

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Urologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle -

**Therapie der erektilen Dysfunktion
mit dem Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon -
eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie**

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

vorgelegt von:
Cordula Becke
aus Braunschweig

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr.med. Wilhelm Schmitz

Erster Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wülfing

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Herman van Ahlen

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Urologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle -

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Christian Wülfing

Koreferent: Prof. Dr. Herman van Ahlen

Zusammenfassung

Therapie der erektilen Dysfunktion mit dem Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon
– eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie

Becke, Cordula

In Voruntersuchungen an Männern mit idiopathischer erektiler Dysfunktion konnten deutliche Verbesserungen der erektilen Funktion durch Naltrexon beobachtet werden. Diese Ergebnisse sollten unter doppelblind-Bedingungen an einem größeren Patientenkollektiv (n = 48) überprüft werden.

Die Probanden waren durchschnittlich 46 (+/-11,15) Jahre alt mit einer seit 4,35 (+/-3,74) Jahren bestehenden nicht-organogenen idiopathischen erektilen Dysfunktion.

Die Studie gliederte sich in vier Studienphasen: - vier Wochen Vorlauf ohne Medikation, - vier Wochen Plazebo oder Naltrexon 25 mg/die, - vier Wochen Naltrexon 25 mg/die, - zwölf Wochen keine Medikation oder Naltrexon 25 mg /die kombiniert mit Afrodor 2000®. Nach jeder Studienphase wurden Laborparameter erhoben (Gonadotropine, Testosteron und Leberwerte) und Fragebögen zur Sexualfunktion (Brief male sexual function inventory, O'Leary et al., 1995) und Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) beantwortet.

Die Auswertung ergab eine Tendenz zu verbesserten Erektionen nach vierwöchiger Naltrexontherapie mit einer weiteren Besserung nach achtwöchiger Therapie. Unter Naltrexon wurde das Erektionsproblem statistisch signifikant geringer ($p = 0,037$) als unter Plazebo eingeschätzt. Die Kombination aus Afrodor 2000® und Naltrexon (25 mg/die) war geringfügig stärker wirksam als die Naltrexonmonotherapie. Der sexuelle Antrieb, die Ejakulationen, die Lebensqualität und die Laborparameter blieben von der Medikation unbeeinflusst.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2009

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	GRUNDLAGEN	2
2.1	Die erektile Dysfunktion	2
2.1.1	Definition	2
2.1.2	Epidemiologie	2
2.1.3	Physiologie der Erektion	3
2.1.4	Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion	5
2.1.4.1	Psychogene erektile Dysfunktion	5
2.1.4.2	Neurogene erektile Dysfunktion	6
2.1.4.3	Endokrine erektile Dysfunktion	7
2.1.4.4	Vaskuläre erektile Dysfunktion	8
2.1.4.5	Medikamentös verursachte erektile Dysfunktion	9
2.1.5	Diagnostik	10
2.1.6	Derzeitige Therapieoptionen	13
2.1.6.1	Psychