),
- b) „langsam progressiv“ (5 – 25 µm / s),
- c) „lokal“ (< 5 µm / s),
- d) „immotil“

2.5.3 Bestimmung der Spermienzahl

Je nach geschätzter Spermiedichte im Nativpräparat wurde das Ejakulat mit WHO-Diluent verdünnt:

- 1:10 bei < 30 Spermien pro Blickfeld
- 1:20 bei > 30 Spermien pro Blickfeld
- 1:50 bei > 50 Spermien pro Blickfeld
- 1:100 bei > 100 Spermien pro Blickfeld

Ausgezählt wurden die Spermien in einer „Neubauer-improved“ Zählkammer mit 400-facher Vergrößerung.

Die erhaltenen Zählergebnisse wurden je nach Verdünnung zur absoluten Spermienkonzentration aufmultipliziert.

Normalwert: > oder = 20 Mio / ml (WHO, 1999)

Die Gesamtspermienzahl wurde bestimmt durch Multiplikation von Spermienkonzentration und Ejakulatvolumen.

Normalwert: ≥ 40 Mio / Ejakulat (WHO, 1999)

2.5.4 Beurteilung der Spermienmorphologie

2 x 20 μ l Nativejakulat wurden auf zwei Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und fixiert.

Mit Hilfe des 100-fachen Objektivs und Immersionsöl wurden 2 mal 100 Spermien ausgezählt und der Morphologie nach in verschiedene Kategorien unterteilt, wobei nur die Ergebnisse der Kategorien „normale Form“ und „Kopfdefekte“ in die Statistik mit aufgenommen wurden.

Normalwert: > 30 „normale“ Spermien

2.5.5 Eosintest

Mit dieser Untersuchung unterscheidet man vitale, immotile Spermien von toten Spermien. Durch die intakte Zellmembran der vitalen Spermien dringt kein Farbstoff in die Zellen.

5 μ l Eosin und 5 μ l Nativejakulat werden auf einem Objektträger gemischt und mit einem Deckglas abgedeckt. Bei 400-facher Vergrößerung werden 2 mal 100 Spermien analysiert. Der prozentuale Anteil der gefärbten Spermien im Vergleich zu den nicht gefärbten Spermien wird angegeben.

Normalwert: $< 25\%$ angefärbte Zellen

2.6 Fragebogen

Zur Beurteilung des subjektiven Empfindens der Ejakulation unter medikamentöser Therapie füllten die Probanden unmittelbar nach Abgabe der ersten Samenprobe des jeweiligen Untersuchungstages einen Fragebogen aus (Abb.1), in welchem ihre sexuellen Erfahrungen nach Gabe der Prüfmedikation eingeschätzt werden sollten. Je sechs Fragen wurden durch Markierungen auf einer linearen Skala beantwortet. Die Skalierung betrug einheitlich die Wertung von -2 bis +2.

Als Vorlage diente ein validierter Fragebogen aus einer Studie über die Nebenwirkungen verschiedener Antidepressiva (Modell et al., 1997). Weiterhin wurden die Probanden nach jedem Studientag gefragt, ob sie ihrer subjektiven Meinung nach Verum oder Plazebo erhalten hätten. Außerdem hatten die Probanden am Ende des Fragebogens die Möglichkeit, die erlebten subjektiven Eindrücke und Empfindungen mit eigenen Worten aufzuschreiben.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie Ihre sexuellen Erfahrungen nach Gabe der Prüfmedikation vergleichen mit den sexuellen Erfahrungen, wie Sie sie sonst kennen oder wie Sie sie sonst als „normal“ bezeichnen würden. Beantworten Sie jede Frage, indem Sie eine Markierung auf der entsprechenden Linie machen. Die Markierung sollte an der Stelle gemacht werden, die Ihrer Antwort auf die Frage am besten entspricht!

Bitte vergleichen Sie Ihre sexuelle Erregbarkeit (bis zur vollständigen Erektion) nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Die Erregbarkeit war

sehr viel schwächer	etwas schwächer	gleichbleibend	etwas stärker	sehr viel stärker
-2	-1	0	+1	+2

Bitte vergleichen Sie Ihre sexuelle Erregung / Erektion, bzw. Ihr sexuelles Erleben (bis zur Ejakulation) nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Die Erregung / Erektion war

sehr viel schwächer	etwas schwächer	gleichbleibend	etwas stärker	sehr viel stärker
-2	-1	0	+1	+2

Bitte vergleichen Sie die (selbst empfundene) Zeitdauer von der Erektion bis zur Ejakulation nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Die Zeitdauer war

sehr viel kürzer	etwas kürzer	gleichbleibend	etwas länger	sehr viel länger
-2	-1	0	+1	+2

Bitte vergleichen Sie die (selbst empfundene) Zeitdauer des Orgasmus nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Die Zeitdauer war

sehr viel kürzer	etwas kürzer	gleichbleibend	etwas länger	sehr viel länger
-2	-1	0	+1	+2

Bitte vergleichen Sie die (selbst empfundene) Intensität des Orgasmus nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Die Intensität war

sehr viel schwächer	etwas schwächer	gleichbleibend	etwas stärker	sehr viel stärker
-2	-1	0	+1	+2

Bitte vergleichen Sie das (selbst empfundene) Gefühl nach dem Orgasmus nach Gabe der Prüfsubstanz mit Ihren gewohnten Erfahrungen.
Das Gefühl war

sehr viel schwächer	etwas schwächer	gleichbleibend	etwas stärker	sehr viel stärker
-2	-1	0	+1	+2

Abb.1: Fragebogen zur Evaluation des subjektiven Empfindens (Modell et al., 1997). Der Fragebogen wurde von den Probanden unmittelbar nach Abgabe der ersten Samenprobe des jeweiligen Untersuchungstages ausgefüllt.

2.7 Statistik

Hauptzielgrößen des ersten Studienabschnittes waren Ejakulatvolumen, Gesamtanteil der progressiv motilen Spermien, Spermienkonzentration, sowie Spermiengesamtzahl des ersten Ejakulates. Nebenzielgrößen waren der prozentuale Anteil der progressiv motilen, der normalgeformten und der im Eosintest lebendigen Spermien, sowie die restlichen erhobenen Laborparameter des zweiten Ejakulates. Die Gesamtzahl der Spermien aus beiden gewonnenen Ejakulaten eines Prüfungstages, die Gesamtzahl der progressiv-motilen Spermien beider Ejakulate und die prozentualen Anteile des ersten Ejakulates am Gesamtwert bildeten weitere Parameter. Weitere Nebenzielgrößen waren die Parameter der Fragebögen.

Im zweiten Studienabschnitt wurden als Hauptparameter dieselben Werte definiert, wie im ersten Studienabschnitt. Die Nebenparameter des zweiten Studienabschnittes beschränken sich auf den prozentualen Anteil der progressiv-motilen Spermien an der Gesamtzahl, den prozentualen Anteil der morphologisch normalgeformten Spermien an der Gesamtzahl sowie den Eosintest. Weitere Nebenparameter wurden nicht definiert, da im Gegensatz zum ersten Studienabschnitt nur eine Ejakulatabgabe pro Prüfungstag verlangt worden war.

Für beide Studienabschnitte galten die Ejakulatwerte welche nach Placebogabe ermittelt wurden, als Ausgangswert für die statistische Auswertung. Abweichungen von diesen Ejakulatparametern wurden als positive oder negative Beeinflussung durch die Testsubstanzen gewertet.

Alle Variablen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung hin überprüft. Wenn nötig, wurden die Variablen in Arcus-Sinus-Werte oder logarithmisch transformiert um eine Normalverteilung zu erhalten. Der Nachweis signifikanter Unterschiede in den verschiedenen Medikamentgruppen wurde mit Hilfe der Faktorenanalyse der Varianz für wiederholte Messungen (ANOVA) durchgeführt. In zwei Berechnungen klinisch nicht relevanter, künstlicher Parameter wurden die Reindaten in transformierter Form mit dem Tukey Test (All Pairwise Multiple Comparison Procedures) verglichen.

Der kritische Wert der statistischen Signifikanz wurde mit $P < 0,05$ festgelegt.

Die computergestützten Berechnungen wurden mit der Statistik-Software SPSS für Windows, Version 6,1 durchgeführt (SPSS, Chicago, IL, USA)

3. ERGEBNISSE

Verglichen mit der Gabe von Plazebo konnte in keinem Ejakulatparameter eine signifikante Veränderung durch Pemolin oder Amfetaminil festgestellt werden ($p < 0,05$). Um für Amfetaminil ein statistisch signifikantes Ergebnis mit klinischer Relevanz bei ähnlichen Ejakulatwerten zu erhalten, hätten 15 weitere Probanden rekrutiert werden müssen. Da mehrerer Probanden berichteten, dass die subjektiv am stärksten empfundene Wirkung von Amfetaminil erst nach ungefähr vier Stunden eintrat, wurde die Samenprobe im zweiten Studienabschnitt erst nach vier Stunden abgegeben. Da Pemolin sich im ersten Studienabschnitt als ineffektiv erwiesen hatte, wurde es als Prüfsubstanz im zweiten Studienabschnitt nicht mehr verwendet.

Nach Durchführung des zweiten Studienabschnittes mit acht Probanden wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Zwei Probanden zeigten unerwartete Nebenwirkungen wie stark gesteigerte Nervosität sowie erektile Dysfunktion.

3.1 Erster Studienabschnitt

Alle Probanden waren in der Lage, entsprechend der Zeitvorgaben zwei Ejakulate an jedem Prüfungstag abzugeben. Die Karenzzeit vor der ersten Ejakulat-abgabe wurden den Vorgaben entsprechend eingehalten (MW 2,8 Tage \pm SD 0,7 Tage); direkte Hinweise auf mangelnde Compliance lagen nicht vor. Die Aufenthaltszeiten in den Räumen zur ersten Ejakulatabgabe waren nach Gabe von Amfetaminil (MW 16 min \pm SD 6 min) sowie bei Pemolin (MW 16 min \pm SD 8 min) etwas länger als bei Plazebogabe (MW 14 min \pm SD 8 min). Ebenso verhielt es sich bei der zweiten Ejakulatabgabe: Die Probanden brauchten bei Amfetaminil (MW 24 min \pm SD 21 min) und Pemolin (MW 22 min \pm SD 16 min) etwas länger zur Ejakulatabgabe als bei Plazebo (MW 20 min \pm SD 22 min). Diese Ergebnisse waren nicht signifikant.

Bei allen vier Hauptparametern des Ejakulats zeigte sich nach Applikation der Wirkstoffe eine nicht signifikante Steigerung der Werte, bei Amfetaminil deutlicher ausgeprägt als bei Pemolin (Tab. 3, Abb. 2 - 5, 7 - 10). Ähnliche Ergebnisse wiesen die Nebenparameter bei Amfetaminil und zum Teil bei Pemolin auf

(Tab. 4, Abb. 6): diskrete, jedoch nicht signifikante Steigerungen im Vergleich zum Scheinwirkstoff. Der Eosintest fiel bei beiden Wirkstoffgruppen schlechter aus als bei Plazebo (Tab. 4). Bei den Laborparametern des am Prüfungstag als zweites abgegebenen Ejakulates zeigte sich bei Pemolin eine Verschlechterung der Werte gegenüber Plazebo: nur die Parameter „Spermienkonzentration“, „morphologisch normalgeformte Spermien“ und der Eosintest zeigten Verbesserungen (Tab. 5.). Einen deutlich verbesserten Wert erbrachte der Parameter „Gesamtpermienzahl beider Ejakulate“ (Tab. 6, Abb. 12). Hier ließ sich in einem besonderen statistischen Testverfahren eine Signifikanz nachweisen. Bei der Betrachtung der subjektiven Eindrücke der Probanden, festgehalten auf den Fragebögen, zeigte sich ein uneinheitliches Bild ohne statistisch verwertbare Ergebnisse.

3.1.1 Hauptparameter

Hauptparameter des ersten Studienabschnittes waren das Ejakulatvolumen, die absolute Anzahl der progressiv motilen Spermien, die Spermienkonzentration sowie die Gesamtpermienzahl, wobei sich diese Werte immer auf das erste Ejakulat beziehen, welches die Probanden am jeweiligen Prüfungstag abgaben (Tabelle 4).

	Plazebo MW ± SD	Amfetaminil MW ± SD	Pemolin MW ± SD
Ejakulatvolumen (ml)	3,4 ± 1,5	4,1 ± 1,4	3,4 ± 1,7
Absolute Anzahl progressiv-motiler Spermien (Mill / Ejak.)	57,2 ± 51,1	80,4 ± 71,4	64,6 ± 41,1
Spermienkonzentration (Mill / ml.)	24,4 ± 15,2	34,8 ± 19,7	31,6 ± 20,3
Gesamtpermienzahl (Mill / Ejak.)	111,8 ± 102,7	152,4 ± 116,4	120,2 ± 68,3

Tabelle 4: Hauptparameter des ersten Studienabschnittes: Ejakulatwerte des von den Probanden am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulates (n = 14). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu den einzelnen Medikamentengruppen.

Die durchgeführten statistischen Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede der Messreihen Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo: Der kritische statistische Wert von $P < 0,050$ konnte in keinem Test erreicht werden.

Die Abbildungen 2 bis 5 zeigen die Veränderung der vier Hauptparameter nach Gabe von Verum im Vergleich zu Plazebo bei jedem einzelnen Probanden. Die unterschiedlichen Symbole und Linien sind in allen Abbildungen immer dem selben Probanden zugeordnet. Die Ejakulatparameter nach Gabe von Plazebo sind zweimal abgebildet, um den jeweiligen Unterschied zu den Werten nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin zu verdeutlichen.

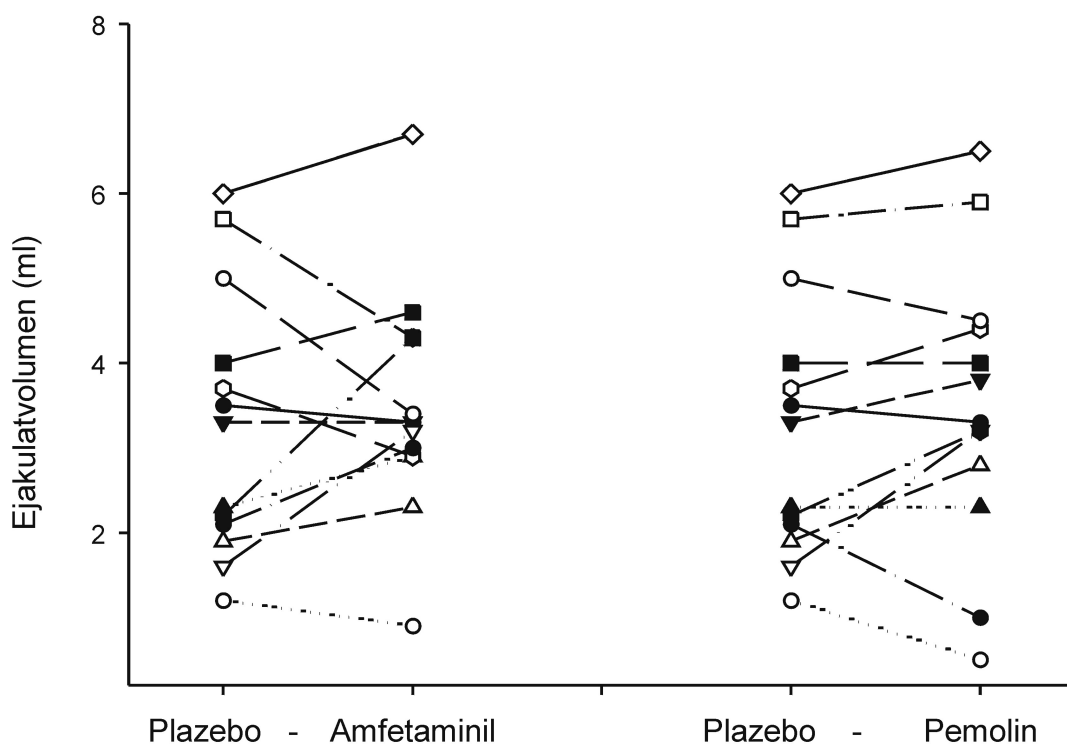


Abb. 2: Veränderung der Ejakulatvolumina nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo im ersten Studienabschnitt ($n = 14$). Die Werte entsprechen den am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulaten.

Bei der Darstellung der Ejakulatvolumina zeigt sich, dass die Veränderungen nach Applikation der Wirkstoffe im Vergleich zu Plazebogabe weniger Veränderungen erfuhren als die anderen Hauptparameter: Vor allem nach Gabe von Pemolin zeigen die meisten Werte kaum Steigerungen oder Senkungen.

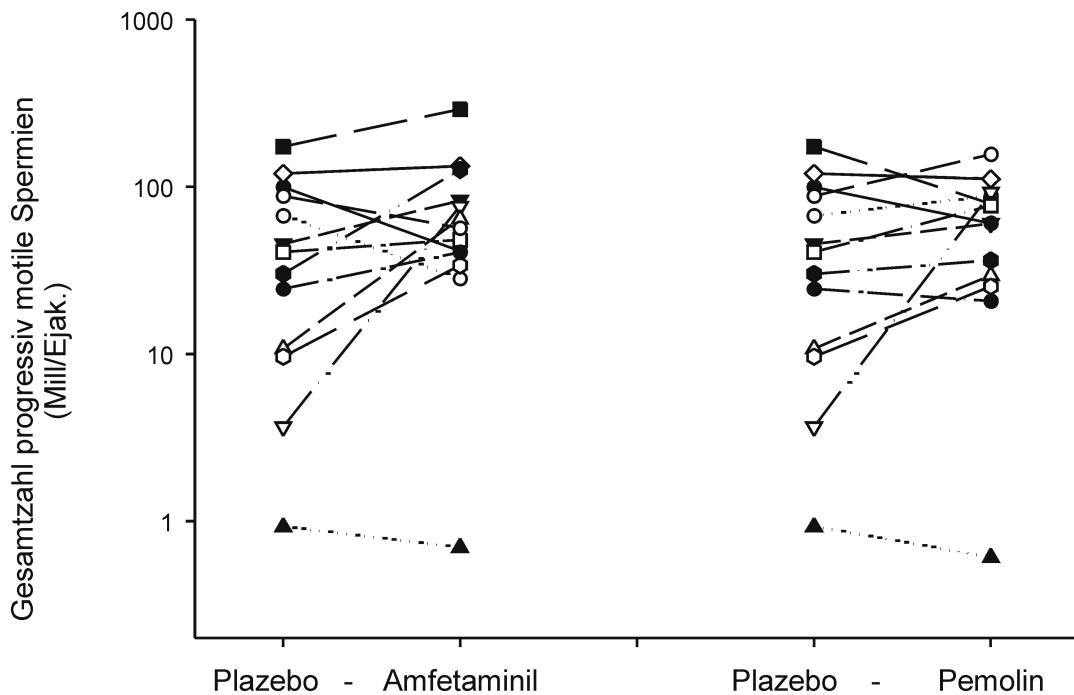


Abb. 3: Veränderung der Gesamtzahlen der progressiv motilen Spermien nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo im ersten Studienabschnitt (n = 14). Die Werte entsprechen den am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulaten. Die Ordinate ist logarithmisch skaliert.

Abbildung 3 zeigt, dass es auch bei diesem Parameter einige deutliche Unterschiede zwischen den Werten nach Plazebo- und nach Verumgabe auftraten. Auch hier kam es zu Änderungen in beide Richtungen. Auffällig ist, dass sich die Änderungen beim einzelnen Probanden oft in dieselbe Richtung bewegen: Entweder sind nach Verumgabe im Vergleich zu Plazebo beide Werte gestiegen oder gesunken.

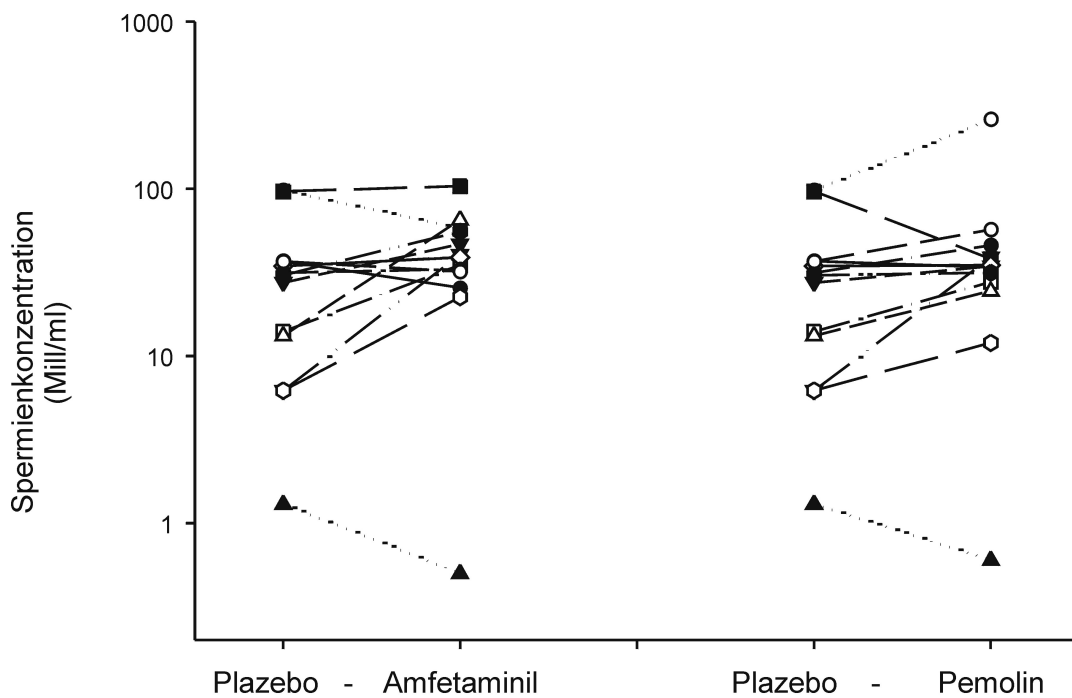


Abb. 4: Veränderung der Spermienkonzentrationen nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo im ersten Studienabschnitt (n = 14). Die Werte entsprechen den am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulaten. Die Ordinate ist logarithmisch skaliert.

Wie Abbildung 4 zeigt, waren die Veränderungen der Spermienkonzentration sowohl bei Amfetaminil als auch bei Pemolin uneinheitlich: In beiden Fällen kam es sowohl zu verbesserten als auch verschlechterten Werten. Bei einigen Probanden waren die Veränderungen der Werte beide Male in dieselbe Richtung verändert, bei einigen Probanden kam es auch zu gegensinnigen Veränderungen.

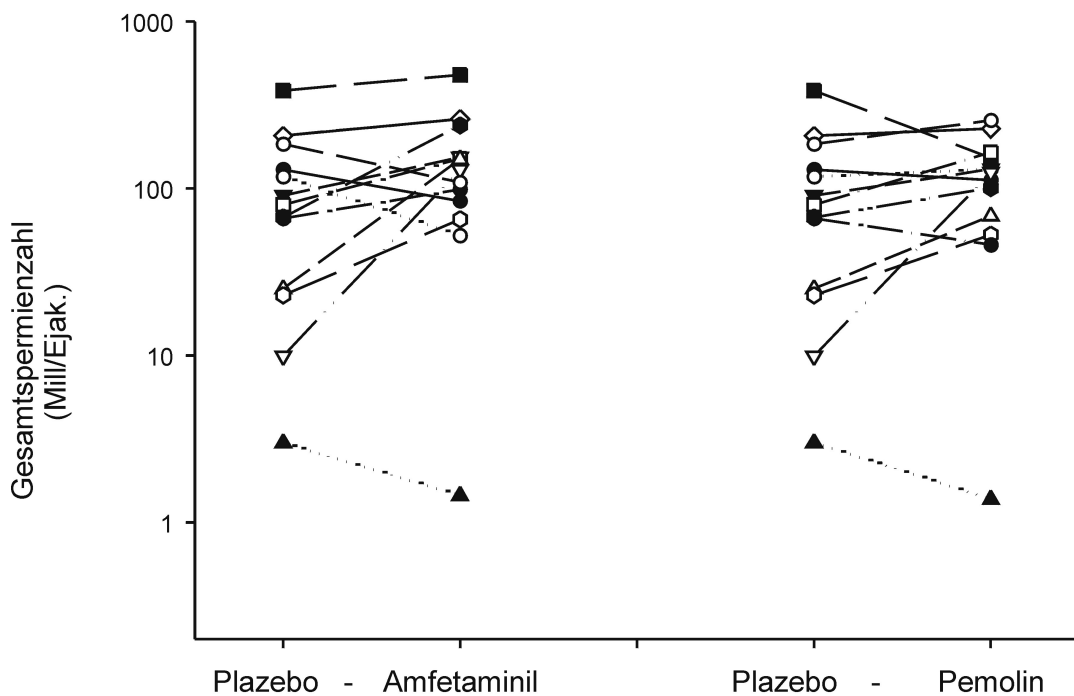


Abb. 5: Veränderung der Gesamtspermienzahlen nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo im ersten Studienabschnitt (n = 14). Die Werte entsprechen den am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulaten. Die Ordinate ist logarithmisch skaliert.

Auch in Abbildung 5 zeigt sich ein uneinheitliches Bild: Es finden sich Steigerungen und Absenkungen der Spermienzahl nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo, meist sind die Veränderungen aber der Richtung nach gleichsinnig.

3.1.2 Nebenparameter

Nebenparameter des ersten Studienabschnittes waren der prozentuale Anteil der progressiv-motilen Spermien an der Gesamtzahl, der prozentuale Anteil der morphologisch normalgeformten Spermien an der Gesamtzahl sowie der Eosintest. Diese Werte beziehen sich auf das erste Ejakulat, welches die Probanden am jeweiligen Prüfungstag abgaben (Tabelle 5). Außerdem wurden sämtliche Ejakulatparameter des am jeweiligen Prüfungstag als zweites abgegebenen Ejakulates als Nebenparameter erfasst und ausgewertet. Im Einzelnen waren dies Ejakulatvolumen, absolute Anzahl der progressiv motilen Spermien, Sperm-

mienkonzentration, Gesamtspermienzahl, der prozentuale Anteil der progressiv-motilen Spermien an der Gesamtzahl, der prozentuale Anteil der morphologisch normalgeformten Spermien an der Gesamtzahl sowie der Eosintest (Tabelle 6). Als weitere Nebenparameter wurden die Gesamtspermienzahl beider Ejakulate sowie die absolute Anzahl progressiv-motiler Spermien beider Ejakulate addiert und der Anteil der Spermien des 1. Ejakulates an der Gesamtzahl beider Ejakulate sowie der Anteil der progressiv-motilen Spermien des 1. Ejakulates an der Gesamtzahl beider Ejakulate berechnet (Tabelle 7).

	Plazebo MW ± SD	Amfetaminil MW ± SD	Pemolin MW ± SD
Progressiv-motile Spermien (%)	48 ± 11	51 ± 8	52 ± 10
Morphologisch normalgeformte Spermien (%)	22 ± 8	23 ± 5	22 ± 9
Eosintest (%)	36 ± 8	35 ± 9	33 ± 8

Tabelle 5: Nebenparameter des ersten Studienabschnittes: Ejakulatwerte des von den Probanden am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulates (n = 14). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu den einzelnen Medikamentengruppen.

Die durchgeführten statistischen Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede der Messreihen Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo für die Nebenparameter des ersten Ejakulates: Der kritische statistische Wert von $P < 0,050$ konnte in keinem Test erreicht werden.

Die Abbildung 6 zeigt die Veränderung des Nebenparameters „Anteil progressiv motiler Spermien“ nach Gabe von Verum im Vergleich zu Plazebo bei jedem einzelnen Probanden. Die unterschiedlichen Symbole und Linien sind immer dem selben Probanden zugeordnet und entsprechen auch den Symbolen der Hauptparameter. Die Werte nach Gabe von Plazebo sind zweimal abgebildet, um den jeweiligen Unterschied zu den Werten nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin zu verdeutlichen.

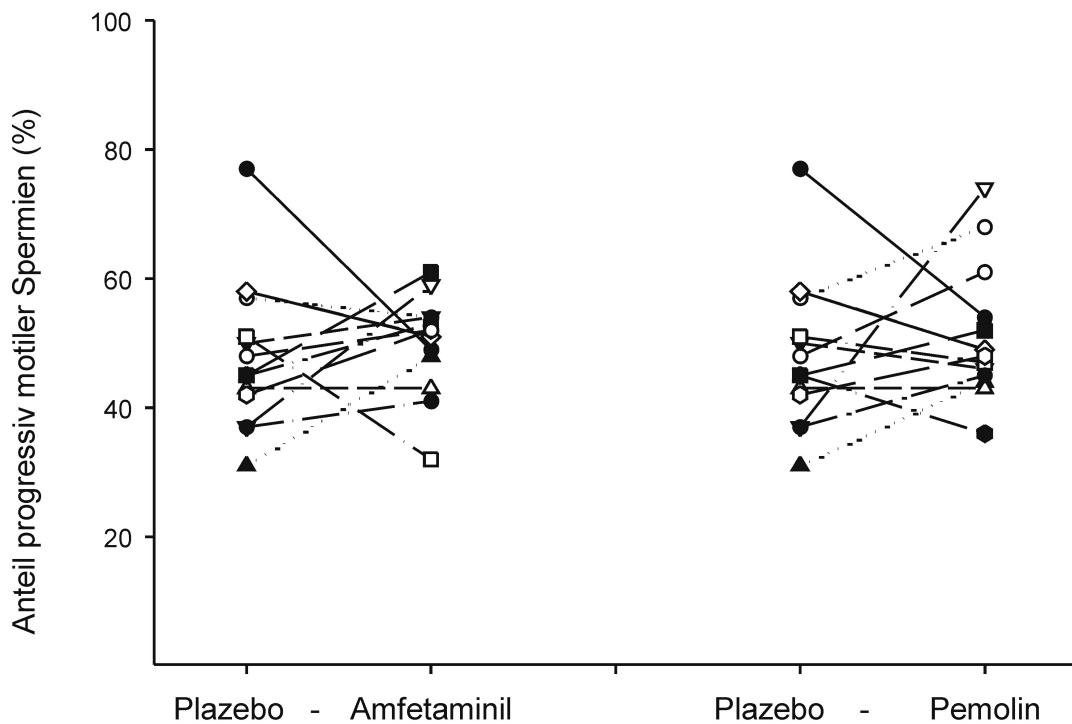


Abb. 6: Veränderung der Anteile der progressiv motilen Spermien an den Gesamtspermienzahlen nach Gabe von Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo im ersten Studienabschnitt (n = 14). Die Werte entsprechen den am jeweiligen Prüfungstag zuerst abgegebenen Ejakulaten.

Auch dieser Nebenparameter zeigt ein ähnlich uneinheitliches Bild wie die meisten Hauptparameter: Zumeist gleichsinnige Veränderungen bei beiden Wirkstoffen beim einzelnen Probanden, aber sowohl Steigerungen als auch Erniedrigungen der Werte.

Nebenparameter: zweites Ejakulat

	Plazebo MW \pm SD	Amfetaminil MW \pm SD	Pemolin MW \pm SD
Ejakulatvolumen 2. Ejakulat (ml)	1,9 \pm 0,7	2,0 \pm 0,7	1,8 \pm 1,0
Absolute Anzahl progressiv-motiler Spermien 2. Ejakulat (Mill / Ejak.)	48 \pm 9	49 \pm 14	47 \pm 12
Spermienkonzentration 2. Ejakulat (Mill / ml)	18,7 \pm 15,3	40,6 \pm 29,2	28,4 \pm 27,9
Gesamtpermienzahl 2. Ejakulat (Mill / Ejak.)	42,9 \pm 34,8	68,5 \pm 59,0	37,1 \pm 28,1
Progressiv-motile Spermien 2. Ejakulat (%)	20,6 \pm 15,9	36,2 \pm 30,4	18,1 \pm 14,4
Morphologisch normalgeformte Spermien 2. Ejakulat (%)	22 \pm 8	24 \pm 8	28 \pm 9
Eosintest 2. Ejakulat (%)	34 \pm 9	36 \pm 9	35 \pm 10

Tabelle 6: Nebenparameter des ersten Studienabschnittes: Ejakulatwerte des von den Probanden am jeweiligen Prüfungstag als zweites abgegebenen Ejakulates (n = 14). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu den einzelnen Medikamentengruppen.

Die durchgeführten statistischen Analysen ergaben auch für die Nebenparameter aus dem zweiten Ejakulat keine signifikanten Unterschiede der Messreihen Amfetaminil und Pemolin im Vergleich zu Plazebo: Der kritische statistische Wert von $P < 0,050$ konnte in keinem Test erreicht werden.

Die Abbildungen 7 bis 10 zeigen die Hauptparameter des ersten Studienabschnittes als Summe der im Probandenkollektiv gemessenen Einzelwerte, sowie die entsprechenden Nebenparameter des am jeweiligen Prüfungstages als zweites abgegebenen Ejakulates. Die innerhalb der Box-Plots gezeigten durchgezogenen Linien markieren den Mittelwert; die gestrichelten Linien markieren den Median. Innerhalb der Boxen befinden sich die Werte entsprechend der 75%-Perzentile, die Whiskers markieren die 95%-Perzentile, die Punkte zeigen den im Kollektiv niedrigsten, bzw. höchsten gemessenen Wert.

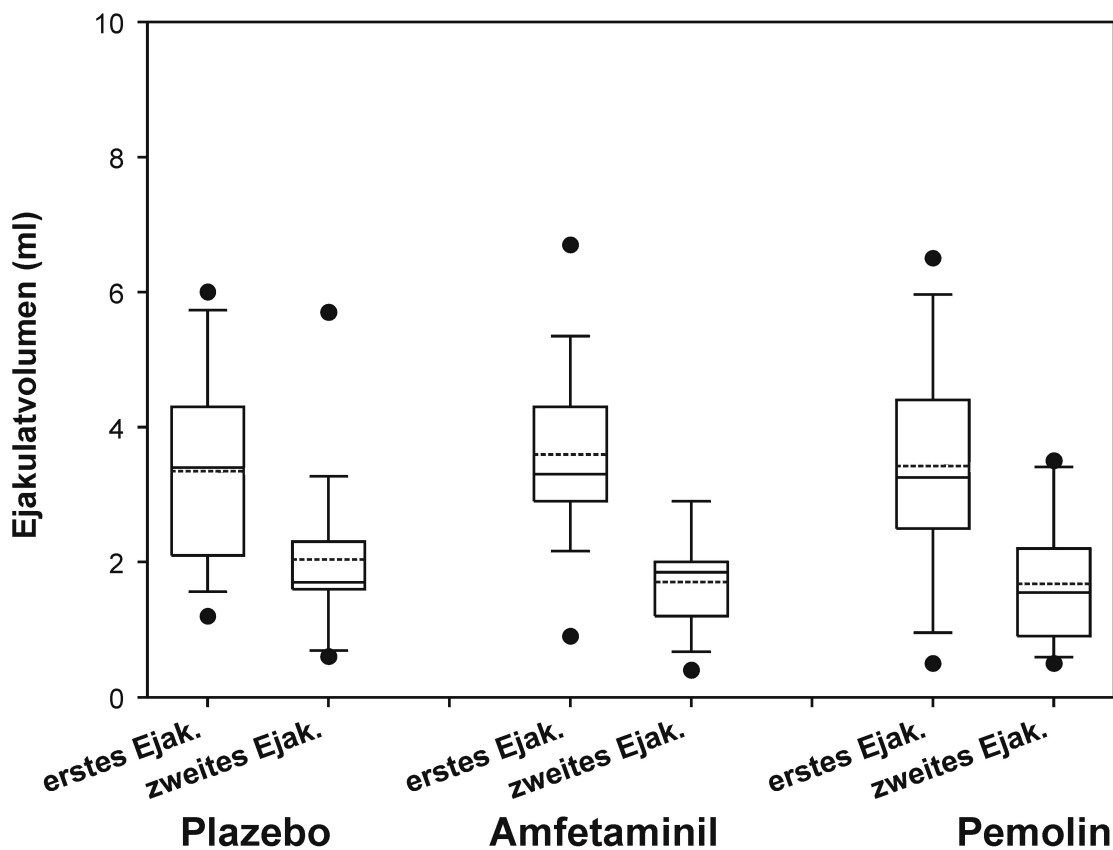


Abb. 7: Die Ejakulatvolumina aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert wurde zwischen erstem und zweitem Ejakulat sowie nach Art der applizierten Medikamente.

Bei der grafischen Darstellung der Ejakulatvolumina zeigt sich eine der Erwartung entsprechende Reduktion im zweiten Ejakulat in allen drei Messreihen. Eine deutliche Variation von Median und Mittelwert zwischen den einzelnen Medikamentengruppen ist nicht zu erkennen.

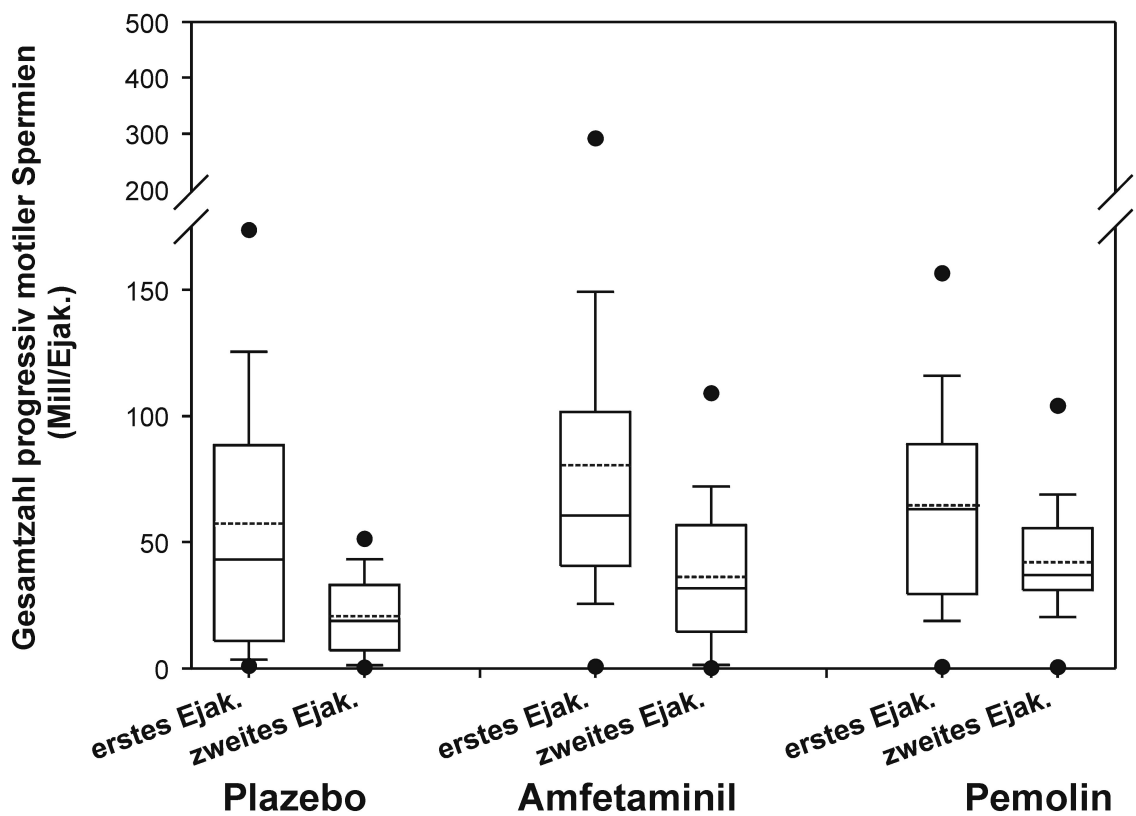


Abb. 8: Die Gesamtzahlen der progressiv motilen Spermien aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert wurde zwischen erstem und zweitem Ejakulat sowie nach Art der applizierten Medikamente.

Analog zur Reduktion der Ejakulatvolumina zeigt sich eine Verminderung der Gesamtzahlen der progressiv motilen Spermien im zweiten Ejakulat einer jeden Messreihe. Einen leichten Anstieg von Median und Mittelwert sieht man in beiden Gruppen nach Gabe eines Wirkstoffes im Vergleich zum Scheinpräparat, jedoch bleibt eine statistische Signifikanz aus ($P > 0,05$).

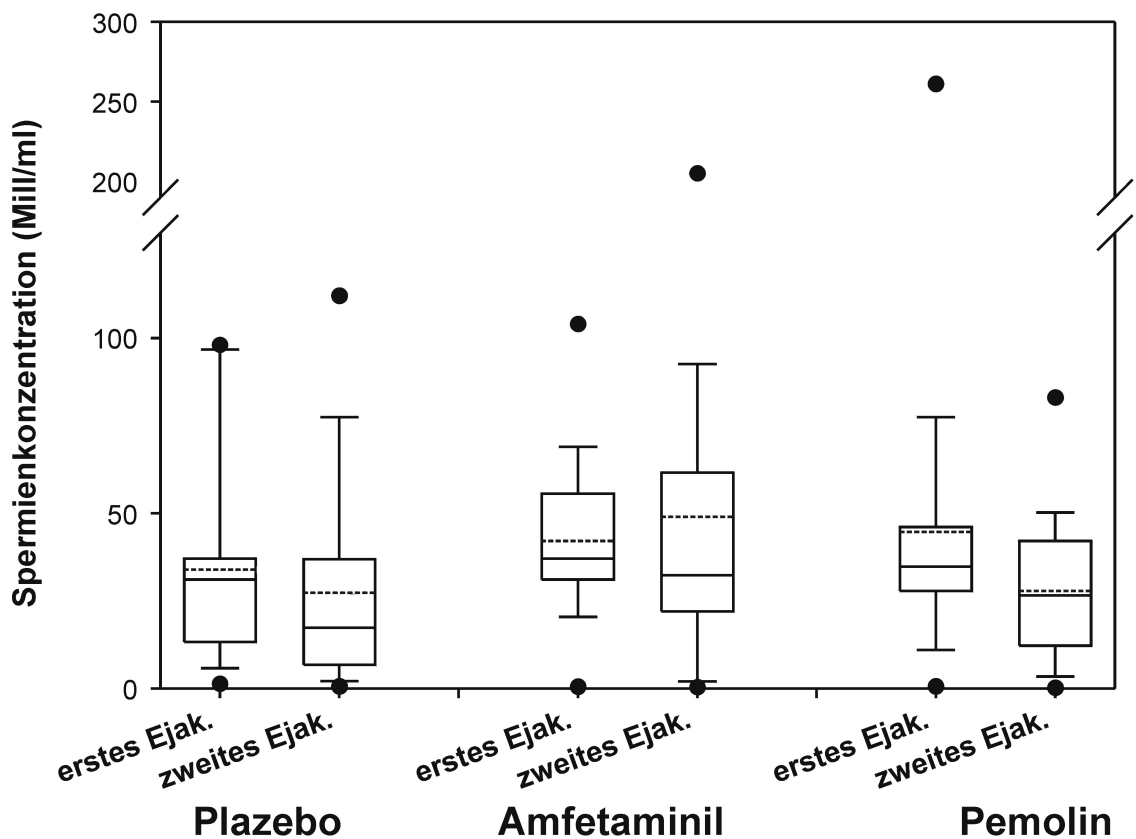


Abb. 9: Die Spermienkonzentrationen aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert wurde zwischen erstem und zweitem Ejakulat sowie nach Art der applizierten Medikamente.

Im Gegensatz zur Reduktion der Ejakulatvolumina und der absoluten Spermienzahlen zeigt Abbildung 9, dass die Spermienkonzentrationen im zweiten Ejakulat keine auffällige Veränderung erfahren hat. Angestiegen sind die Spermienkonzentrationen beider Ejakulate nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu den Ejakulaten nach Applikation von Plazebo. Am deutlichsten zeigt sich dies im Vergleich des zweiten Ejakulates der beiden Messreihen. Auch bei Pemolin erkennt man einen Anstieg des Mittelwertes im zweiten Ejakulat im Gegensatz zum Wert unter Plazebo-Einfluss.

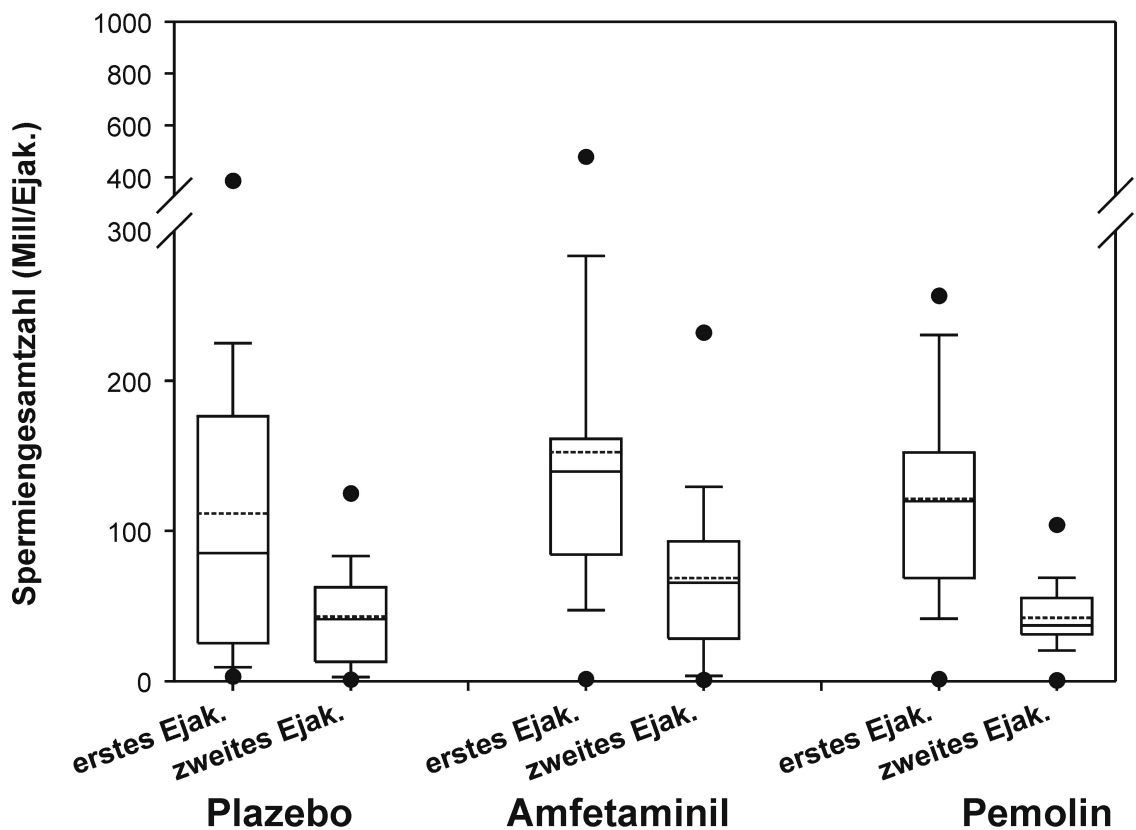


Abb. 10: Die Spermigesamtzahlen aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert wurde zwischen erstem und zweitem Ejakulat sowie nach Art der applizierten Medikamente.

Die Gesamtzahlen der Spermien zeigen ein erwartungsgemäß ähnliches Bild wie die Abbildungen der Ejakulatvolumina und der motilen Spermien: Deutliche Reduktion der absoluten Werte im zweiten Ejakulat einer jeden Messreihe. Des weiteren erkennt man einen Anstieg von Mittelwert und Median in den Ejakulaten unter Amfetaminil-Einfluss gegenüber Plazebo, sowie im ersten Ejakulat unter Einfluss von Pemolin.

Nebenparameter: Summen der Ejakulatparameter aus beiden Ejakulaten und prozentuale Anteile des ersten Ejakulates am Gesamtwert

	Plazebo MW ± SD	Amfetaminil MW ± SD	Pemolin MW ± SD
Absolute Anzahl progressiv-motiler Spermien beider Ejakulate (Mill / ml)	77,8 ± 64,5	116,6 ± 92,3	82,7 ± 49,7
Gesamtspermienzahl beider Ejakulate (Mill / Ejak.)	154,7 ± 132,5	220,9 ± 152,2	157,3 ± 86,9
Anteil der Spermien des 1. Ejakulates an der Gesamtzahl beider Ejakulate (%)	70,3 ± 15,9	69,3 ± 16,1	76,2 ± 12,6
Anteil der progressiv-motilen Spermien des 1. Ejakulates an der Gesamtzahl beider Ejakulate (%)	70,2 ± 15,8	70,5 ± 16,5	77,5 ± 12,6

Tabelle 7: Nebenparameter des ersten Studienabschnittes: Ejakulatgesamtwerte, addiert aus beiden von den Probanden am jeweiligen Prüfungstag abgegebenen Ejakulaten, sowie prozentuale Anteile der Werte des ersten Ejakulates am Gesamtwert (n = 14). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu den einzelnen Medikamentengruppen.

Diese Parameter könnten bei Patienten mit sehr wenigen Spermien klinisch von Bedeutung sein, wenn zwei Ejakulate für die Insemination oder Kryokonservierung kombiniert würden.

Sie verdeutlichen die absoluten Veränderungen der einzelnen Parameter. Für den Parameter „Gesamtspermienzahl beider Ejakulate“ ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Plazebo und Amfetaminil nachweisen (P = 0,041), jedoch erst nach Transformation der Reindaten und Durchführung des Tukey-Test (All Pairwise Multiple Comparison Procedures). Der selbe Test ergab für den Vergleich von Plazebo zu Pemolin ein nicht signifikantes Ergebnis (P = 0,588). Die weiteren statistischen Analysen der Werte aus Tabelle 7 erbrachten keine signifikanten Werte.

In den Abbildungen 11 und 12 wird die Veränderung der Gesamtspermienzahl sowie die Anzahl der progressiv motilen Spermien als Summe der im Probandenkollektiv gemessenen Einzelwerte aus beiden Ejakulaten, welche am jeweiligen Tag abgegeben wurden gezeigt. Die Summe ergab sich aus Addition der einzelnen Werte aus beiden Spermioogrammen. Die innerhalb der Box-Plots gezeigten durchgezogenen Linien markieren den Mittelwert; die gestrichelten Linien markieren den Median. Innerhalb der Boxen befinden sich die Werte entsprechend der 75%-Perzentile, die Whiskers markieren die 95%-Perzentile, die Punkte zeigen den im Kollektiv niedrigsten, bzw. höchsten gemessenen Wert.

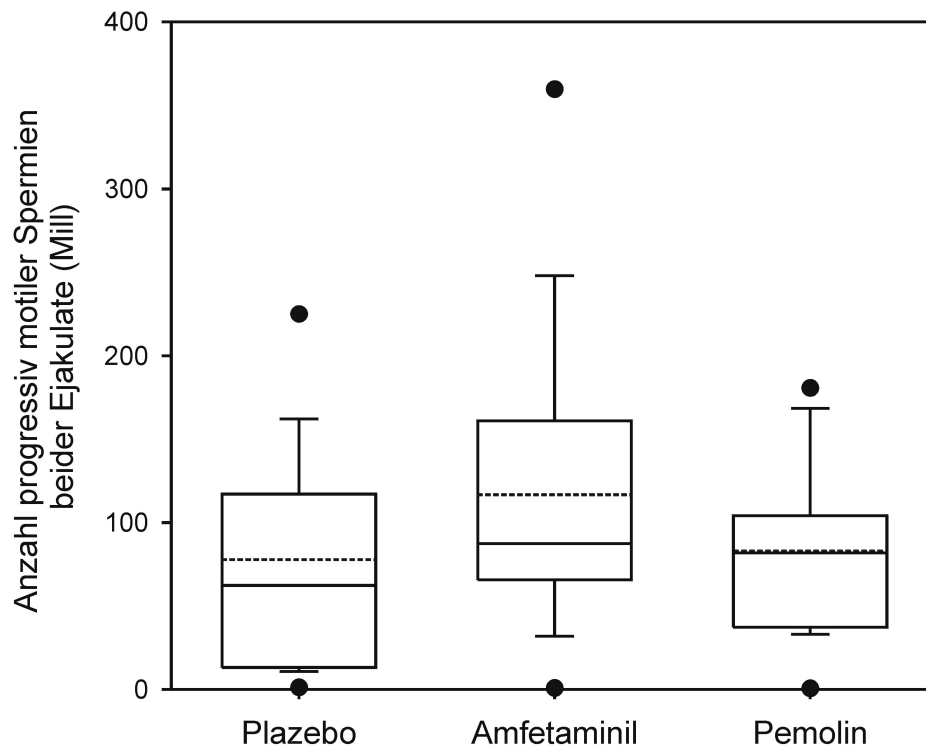


Abb. 11: Die Anzahl der progressiv motilen Spermien aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert nach Art der applizierten Medikamente. Die Einzelwerte des ersten und zweiten Ejakulats eines Prüfungstages wurden addiert.

Abbildung 11 bestätigt die Tendenz, die sich in den Abbildungen 3 und 8 bereits andeutete: Anstieg von Median und Mittelwert der progressiv motilen Spermien nach Applikation von Amfetaminil; ein weniger ausgeprägter Anstieg bei Pemolin, jedoch keine statistische Signifikanz sowohl für Plazebo - Amfetaminil als auch für Plazebo - Pemolin

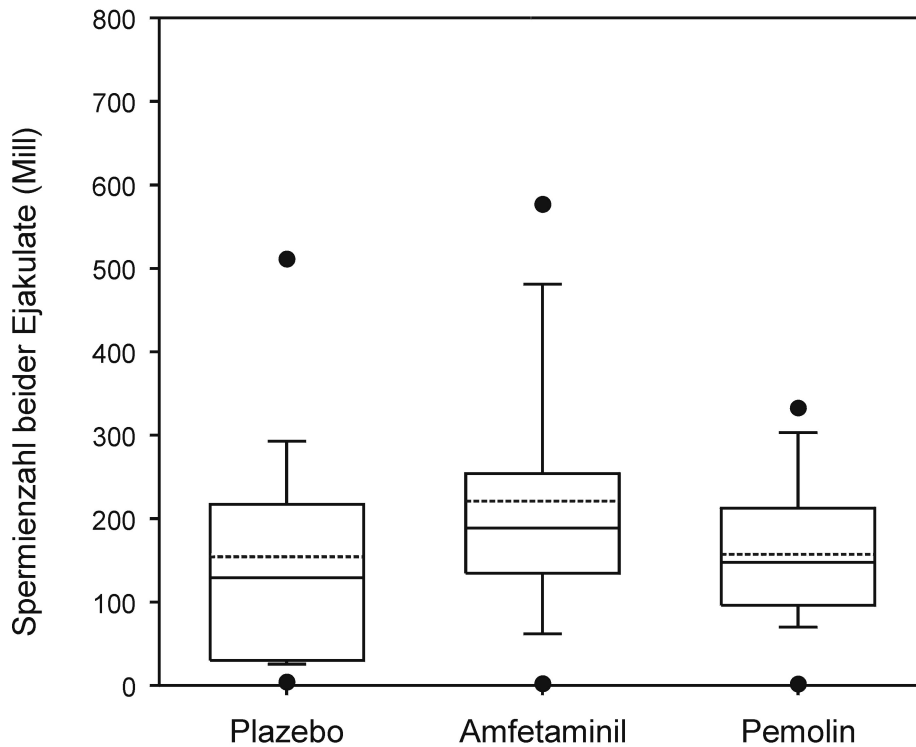


Abb. 12: Die Spermienzahlen aller Probanden des ersten Studienabschnittes (n = 14). Differenziert nach Art der applizierten Medikamente. Die Einzelwerte des ersten und zweiten Ejakulats eines Prüfungstages wurden addiert.

Auch Abbildung 12 bestätigt die Resultate, welche sich aus den Abbildungen 5 und 10 der einzelnen Ejakulate ergab: Ein Anstieg von Median und Mittelwert der Spermienzahlen bei Amfetaminil, verglichen mit Plazebo, sowie relativ unveränderte Ergebnisse unter Einfluss von Pemolin. Für den Vergleich von Amfetaminil zu Plazebo ergab sich eine statistische Signifikanz ($P < 0,05$) nach Durchführung des Tukey Test (s. o.).

3.1.3 Subjektive Empfindungen der Probanden

Die Fragebögen wurden von allen Probanden entsprechend der Vorgaben ausgefüllt; direkte Hinweise auf mangelnde Compliance lagen nicht vor. 12 der 14 Probanden waren in der Lage, Amfetaminil aufgrund von Änderungen des Wohlbefindens als Verum zu identifizieren. Pemolin wurde von 5 Probanden als Verum erkannt; 3 Probanden schätzten Plazebo als Verum ein. Sowohl die Auswertung der subjektiven Beurteilung der Probanden als auch die Beschreibung mit eigenen Worten war uneinheitlich und ließ keine eindeutige Tendenz erkennen. Auffällig war, dass mehrere Probanden von Symptomen wie Erregbarkeit berichteten, die jedoch erst einige Stunden nach Beendigung des Prüf- ablaufs auftraten. Nach Studienabschluss und Entschlüsselung des Randomi- sierungs-codes zeigte sich, dass dieses fast ausschließlich nach Gabe von Am- fetaminil berichtet wurde. Da somit die subjektiv maximale Medikamentenwir- kung erst nach ca. vier Stunden erzielt wurde, wurde im zweiten Studienab- schnitt der Zeitabstand von Applikation der Prüfsubstanz bis zur Ejakulation auf vier Stunden verlängert.

	Plazebo MW ± SD	Amfetaminil MW ± SD	Pemolin MW ± SD
Erregbarkeit zur vollständigen Erektion	0,10 ± 0,42	-0,10 ± 0,96	-0,13 ± 0,39
Sexuelle Erregung	-0,13 ± 0,34	0,02 ± 0,82	0,02 ± 0,61
Subjektive Zeitdauer Erektion / Ejakulation	0,04 ± 0,44	0,07 ± 0,89	-0,12 ± 0,61
Zeitdauer des Orgasmus	-0,22 ± 0,57	-0,20 ± 0,62	0,01 ± 0,47
Intensität des Orgasmus	-0,23 ± 0,43	-0,03 ± 0,85	-0,07 ± 0,64
Gefühl nach dem Orgasmus	-0,11 ± 0,48	-0,54 ± 0,66	-0,24 ± 0,44

Tabelle 8: Auswertung des Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der Medikamentenwirkung im ersten Studienabschnitt, ausgefüllt von den Probanden nach Abgabe der ersten Samenprobe. Die Skalierung reichte von -2 bis +2 (n = 14). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der von den Probanden vorgenommenen Markierungen auf den Fragebögen in Bezug auf die einzelnen Medikamentgruppen.

Die Tabelle verdeutlicht die uneinheitlichen subjektiven Eindrücke der Probanden während der Abgabe des ersten Ejakulates eines Prüfungstages: Manche Werte scheinen bei Amfetaminil verbessert (sexuelle Erregung, Intensität des Orgasmus), andere verschlechtert (Erregbarkeit, Zeitdauer des Orgasmus, Gefühl nach dem Orgasmus). Bei Pemolin verhalten sich einige Werte tendenziell gleich zu Amfetaminil (Erregbarkeit, sexuelle Erregung, Intensität des Orgasmus), andere gegensinnig (Zeitdauer Erektion / Ejakulation, Zeitdauer des Orgasmus). Statistisch relevante Unterschiede der einzelnen Medikamentengruppen konnten ebenso wenig gezeigt werden.

3.2 Zweiter Studienabschnitt

In dieser zweiten Versuchsreihe kam es zu erheblichen Nebenwirkungen bei einigen Probanden. Die Aufenthaltszeiten in den Räumen zur Samenspende waren im Einzelfall um das zehnfache verlängert und die Ejakulatparameter waren dann im Vergleich zur Plazebokontrolle deutlich vermindert. Auch der Fragebogen über das subjektive Erleben zeigte eine klare Verschlechterung. Es wurde von 7 der 8 Probanden AN1 als Verum identifiziert, meist jedoch aufgrund der unangenehmen Veränderungen. Diese unerwarteten Ergebnisse führten dazu, daß die Studie an dieser Stelle nicht fortgesetzt wurde.

Alle Probanden waren in der Lage, entsprechend der Zeitvorgaben ein Ejakulat an jedem Prüfungstag abzugeben. Die Karenzzeit vor der Ejakulatabgabe wurden den Vorgaben entsprechend eingehalten (MW 3,3 Tage \pm SD 0,5 Tage); direkte Hinweise auf mangelnde Compliance lagen nicht vor. Die Aufenthaltszeiten in den Räumen zur Ejakulatabgabe waren nach Gabe von Amfetaminil (MW 17 min \pm SD 8 min) etwas länger als bei Plazebogabe (MW 15 min \pm SD 10 min).

Bei allen vier Hauptparametern zeigte sich nach Applikation von Amfetaminil eine nicht signifikante Verschlechterung der Werte (Tab. 8, Abb. 13 – 16). Ähnliche Ergebnisse wiesen die Nebenparameter auf (Tab. 9, Abb. 17): gleichbleibende oder leicht verschlechterte Zahlen im Vergleich zum Scheinwirkstoff. Der Eosintest fiel nach Verumgabe diskret besser aus als bei Plazebo (Tab. 9). Bei der Auswertung der Fragebögen zeigten sich uneinheitliche Werte mit großen

Streuungen der Einzelwerte, hervorgerufen durch die Nebenwirkungen, von denen einige Probanden berichteten (Tab. 10).

3.2.1 Hauptparameter

Hauptparameter des zweiten Studienabschnittes waren das Ejakulatvolumen, die absolute Anzahl der progressiv motilen Spermien, die Spermienkonzentration sowie die Gesamtspermienzahl des am Prüfungstag abgegebenen Ejakulates (Tabelle 9).

	Plazebo MW ± SD	Amfetaminil MW ± SD
Ejakulatvolumen (ml)	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,3
Absolute Anzahl progressiv-motiler Spermien (Mill / Ejak.)	98 ± 58	83 ± 59
Spermienkonzentration (Mill / ml.)	55,5 ± 31,7	49,3 ± 37,1
Gesamtspermienzahl (Mill / Ejak)	186,7 ± 106,7	156,4 ± 102,6

Tabelle 9: Hauptparameter des zweiten Studienabschnittes: Ejakulatparameter des am Prüfungstag abgegebenen Ejakulates (n = 8). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu Plazebo und Amfetaminil.

Weiterführende statistische Analysen wurden nicht absolviert, da die aus den Rohdaten errechneten Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerte unter Einfluss von Plazebo zeigten und bei dem kleinen Probandenkollektiv keine aussagekräftige Statistik zu erwarten war.

Abbildungen 13 bis 16:

Die folgenden Abbildungen zeigen die Veränderung der vier Hauptparameter nach Gabe von Verum im Vergleich zu Plazebo bei jedem einzelnen Probanden. Die unterschiedlichen Symbole und Linien sind in allen Abbildungen immer dem selben Probanden zugeordnet.

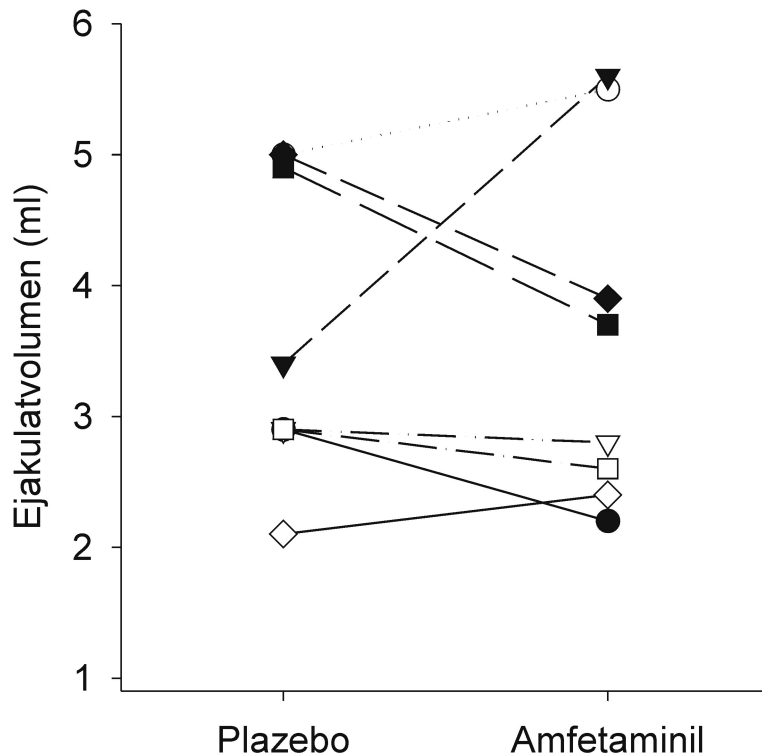


Abb. 13: Veränderung der Ejakulatvolumina nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Plazebo im zweiten Studienabschnitt (n = 8).

Abbildung 13 zeigt, dass das Ejakulatvolumen nach Gabe von Amfetaminil lediglich bei drei der acht Probanden vermehrt war. Bei den restlichen Probanden wurden niedrigere Werte gemessen

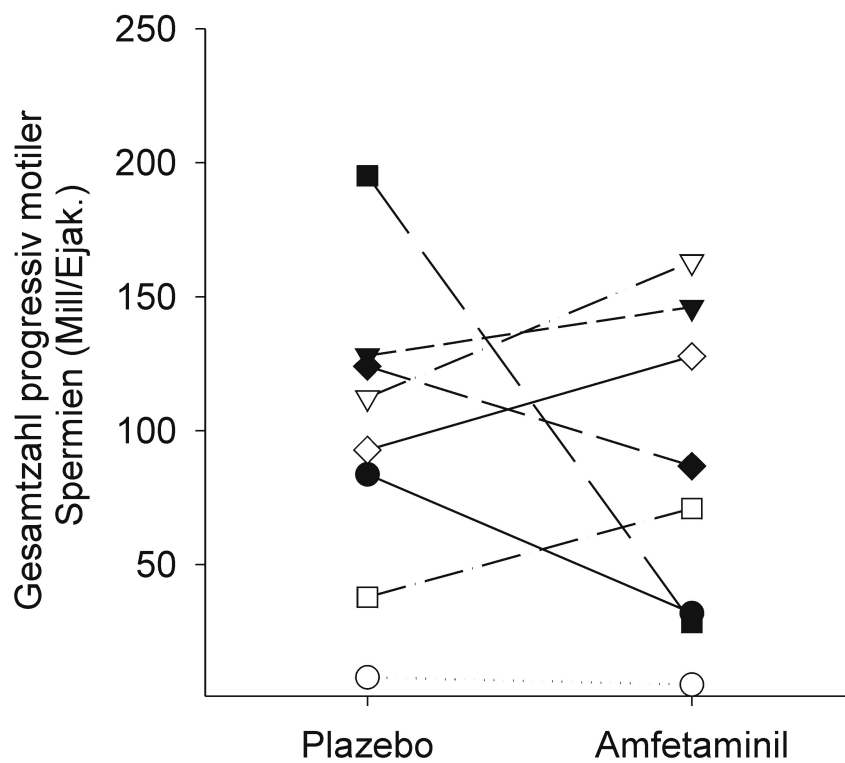


Abb. 14: Veränderung der Gesamtzahlen der progressiv motilen Spermien nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Plazebo im zweiten Studienabschnitt (n = 8).

Bei der Gesamtzahl der progressiv motilen Spermien war bei der Hälfte der Probanden eine Besserung der Werte unter Einfluss von Amfetaminil zu messen, bei drei Probanden zeigte sich eine deutliche Verschlechterung; bei einem Probanden waren beide Werte nahezu unverändert.

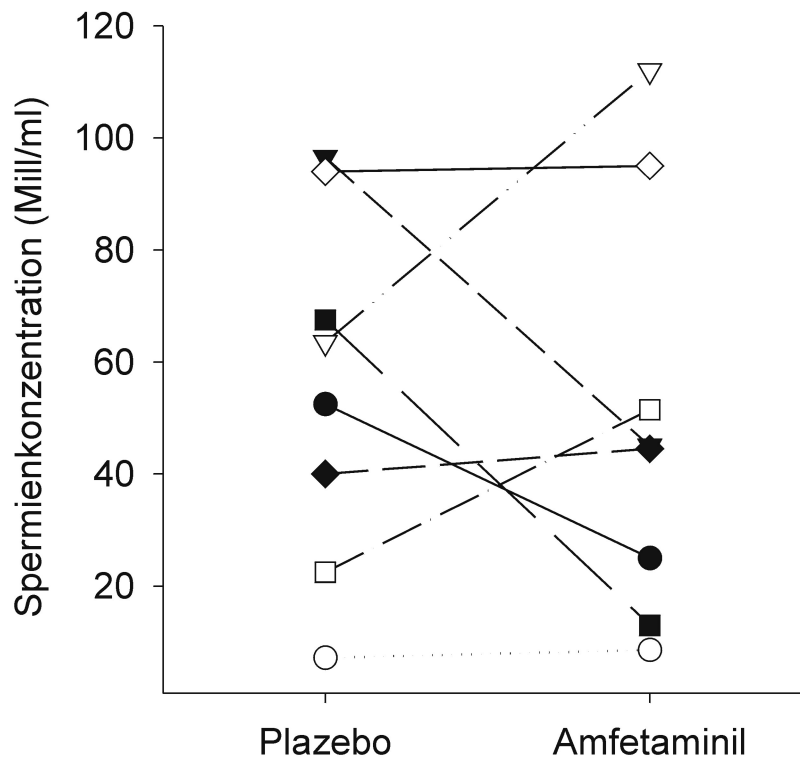


Abb. 15: Veränderung der Spermienkonzentrationen nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Placebo im zweiten Studienabschnitt (n = 8).

Die Spermienkonzentration war nach Verumgabe bei fünf Probanden gesteigert, jedoch nur bei zwei Probanden deutlich. Bei den restlichen drei Probanden zeigten sich dagegen deutliche Minderungen der Werte.

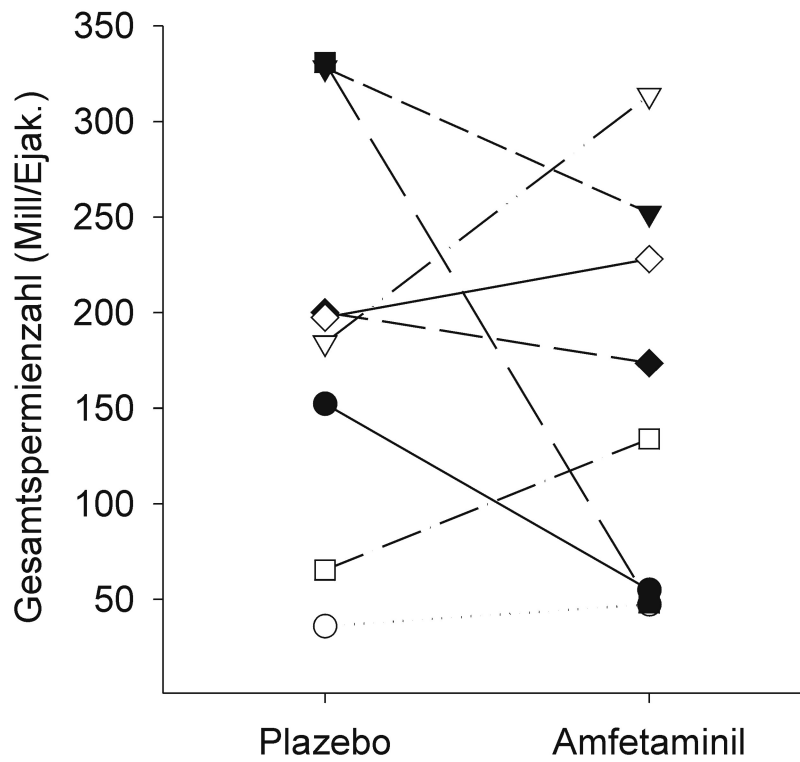


Abb. 16: Veränderung der Gesamtpermienzahlen nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Plazebo im zweiten Studienabschnitt (n = 8).

Bei der Hälfte der Probanden war eine Steigerung der Spermienzahl nach Gabe von Amfetaminil festzustellen, bei der anderen Hälfte kam es zu Verringerung der Gesamtpermienzahl.

3.2.2 Nebenparameter

Die Nebenparameter des zweiten Studienabschnittes beschränken sich auf den prozentualen Anteil der progressiv-motilen Spermien an der Gesamtzahl, den prozentuale Anteil der morphologisch normalgeformten Spermien an der Gesamtzahl sowie den Eosintest (Tabelle 10). Weitere Nebenparameter wurden nicht definiert, da im Gegensatz zum ersten Studienabschnitt nur eine Ejakulat-abgabe pro Prüfungstag verlangt worden war.

	Plazebo MW \pm SD	Amfetaminil MW \pm SD
Progressiv-motile Spermien (%)	50 \pm 14	50 \pm 16
Morphologisch normalgeformte Spermien (%)	24 \pm 6	23 \pm 9
Eosintest (%)	37 \pm 14	38 \pm 14

Tabelle 10: Nebenparameter des zweiten Studienabschnittes: Ejakulatwerte des am Prüfungstag abgegebenen Ejakulates (n = 8). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter in Beziehung zu Plazebo und Amfetaminil.

Auch bei den Nebenparametern wurde auf weiterführende statistische Analysen verzichtet, da bereits die aus den Rohdaten errechneten Mittelwerte zum Teil niedriger waren als die Ausgangswerte unter Einfluss von Plazebo. Außerdem war bei dem kleinen Probandenkollektiv keine Aussagekräftige Statistik zu erwarten.

Die folgende Abbildung zeigt die Veränderung des Nebenparameters „Anteil progressiv motiler Spermien“ nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Plazebo bei jedem einzelnen Probanden. Die unterschiedlichen Symbole und Linien sind immer dem selben Probanden zugeordnet und entsprechen auch den Symbolen und Linien der Hauptparameter.

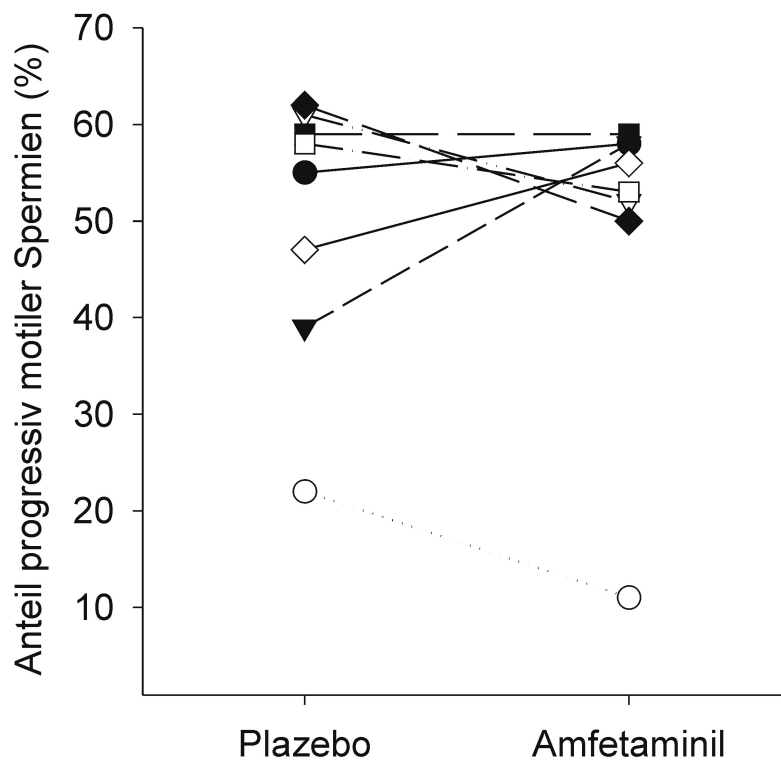


Abb. 17: Veränderung der Anteile der progressiv motilen Spermien an den Gesamtspermienzahlen nach Gabe von Amfetaminil im Vergleich zu Plazebo im zweiten Studienabschnitt (n = 8).

Wie die Abbildung zeigt, kam es auch beim prozentualen Anteil der progressiv motilen Spermien zu Veränderungen nach Applikation von Amfetaminil. Bei lediglich drei Probanden wurde eine Steigerung gesehen. Vier Probanden zeigten verminderte Werte, bei einem Probanden waren beide Parameter nahezu gleich.

3.2.3 Subjektive Empfindungen der Probanden

Die Fragebögen wurden von allen Probanden entsprechend der Vorgaben ausgefüllt; direkte Hinweise auf mangelnde Compliance lagen nicht vor. Bei der Auswertung des validierten Fragebogens konnten auf Grund der geringen Anzahl der Probanden ($n = 8$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienpräparaten ermittelt werden. Des Weiteren führten die unerwarteten Nebenwirkungen bei einigen Probanden zu extremen Einschätzungen.

	Plazebo MW \pm SD	Amfetaminil MW \pm SD
Erregbarkeit zur vollständigen Erektion	-0,04 \pm 0,11	-0,17 \pm 0,95
Sexuelle Erregung	-0,06 \pm 0,17	-0,26 \pm 1,14
Subjektive Zeitdauer Erektion / Ejakulation	-0,23 \pm 0,48	-0,18 \pm 1,14
Zeitdauer des Orgasmus	-0,16 \pm 0,35	0,13 \pm 0,68
Intensität des Orgasmus	-0,15 \pm 0,35	0,38 \pm 0,52
Gefühl nach dem Orgasmus	-0,15 \pm 0,35	0,13 \pm 0,36

Tabelle 11: Auswertung des Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der Medikamentenwirkung im zweiten Studienabschnitt, ausgefüllt von den Probanden nach Abgabe der Samenprobe. Die Skalierung reichte von -2 bis $+2$ ($n = 8$). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der von den Probanden vorgenommenen Markierungen auf den Fragebögen in Bezug auf die einzelnen Medikamentengruppen.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n = 8$) waren die Differenzen nicht signifikant. Es zeigten sich jedoch tendenziell eher schlechtere Parameter nach der Applikation von Amfetaminil

Aus diesem Grunde wurde auf eine statistisch weiterführende Auswertung der Fragebögen verzichtet.

3.3 Nebenwirkungen

Einige Probanden klagten während der Untersuchungen über unangenehme Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente. Dies geschah vor allem im zweiten Abschnitt der Studie. Die Nebenwirkungen wurden subjektiv beschrieben als Übelkeit, Unwohlsein, Unruhe, Zittern, Kältegefühl, Fingerkribbeln, gesteigerte Schweißsekretion, Nervosität sowie Erektionsstörungen und Konzentrationsschwäche. Vitalzeichenkontrollen erbrachten Tachykardien und Blutdruckschwankungen sowie passagere Hypotonien; bei einem Probanden wurde ein Tremor beobachtet. Ein Proband klagte über Mundtrockenheit, hatte jedoch am entsprechenden Prüfungstag ein Scheinpräparat erhalten.

Manche Nebenwirkungen wurden von einzelnen Probanden auch als positiv beschrieben: Angenehme, euphorisierte Stimmungsänderungen, vergleichbar mit einer leichten Alkoholisierung sowie ein leichtes Gefühl der Benommenheit.

4. DISKUSSION

Unerfüllter Kinderwunsch wird gemäß der Weltgesundheitsorganisation als Nichteintreten einer Schwangerschaft nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehrs definiert. In den westlichen Ländern besteht bei etwa 10 Prozent der Paare ein unerfüllter Kinderwunsch. Zu etwa 39 Prozent liegt die Ursache allein bei der Frau, bei ca. 20 Prozent ist die Ursache beim Mann zu suchen, bei 26 Prozent ist die Fertilität beider Partner eingeschränkt (WHO, 1987). Der größte Teil der Männer leidet unter idiopathischer Infertilität; die Ursache der Einschränkung der Ejakulatparameter (Spermienkonzentration, Spermienmotilität, Spermienmorphologie) ist nicht bekannt. Bis heute gibt es keine geeignete kurative Therapie für die idiopathische Infertilität des Mannes (Nieschlag und Behre, 2000b). Bei eingeschränkten Ejakulatparametern bestehen die einzigen Therapiemöglichkeiten in der Durchführung aufwendiger und auch sehr teurer assistierter Fertilisationsmaßnahmen. Die potentiellen genetischen Risiken dieser Therapien sind zurzeit noch nicht sicher eruiert.

Es konnte gezeigt werden, dass Spermienzahl und Ejakulatvolumen in Proben, welche durch Masturbation gewonnen wurden deutlich geringer sind als in Proben, die mittels Kondom bei normalem Geschlechtsverkehr gewonnen wurden (Sofikitis und Miyagawa, 1993; Zavos, 1985; Zavos und Goodpasture, 1989). Die Probanden dieser Untersuchungen gaben außerdem an, dass das sexuelle Wohlbefinden bei der Probengewinnung durch Masturbation als deutlich geringer empfunden wurde als bei einem normalen Geschlechtsverkehr. Daraus kann gefolgert werden, dass durch eine verbesserte Stimulation Ejakulate mit besseren Spermienzahlen gewonnen werden könnten. Im Rahmen der assistierten Befruchtungsverfahren ist eine Ejakulatgewinnung mittels Kondom bei Geschlechtsverkehr praktisch nicht durchführbar. Deshalb sollten andere, insbesondere pharmakologische Methoden zur Verbesserung der Ejakulatqualität gefunden werden.

In Untersuchungen im Institut für Reproduktionsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster konnte gezeigt werden, dass, selbst wenn zwei bis drei Ejakulate innerhalb kürzester Zeit abgegeben werden nur etwa 50% der im Nebenhoden gespeicherten Spermien im Ejakulat zu finden sind; in den nachfolgenden Ejakulaten sind noch nahezu gleich viele Spermien aufzufinden.

Multiple Ejakulationen nach bis zu 10 Tagen sexueller Abstinenz steigerten bei Probanden mit niedrignormalen Spermienzahlen die Gesamtspermienzahl auf 230% sowie die Spermienbeweglichkeit auf über das Fünffache der vorausgegangenen Werte (Cooper et al., 1993). Es besteht somit ein großes Potential, durch Verbesserung der Ejakulationskraft eine Erhöhung der Gesamtspermienzahl zu erreichen. Bei längerer Verweildauer der Spermien im Nebenhoden kommt es zu Schädigungen u. a. der DNS durch intrazelluläre oxidative Reaktionen, wodurch auch die Spermienbeweglichkeit bei längerer Verweildauer im Nebenhoden abnimmt (Twigg et al., 1998). Da die älteren Spermien jedoch zuerst ejakuliert werden, kann durch eine verstärkte Ejakulation nicht nur die Spermienzahl, sondern auch die Qualität verbessert werden.

Zum Zeitpunkt des Samenergusses sowie kurz danach werden im Blut des Mannes die höchsten Konzentrationen des Hypophysenhinterlappenhormons Oxytocin gemessen. Oxytocin erzeugt beim Mann eine Kontraktion der glatten Muskulatur von Hoden, Nebenhoden und Ductus deferens und transportiert so beim Orgasmus die Spermien in den Ductus ejaculatorius (Knight, 1974a; Ogawa et al., 1980). Auch im Tierversuch steigert Oxytocin die Spermienzahlen um bis zu 45% durch Steigerung der Kontraktionskraft der ableitenden Samenwege (Knight, 1974b; Berndtson and Igboeli, 1988). Ob Oxytocin beim Menschen biologisch relevante Einflüsse auf das sexuelle Erleben (Wirkung im ZNS) besitzt, wird diskutiert (Heaton, 2000).

Auch andere Wirkstoffe nehmen positiven Einfluss auf die Kontraktilität des Urogenitaltraktes, jedoch sind hier im Tierversuch weniger einheitliche Ergebnisse zu finden (Cohen and Drey, 1989; Ye und Jin, 1997)

Bei Männern mit schwergradiger idiopathischer Infertilität konnte durch intravenöse Applikation von Oxytocin zum Teil eine dosisabhängige Steigerung der Spermienzahl im Ejakulat erreicht werden; bei ca. 30% der Patienten war eine dosisabhängige Abnahme der Spermienzahlen festzustellen. Auffällig war, dass insbesondere bei Patienten mit reduziertem Ejakulatvolumen eine Verbesserung der Spermienzahl erreicht wurde (Rolf et al., 2000).

Die Untersuchungen mit Oxytocin führten zu der Annahme, dass eine pharmakologische Verbesserung der Ejakulatparameter möglich sei, lediglich das geeignete Medikament ist noch unbekannt. In einer plazebokontrollierten Studie bei einem ähnlichen Patientenkollektiv konnte jedoch kein signifikanter Unter-

schied festgestellt werden. Es bleibt somit die Möglichkeit offen, dass der positive Effekt in der ersten offenen unkontrollierten Studie suggestiv und damit als Placeboeffekt zu werten ist. Dies zeigt aber, dass durch eine subjektiv intensiver empfundene Ejakulation eine Verbesserung der Spermienqualität erzielt werden kann. Somit können möglicherweise durch eine pharmakologisch verbesserte Ejakulation gleichfalls die Ejakulatparameter verbessert werden.

Im Tierversuch mit männlichen Rhesus-Affen konnte gezeigt werden, dass man das Sexualverhalten mit Hilfe von dopaminergen und serotonergen Medikamenten beeinflussen kann, wobei die Stimulation der dopaminergen Rezeptoren zu einer Steigerung des sexuellen Antriebs führt, während stimulierte serotonerge Rezeptoren den Sexualtrieb dämpfen (Pomerantz, 1992; Pomerantz et al., 1993). Eine Untersuchung an männlichen Mäusen zeigte, dass d-Amphetamin den Sexualtrieb dieser Tiere steigern kann, die therapeutische Breite ist hier jedoch recht gering (de Catanzaro und Griffiths, 1996).

Auch beim Menschen sind Dopamin und Serotonin an der Steuerung des Sexualtriebes beteiligt (Heaton, 2000): Dopamin steigert den sexuelle Antrieb, während Serotonin deutlich inhibitorisch wirkt. Hieraus resultiert die Beeinträchtigung des sexuellen Wohlbefindens durch Serotoninwiederaufnahmehemmstoffe (Melis and Argiolas, 1995; Gitlin, 1994).

Bei der Therapie von depressiven Patienten mit Antidepressiva aus der Gruppe der selektiv wirkenden Serotoninwiederaufnahmehemmstoffe tritt als Nebenwirkung häufig eine starke Beeinträchtigung des sexuellen Wohlbefindens auf (Chebili et al., 1998; Gitlin, 1994; Kedia und Markland, 1975). Dies führt häufig zum Absetzen der Medikamente durch die Patienten. Diese Nebenwirkung kann jedoch durch die Gabe von bestimmten Medikamenten wie Pemolin, d-Amphetamin, Bupropion, Apomorphin, Amantadin oder Bethanechol aufgehoben werden (Bartlik et al., 1995; Cohen and Bartlik, 1998; Elizur et al., 1979; Modell et al., 1997; Rickels et al., 1970; Rowland et al., 1997; Walker et al., 1993). Bei nichtdepressiven Patienten mit Diabetes mellitus und erektiler Dysfunktion verbesserte Bupropion die Erektionsfähigkeit sowie die sexuelle Zufriedenheit (Rowland et al., 1997). Auch durch die Verabreichung von Amfetaminil konnte bei Patienten mit psychogen bedingter erektiler Dysfunktion die Erektionsfähigkeit verbessert werden (Hronek und Kolomaznik, 1982); bei gesunden Probanden bewirkte d-Amphetamin eine Besserung des Wohlbefindens sowie

einen Anstieg des Plasmaspiegels von Prolaktin (Grady et al., 1996; Hamilton et al., 1983). Auch durch die klinischen Erfahrungen mit Sildenafil (Viagra) konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Erkrankungen der Sexualfunktionen eine medikamentöse Therapie bei Bedarf als äußerst wirksam und für die Patienten als sehr angenehm angesehen werden kann (Rolf und Nieschlag, 1998).

Offen bleibt bei diesen unterschiedlichen Berichten stets die Frage, ob sich unter der medikamentösen Therapie eine Verbesserung (oder Normalisierung) der Ejakulatparameter zeigte, beziehungsweise ob ein bisher unerfüllter Kinderwunsch sich nun einstellte.

Eine Verbesserung des Fertilitätspotentials des Mannes ist möglich, wenn die Spermienzahl sowie die Spermienqualität des Ejakulates verbessert werden. Da ein relativ hoher Anteil an Spermien nach der Ejakulation im Nebenhoden verbleibt, kann eine Verbesserung der Ejakulatparameter durch eine bessere Leerung des Nebenhodens erreicht werden. Durch die Steigerung der Kontraktion der ableitenden Samenwege bei der Ejakulation kommt es zu einer besseren Entleerung des Nebenhodens. Die Kontraktion der ableitenden Samenwege und des Nebenhodens wird über Oxytocin reguliert (Knight, 1974a; Ogawa et al., 1980). Höhere Konzentrationen von Oxytocin im Blut steigern das Ejakulatvolumen durch stärkere Kontraktionen (Rolf et al., 2000). Demzufolge sollte es möglich sein, durch eine Steigerung der endogenen Sekretion von Oxytocin aus dem Hypophysenhinterlappen das Fertilitätspotential zu steigern. Untersuchungen mit Medikamenten, welche die Neurotransmitter Dopamin und Serotonin beeinflussen haben gezeigt, dass höhere Dopaminspiegel eine subjektive Verbesserung des sexuellen Erlebens und Wohlbefindens möglich machen (Melis and Argiolas, 1995). Ein angenehmeres Erleben der Sexualität führt zu einem intensiveren Orgasmus und zu höheren Spermienzahlen (Sofikitis und Miyagawa, 1993; Zavos, 1985; Zavos und Goodpasture, 1989). Ob Dopamin beim Menschen direkten Einfluss auf die Sekretion von Oxytocin hat, ist ungeklärt; lediglich im Laborversuch mit Nervengewebe von Ratten sowie im direkten Tierversuch mit Ratten konnte der positive Einfluss nachgewiesen werden (Galfi et al., 2001; Uvnas-Moberg et al., 1995). Dennoch sollte die Möglichkeit bestehen, durch die subjektiv angenehmer erlebte Sexualität das Fertilitätspotential zu steigern: Ein Paar mit Kinderwunsch, bei dem der Mann subnormale Sper-

mienzahlen aufweist, könnte so zu einer Schwangerschaft auf natürlichem Wege kommen. Auch für die assistierten Fertilisationsverfahren würde eine Möglichkeit zur Verbesserung des sexuellen Wohlbefindens von Nutzen sein. Die für die künstliche Befruchtung benötigte Samenspende wird in der Klinik in dafür vorgesehenen Räumen durch Masturbation gewonnen. Diese völlig ungewohnte Situation bewirkt beim Spender oft eine deutliche Einschränkung des sexuellen Erlebens. Sollte es nun möglich sein, die psychische Anspannung zu reduzieren, würde möglicherweise auch die Qualität der Samenspende und damit die des Fertilitätspotentials verbessert werden.

Das Ziel dieser Studie war es, Medikamente mit psychostimulierender Wirkung zu finden, welche eine Verbesserung der Samenqualität durch eine gesteigerte Entleerung von Nebenhoden und akzessorischen Geschlechtsdrüsen möglich machen würden. Vor allem das Ejakulatvolumen, die absolute Anzahl der progressiv motilen Spermien, die Spermienkonzentration sowie die Gesamtspermienzahl sollten durch eine verstärkte Ejakulation gesteigert werden. Getestet wurden die Medikamente Pemolin und Amfetaminil, welche beide einen starken, vor allem dopaminergen Einfluss haben und in Deutschland zwar rezeptpflichtig sind, jedoch nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen.

In der vorliegenden Studie wurden die beiden Medikamente unter randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Bedingungen getestet. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ging es nicht nur um die Auswertung der Spermioogramme sondern auch um die subjektiven Erfahrungen der Probanden.

Der Zeitabstand zwischen den einzelnen Untersuchungstagen betrug immer mindestens eine Woche. Dies wurde so gewählt, um den Probanden das Einhalten der sexuellen Karenz sowie der Alkohol- und Kaffeabstinenz vor den Prüfungstagen einfacher zu machen und auf diesem Wege die Compliance zu erhöhen. Direkte Hinweise für mangelnde Compliance seitens der Probanden lagen nicht vor.

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass Pemolin in der hier gewählten Dosis keinen Einfluss auf die Ejakulatparameter hat. Die meisten Probanden waren nicht in der Lage, Pemolin als Verum zu identifizieren, ebenso wenig wurde ein psychostimulierender Effekt beschrieben. Die in der Studie gewählte Dosis ist die vorgesehene maximale Tagesdosis für Pemolin (Lilly, 1993). Eine weitere Dosiserhöhung einer Einzelgabe erscheint nicht erfolgver-

sprechend; auch gibt es hierzu keine klinischen Erfahrungen. Daraus folgt, dass Pemolin in der getesteten Dosierung keinen psychostimulierenden Effekt aufweist.

Amfetaminil wurde von den meisten Probanden als Verum identifiziert. In den ausgefüllten Fragebögen über die subjektiven Eindrücke konnten keine signifikanten Veränderungen identifiziert werden. Zwei Probanden berichteten über einen deutlich gesteigerten sexuellen Antrieb, jedoch erst ca. 4-8 Stunden nach Medikamenteneinnahme, also bereits nach Beendigung des Prüfungszeitraumes. In den Spermigrammen ließ sich ein leichter nicht signifikanter Anstieg der Spermienkonzentration nach Applikation von Amfetaminil nachweisen. Diese Verbesserung lag in der zu erwartenden Größenordnung, vergleichbar mit bereits vorher veröffentlichten Daten anderer Autoren (Sofikitis and Miyagawa, 1993; Zavos, 1985; Zavos and Goodpasture, 1989). Um den erwarteten Anstieg der Spermienkonzentration um 30% jedoch als statistisch signifikant zu bewerten, wäre eine Probandenzahl von $n = 30$ nötig gewesen. Da der zweite, leicht modifizierte Studienabschnitt jedoch wegen unerwarteter Nebenwirkungen aus ethischen Gründen abgebrochen wurde, sind die benötigten Fallzahlen nicht erreicht worden.

Auf Grund der hier erhobenen Daten muss die therapeutische Dosierungsbreite für Amfetaminil als sehr eng bewertet werden. Noch wichtiger ist die Tatsache, dass die individuelle Sensitivität für dieses Medikament sehr variabel zu sein scheint: Bei fast allen Probanden kam es zu Änderungen der Ejakulatparameter und zu subjektiven Änderungen der Befindlichkeit, doch bei einigen waren die Auswirkungen negativ einzuordnen; eine Tatsache, welche den Gebrauch zur Therapie der männlichen Infertilität unmöglich macht, da die zu befürchtenden Nebenwirkungen den therapeutischen Nutzen übertreffen.

Unklar bleibt, inwiefern die im zweiten Studienabschnitt aufgetretenen Nebenwirkungen auf eine Wechselwirkung mit Koffein zurückgeführt werden können, da auf Kaffeeabstinenz am Prüfungstag hier verzichtet worden war. Hierzu fehlen Hinweise in der entsprechenden Literatur; gegenseitige Wirkungsverstärkung durch Alkohol wird beschrieben (Krugmann, 1994).

Nicht zuletzt gegen den Gebrauch von Amfetaminil und anderen Amphetamin-ähnlichen Substanzen spricht die Tatsache, dass hier ein relativ hohes Sucht-

potential sowie Toleranzentwicklung besteht (Beil und Trojan, 1974; Griffith et al., 1983).

Diese Argumente lassen als Schluss lediglich zu, dass Amfetaminil für die in dieser Studie untersuchten Zwecke ebenso wenig geeignet ist, wie Pemolin.

Allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass andere, selektiver wirkende Psychostimulantien mit einer größeren therapeutischen Breite in der Lage sind, die Spermienzahlen zu verbessern durch eine gesteigerte Intensität des Orgasmus und einer daraus resultierenden verbesserten Entleerung des Nebenhodens und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen.

Des Weiteren bleibt unklar, inwiefern das gewählte Studiendesign und seine Durchführung einen negativen (oder positiven) Einfluss auf die Resultate hatte: Das freiwillige Ausscheiden eines Probanden aufgrund von subjektiv starken negativen Empfindungen unter Placeboeinfluss macht deutlich, dass schon die Prüfungssituation die Probanden relativ stark beeinflusst hat. Die Auswertung der Fragebögen eines anderen Probanden zeigte, dass die subjektiven Empfindungen an allen drei Tagen als angenehmer eingeschätzt wurden als in vertrauter Umgebung, unabhängig von der Prüfmedikation. Dies lässt den Schluss zu, dass allein die ungewohnte Situation der Samenspende sowie die Rahmenbedingungen der Versuchsreihe einen stärkeren Einfluss auf einige Probanden hatten, als die zu prüfenden Testsubstanzen. In der Auswertung der Fragebögen nach Gabe von Amfetaminil fanden sich sowohl negative als auch positive Rückmeldungen. Daraus ergibt sich als mögliche Folgerung, dass Medikamentenwirkungen, welche von mehreren Probanden bemerkt wurden lediglich individuell negativ oder positiv interpretiert wurden und so vielleicht auf die Ejakulatwerte Einfluss nahmen. Eine Möglichkeit, diese Einflussgröße im Sinne eines systematischen Messfehlers zu beseitigen, war hier nicht möglich. Die optimale Lösung wäre, eine Untersuchung durchzuführen, bei der die Probanden die Testmedikation in ihrer gewohnten Lebenssituation anwenden. Zielgröße könnte hier jedoch lediglich das Eintreten einer Schwangerschaft auf natürlichem Wege bei vorher bestandenem unerfülltem Kinderwunsch sein.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Verbesserung der Ejakulatparameter durch Verabreichung psychostimulierender Medikamente prinzipiell nicht auszuschließen ist. Die durchgeführte Studie bleibt jedoch aufgrund der

oben angeführten Gründe hinter den Forderungen einer Evidence-based medicine zurück.

Weitere Untersuchungen, durchgeführt mit anderen Medikamenten (z. B. Bupropion) und unter anderen Untersuchungsbedingungen könnten hier bessere Ergebnisse liefern.

Mit Hilfe einer solchen Methode könnte es möglich sein, Paaren bei denen die reduzierte Spermienzahl (<20 mill / ml) des Mannes die Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches ist, eine Schwangerschaft auf natürlichem Wege zu erzielen.

Eine besondere Bedeutung könnte diese Methode auch für die assistierten Befruchtungsverfahren haben. Diese Verfahren verlangen eine vorbereitende Aufarbeitung des Ejakulates, wobei die Gesamtspermienzahl zugunsten einer besseren Spermienqualität (Motilität und Morphologie) reduziert wird. Durch eine quantitative und qualitative Verbesserung des primären Ejakulates und damit auch einer aufbereiteten Spermien suspension könnte es zu einer besseren in vitro Fertilisationsrate kommen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Psychostimulantien eine therapeutische Wirksamkeit zur Verbesserung der Ejakulatparameter besitzen, um auf diese Weise eine Steigerung des Fertilitätspotentials zu erreichen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten cross-over Studie wurden die Ejakulate von 14 Probanden ausgewertet in Hinsicht auf signifikante Veränderungen der Ejakulatparameter nach Applikation der Wirkstoffe Pemolin und Amfetaminil.

Die betrachteten Ejakulatparameter zeigten nach Gabe von Pemolin weder positive noch negative Veränderungen; auch die subjektiven Eindrücke blieben unverändert. Bei einem Teil der Probanden stiegen Ejakulatvolumen und Spermienzahl nach Gabe von Amfetaminil deutlich an. Eine statistisch signifikante Veränderung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Spermienmotilität zeigte unter Einfluss von Amfetaminil ähnlich positive Veränderungen; jedoch wurde auch hier kein Signifikanzniveau erreicht. Die in der Arbeit untersuchten Ejakulatparameter wurden nicht negativ beeinflusst. Eine positive Beeinflussung der Spermienmorphologie konnte nicht nachgewiesen werden. Von mehreren Probanden wurde eine subjektiv positive Veränderung des Wohlbefindens und des sexuellen Erlebens nach Applikation von Amfetaminil berichtet. Diese Eindrücke traten teilweise jedoch erst ca. eine Stunde nach Beendigung der Untersuchungsdurchführung auf. Während der modifizierten Folgestudie kam es bei zwei Patienten zu unerwarteten Nebenwirkungen, so dass auf eine Fortsetzung aus ethischen Gründen verzichtet wurde.

Die Ergebnisse zeigen aber, dass die theoretische Annahme, mit Hilfe von Psychostimulantien eine Verbesserung des Fertilitätspotentials zu erreichen, möglich sein sollte. Jedoch zeigt diese Arbeit auch, dass die Wahl der verwendeten Medikamente und die Versuchsdurchführung nicht dem Optimum entsprachen. Das die hier beschriebene Prinzip der Verbesserung der Ejakulatparameter durch Psychostimulantien könnte in der Zukunft Bedeutung gewinnen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich durch Veränderung von Dosierung, Applikationsform und den zeitlichen Rahmenbedingungen sowie die Wahl der Testsubstanzen bessere Ergebnisse erzielen lassen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Antes, G. (1998) Evidence based medicine. *Internist* 39:899-908,

Argiolas, A., Collu, M., D'Aquila, P., Gessa, G. L., Melis, M. R. and Serra, G. (1989) Apomorphine stimulation of male copulatory behaviour is prevented by the oxytocin antagonist d(CH₂)₅Tyr(Me)-Om₈-vasotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 33(1),81-3.

Bartlik, B.D.; Kaplan, P.; and Kaplan, H.S.(1995) Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin re-uptake inhibitors. *J Sex Marital Ther* 21(4):264-71.

Behre, H.M., Kliesch, S., Meschede, D., Nieschlag, E. (1994) Hypogonadismus und Infertilität des Mannes. In: *Klinik der Gegenwart*. Gerok, W., Hartmann, F., Pfreundschuh, M., Philipp, T., Schuster, H.P., Sybrecht, G,W. (Hrsg.) III, 2:1-73.

Beil, H., Trojan, A.(1974) Zur Problematik des Amfetaminil (AN1^R)-Missbrauchs. *MMW Munch Med Wochenschr* 116(48):2121-6.

Berger, H.M., Karp., L.E., Williamson, R.A., Moore, D.E., Holmes, K.K., (1982) The relationship of pyospermia and seminalfluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. *Fertil Steril* 37, 557-564.

Berndtson, W. E. and Igboeli, G. (1988) Spermatogenesis, sperm output and seminal quality of Holstein bulls electroejaculated after administration of Oxytocin. *J Reprod Fertil* 62, 467-475.

Bishop, M.W.H., Walton, A. (1960) Spermatogenesis and the structure of mammalian spermatozoa. In: Parkes, A.S., Ed., *Marshall's Physiology of Reproduction*, 3.ed., vol. 1, part 2, Longmans, London, 1-129.

Blackwell, J.M., Zaneveld, L.J.D. (1992) Effects of abstinence on sperm acrosin, hypoosmotic swelling and other semen variables. *Fertil Steril* 58, 798-802.

Brasch, J.G., Rawlins, R., Tarchala, S., Radwanska, E., (1994) The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 62, 150-154.

Catt, K.J., Dufau, M.L. (1991) Gonadotropic hormone biosynthesis, secretion, receptors and actions. In: *Reproductive Endocrinology*. Yen, S.S.C., Jaffe, R.B. (Hrsg.) 105-155.

Chebili, S.; Abaoub, A.; Mezouane, B.; and Le Goff, J.F.(1998) Antidepressants et stimulation sexuelle : la part des choses. *Encephale* 24(3):180-4.

Check, J.H., Epstein, R., Long, R. (1991) Effect of time interval between ejaculations on semen parameters. *Arch Androl* 27, 93-95.

Check, J.H., Chase, J.S. (1985) Improved semen quality after a short interval second ejaculation. *Fertil Steril* 44, 416-418.

Cohen, A.J., and Bartlik, B.(1998) Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 24(2):139-43.

Cohen, M. L. and Drey, K. (1989) Contractile responses in bladder body, bladder neck and prostate from rat, guinea pig and cat. *J clin Pharmacol Ther* 248(3):1063-1068.

Cooper, T.G., Atkinson, A. D., Nieschlag, E. (1999) Experience with external quality control in spermatology. *Hum Reprod* 14, 765-769.

Cooper, T.G., Keck, C., Oberdieck, U., Nieschlag, E. (1993) Effects of multiple ejaculations after extended periods of abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Hum Reprod* 8,1251-1258.

Cooper, T.G., Neuwinger, J., Bahrs, S., Nieschlag, E. (1992) Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril* 58, 172-178.

Cooper, T.G., Weidner, W., Nieschlag, E. (1990a) The influence of inflammation of the human male genitaltract on secretion of the seminal markers α -glucosidase, glycerophosphocholine, carnitin, fructose and citric acid. *Int J Androl* 13, 329-336.

Cooper, T.G., Yeung, C.H., Nashan, D., Nieschlag, E., (1988) Epididymal markers in human infertility. *J Androl* 2, 91-101.

Cooper, T.G., Yeung, C.H., Nashan, D., Jockenhövel, F., Nieschlag, E., (1990b) Improvement of the assessment of human epididymal function by the use of inhibitors of the assay of α -glucosidase in seminalplasma. *Int J Androl* 13, 297-305.

De Catanzaro, D., Griffiths, J. (1996) Differential sexual activity of isolated and group-housed male mice: influence of acute d-amphetamine sulfate administration. *Pharmacol Biochem Behav* 54(3):601-604.

Eckardstein S.v., Cooper, T.G., Rutsch, K., Meschede, D., Horst, J., Nieschlag, E., (2000) Seminal plasma characteristics as indicator of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with azoospermia (*Fertil Steril* 73, (6) 1226-1231

Eliasson, R., Lindholmer, C. (1972) Distribution and properties of spermatozoa in different fractions of split ejaculates. *Fertil Steril* 4, 252-256

Elizur, A.; Wintner, I.; and Davidson, S.(1979) The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients- a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 14(3):127-34.

Evidence-Based Medicine Working Group (1992) Evidence-based medicine: A new approach to teach the practice of medicine. *JAMA* 17, 2420-2425

Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D. (1987) *Spezielle Anatomie II*, Thieme 197-208.

Galfi, M., Janaki, T., Toth, R., Prohazka, G., Juhasz, A., Varga, C., Lazlo, F. A. (2001) Effects of dopamine or dopamine-active compounds on oxytocin and vasopressin production in rat neurohypophyseal tissue cultures. *Regul Pept* 2001 Apr2;98(1-2):49-54.

Gitlin, M.J. (1994) Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 55(9):406-13.

Gotzsche, P.C. (1994) Is there logic in the placebo? *Lancet* 344, 925-926

Grady, T. A., Brooks, A., Canter, S. K., Pigott, T. A., Dubbert, B., Hill, J. L., Murphy, D. L. (1996) Biological and behavioral responses to D-amphetamine, alone and in combination with the serotonin₃ receptor antagonist ondansetron, in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 64(1):1-10.

Griffith, J.D., Carranza, J.; Griffith, C.; and Miller, L.L.(1983) Bupropion: clinical assay for amphetamine-like abuse potential. *J Clin Psychiatry* 44(5 Pt 2):206-8.

Guzik, D.S., Caron, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P., Hill, J.A., Mastroianni, L., Buster, J.E., Nakajima, S.T., Vogel, D.L., Canfield, R.E., (1999) Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Medicine Network. *N Engl J Med* 340:177-183

Hamilton, M. J., Smith, P. R., Peck, A. W. (1983) Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 15(3):367-374.

Harris, G.C., Nicholson, H.D. (1998) Characterisation of the biological effects of neurohypophysial peptides on seminiferous tubules. *J Endocrinol* 156, 35-42.

Heaton, J. P., (2000) Central neuropharmacological agents and mechanisms in erectile dysfunction: the role of dopamine. *Neurosci Biobehav Rev* 2000 Jul;24(5):561-569

Hedinger, C.E., Dhom, G. (1991a) Prostata. In: Doerr, W., Seifert, G., (Hrsg) *Pathologie der männlichen Genitale*, Springer 470-475.

Hedinger, C.E., Dhom, G. (1991b) Bläschendrüse. In: Doerr, W., Seifert, G., (Hrsg) *Pathologie der männlichen Genitale*, Springer 645-647.

Honecker, H.(1975) Studies on the CNS-availability of amphetamine from amphetaminil. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 12(1-2):121-8.

Hotchkiss, R.S., Brunner, E.K., Grenley, P. (1938) Semen analysis of two hundred men. *American Journal of Medicine and Science* 196, 362-384. Quelle: Spark, R.F. (1988) Evolving concepts of male fertility. In: *The infertile male*, 3-14. Plenum Medical Book Company New York und London

Hronek, J., and Kolomaznik, M. (1982) Aponeuron v lecbе poruch erekktivni potence. *Cesk Psychiatr* 78(4):263-6.

Ivell, R.; Balvers, M.; Rust, W.; Bathgate, R.; and Einspanier, A. (1997) Oxytocin and male reproductive function. *Adv Exp Med Biol* 424:253-64.

Jeyendran, R.S., Van der Veen, H.H., Zaneveld, L.J.D. (1992) The hypoosmotic swelling test: An update. *Arch Androl* 29, 105-116.

Johnson I, Varner DD (1988) Effect of daily sperm production but not age on transmit time of spermatozoa through the human epididymis. *Biol Reprod* 39:812-817

Kamischke, A., Nieschlag, E. (1999) Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 14, suppl. 1, 1-23

Kedia, K., and Markland, C. (1975) The effect of pharmacological agents on ejaculation. *J Urol* 114(4):569-73.

Knight, T. W. (1974b) The effect of oxytocin and adrenaline on the semen output of rams. *J Reprod Fert* 39, 329-336.

Knight, T.W. (1974a) A qualitative study of factors affecting the contractions of the epididymis and ductus deferens of the ram. *J Reprod Fertil* 40(1):19-29.

Kruger, T.F., Menkveld, R., Stander, F.S.H., Lombard, C.J. van der Merwe, J.P., van Zyl, J.Ä., Smith, K. (1986) Sperm morphology as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 46, 1118-1123.

Krugmann GmbH (1994) Fachinformation zu AN 1. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Lampe, E.H., Masters, W.H. (1956) Problems of male fertility. II. Effect of frequent ejaculation. *Fertil Steril* 7, 123-127.

Langer, D.H.; Sweeney, K.P.; Bartenbach, D.E.; Davis, P.M.; and Menander, K.B. (1986) Evidence of lack of abuse or dependence following pemoline treatment: results of a retrospective survey. *Drug Alcohol Depend* 17(2-3):213-27.

Leifke, E., Nieschlag, E. (1996) Male infertility treatment in the light of evidence-based medicine. *Andrologia* 1996;28 Suppl 1:23-30.

Levin, R.M., Latimer, J., Wein, A.J., van Arsdalen, K.N. (1986) Correlation of sperm count with frequency of ejaculation. *Fertil Steril* 45, 732-734

Lilly Deutschland GmbH (1993) Fachinformation zu Tradon. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

MacLeod, J., Hotchkiss, R.S. (1942) The distribution of spermatozoa and of certain chemical constituents in the human ejaculate. *J Urol* 48, 225.

MacLeod J., Gold, R.Z. (1952) The male factor in fertility and infertility. V. Effect of continence on semen quality. *Fertil Steril* 3, 297-315.

Mahadevan, M.M., Trounson, A.O. (1984) The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 42,400-405.

Melis, M.R., and Argiolas, A.(1995) Dopamine and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 19(1):19-38.

Modell, J.G.; Katholi, C.R.; Modell, J.D.; and DePalma, R.L.(1997) Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 61(4):476-87.

Nicholson, A.N., and Turner, C. (1998) Intensive and sustained air operations: potential use of the stimulant, pemoline. *Aviat Space Environ Med* 69(7):647-55.

Nieschlag, E. (2000a) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. *Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, Springer, 2. Auflage, Kapitel 5.1, s. 94,95.

Nieschlag, E. (2000b) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. *Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, Springer, 2. Auflage, Kapitel 16, s. 367-375.

Nieschlag, E. (2000c) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. *Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, Springer, 2. Auflage, Kapitel 1.6, s. 6-8.

Nieschlag, E., Behre, H. M., Kliesch, S. (1993) Treatment of male infertility. In: Hillier, S.G., (Hrsg.) *Proceedings of Serono Symposium IXth Workshop on Development and Function of the Reproductive Organs*, Raven Press, New York, 257-272.

Nieschlag, E., Hertle, L., Fishedick, A., Abshagen, K., Behre, H.M. (1998) Update on treatment of varicocele: counselling as effective as cocclusion of the vena spermatica. *HumReprod* 13:2147-2150

Ogawa, S.; Kudo, S.; Kitsunai, Y.; and Fukuchi, S. (1980) Increase in oxytocin secretion at ejaculation in male. *Clin Endocrinol (Oxf)* 13(1):95-7.

Petersen, P.M., Pakkenberg, B., Giwercman, A. (1996) The human testes studied using stereological methods. *Acta Stereologica* 15, 181-185

Poland, M.L., Moghissi, K.S., Giblin, P.T., Ager, J.W., Olson, J.M. (1985) Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril* 44, 396-400.

Pomerantz, S.M.(1992) Dopaminergic influences on male sexual behavior of rhesus monkeys: effects of dopamine agonists. *Pharmacol Biochem Behav* 41(3):511-7.

Pomerantz, S.M.; Hepner, B.C.; Wertz, J.M. (1993) Serotonergic influences on male sexual behavior of rhesus monkeys: effects of serotonin agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 111(1):47-54.

Reyes-Fuentes, A., Chavarria, M.E., Carrera, A., Aguilera, G. Rosado, A., Samojilik E., Iranmanesh, A., Veldhuis, J.D. (1996) Alternations in pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in ideopathic oligoasthenospermic men: assessment by deconvolution analysis – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 524-529

Rickels, K., Gordon, P. E., Gansmann, D. H., Weise, C. C., Pereira-Ogan, J. A., and Hesbacher, P. T. (1970) Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 11(5):698-710.

Rolf, C., Schepers, A., Gassner, P, Behre, H.M., Nieschlag, E. (2000) Oxytocin treatment prior to ICSI may prevent the necessity for testicular biopsy and tes-

ticular spermatozoa extraction (TESE) in azoospermic or severe oligozoospermic patients. Hum Reprod 15, Abstract Book 1, 113-114

Rolf, C.; Nieschlag, E. (1998) Sildenafil (Viagra) bei erektiler Dysfunktion: Effektive Behandlung mit beachtenswerten Wechselwirkungen. Dtsch Med Wochenschr 123(45):1356-1361.

Rowland, D.L.; Myers, L.; Culver, A.; and Davidson, J.M.(1997) Bupropion and sexual function: a placebo-controlled prospective study on diabetic men with erectile dysfunction. J Clin Psychopharmacol 17(5):350-7.

Schenk, B., Habenicht, U.F. (1988) Physiologie der männlichen reproduktiven Funktionen. In: Grundlagen und Klinik der menschlichen Fortpflanzung. Schneider, H.P.G., Lauritzen, C., Nieschlag, E. (Hrsg.) 337-384.

Schiebler, T.H., Schmidt, W. (1991) Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen, Springer, 5. Auflage, 659-660, 680-683.

Schill, W.-B., (1986) Medical treatment of male infertility. In: Insle, V., Lunenfeld B. (Hrsg) Infertility: Male and Female. Churchill Livingstone, Edinburgh 533-573

Schwarz, D., Laplanche, A., Jouannet, P., Davia, O. (1979) Within subject variability of human semen in regard to sperm count, volume, total number of spermatozoa and length of abstinence. J Reprod Fertil 57, 391-395.

Smith, P.E. (1930) Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. American J Anat 45, 205.

Sofikitis, N.V., and Miyagawa, I.(1993) Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse. J Androl 14(5):366-73.

Spark, R.F. (1988) Evolving concepts of male fertility. In: The infertile male, 3-14. Plenum Medical Book Company New York und London.

Toner, J.P., Mossad, H., Grow, D.R., Morshedi, M., Swanson, R.J., Oehninger, S. (1995) Value of sperm morphology, assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 27, 143-148.

Tremblay, R.R. (1986) Epididymal markers and sperm analysis. In: *Andrology, Male Fertility and Sterility*, Paulson, J.D., Negro-Vilar, A., Lucea, E., Martini, L.(eds.), Academic Press, Inc., 273-291.

Tremblay, R.R., Chapdelaine, P., Mailhot, J., (1979) α ,1-4-Glucosidase activity in human semen: Variations with number and motility of spermatozoa. *Fertil Steril* 5, 592-593.

Tur-Kaspa, I., Dudkiewicz, A., Confino, E., Gleicher, N. (1990) Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of spermatozoa from oligozoospermic men. *Fertil Steril* 54, 906-909.

Twig, J., Fulton, N., Gomez, E., Irvine, D. S., Aitken, R.J. (1998) Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 13(6):1429-1436.

Uvnas-Moberg, K., Alster, P., Hillegaart, V., Ahlsten, S. (1995) Suggestive evidence for a DA D3 receptor-mediated increase in the release of oxytocin in the male rat. *Neuroreport* 1995 Jun 19;6(9):1338-1340.

Van der Westerlaken, L. A., Naaktgeboren, N., Helmerhorst, F. M. (1998) Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 15(6):359-364.

Walker, P.W.; Cole, J.O.; Gardner, E.A.; Hughes, A.R.; Johnston, J.A.; Batey, S.R.; and Lineberry, C.G. (1993) Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 54(12):459-65.

Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. (2000a) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes, Springer, 2. Auflage, Kapitel 3, s. 28,ff.

Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. (2000b) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes, Springer, 2. Auflage, Kapitel 3.2.1, s. 37,38.

Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. (2000c) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes, Springer, 2. Auflage, Kapitel 3.2.5.1, s. 49,50.

Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E. (2000d) In: Nieschlag, E., Behre, H.M. Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes, Springer, 2. Auflage, Kapitel 3.1.2.3, s. 32-34

WHO Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion (1999) Übersetzung von: Nieschlag E, Nieschlag S, Bals-Pratsch M, Behre HM, Knuth UA, Meschede D, Niemeier M, Schick A, 4th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York.

WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple (1993) Rowe PJ, Comhaire FJ, Hargreave TB, Mellows HJ (eds.). Cambridge University Press, Cambridge.

WHO Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility (1987) Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. Int J Androl [Suppl] 7.

Wichmann, L., Isola, J., Touhima, P. (1994) Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. Hum Reprod 9(6):1102-1108.

Ye, G., Jin, X. (1997) Action of autonomic drugs on the in vivo bladder base and proximal urethra in dog. *Chin Med J (Engl)* 110(3):173-176.

Zavos, P.M. (1985) Seminal parameters of ejaculates collected from oligospermic and normospermic patients via masturbation and at intercourse with the use of a Silastic seminal fluid collection device. *Fertil Steril* 44(4):517-20.

Zavos, P.M., and Goodpasture, J.C. (1989) Clinical improvements of specific seminal deficiencies via intercourse with a seminal collection device versus masturbation. *Fertil Steril* 51(1):190-3.

7. DANKSAGUNG

Prof. Dr. Nieschlag gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und seine Geduld bei der schriftlichen Ausarbeitung der Dissertation.

Dr. Claus Rolf danke ich für die freundliche und geduldige Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Niederschrift.

Dem Apotheker Dr. K. Strothmann danke ich für die Hilfe bei der Herstellung der Kaudragees, für Ratschläge und Hilfestellung bei der Suche nach geeigneten Wirkstoffen sowie der Aufstellung und Überwachung des Verteilungsplanes der Medikamente.

Frau A. Kersebom, Frau R. Kürten, Frau S. Rehr und Frau K. Wardecki danke ich für die Durchführung der makroskopischen und mikroskopischen Ejakulatuntersuchungen.

Den Mitarbeitern des Institutes für Reproduktionsmedizin danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Thomas Lange und Daniela Kownatzki danke ich für Bearbeitung und Formatierung der Abbildungen.

8. LEBENS LAUF

Name	Lange
Vorname	Stephan
Geburtsdatum	03.01.1972
Geburtsort	Bergisch-Gladbach
Eltern	Dr. Peter Lange, Gynäkologe Marlies Lange, geb. Jelonek, Krankenschwester
Geschwister	Thomas Lange
Schulbildung	Grundschule Wuppertal / Recklinghausen (1978 - 1982) Hiberniaschule Wanne-Eickel (1983 - 1992)
Berufsausbildung	Elektroinstallateur, Hiberniaschule Wanne-Eickel (1988 - 1990)
Zivildienst	Zentrum für Psychiatrie Herten (1992 - 1993)
Studium	Immatrikulation im Fachbereich Medizin Universität Münster April 1994 Ärztliche Vorprüfung März 1996

Famulaturen

Chirurgische Abteilung
Elisabeth-Krankenhaus Herten
Dr. Adler
(08 / 1996)

Zentrum für Psychiatrie Herten
Dr. Dziewas
(08 - 09 / 1997)

Dermatologische Praxis Dr. Strunk, Recklinghausen
(03 / 1998)

Klinik für Neurologie
Dr. Laubenthal
Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen
(08 - 09 / 1998)

Gynäkologische Praxis Dr. Lange, Recklinghausen
(09 - 10 / 1998)

1. Staatsexamen März 1997
2. Staatsexamen April 1999

Praktisches Jahr

Chirurgische Klinik
Städtische Kliniken Dortmund-Mitte
Prof. Dr. Löhlein
(10 / 1999 - 02 / 2000)

Neurologische Klinik
Städtische Kliniken Dortmund-Mitte
Prof. Dr. Schwarz
(02 - 02 / 2000)

Medizinische Klinik
Städtische Kliniken Dortmund-Nord
Prof. Dr. Angelkort
(05 - 09 / 2000)

3. Staatsexamen November 2000

Vorl. Approbation Januar 2002

Arzt im Praktikum/

Assistenzarzt Klinik für Neurologie, Neuropsychologie und
Psychotherapie
Knappschafts Krankenhaus Recklinghausen
Prof. Dr. Buchner
(seit 05 / 2002)

Approbation November 2003

Recklinghausen, 14.12.2005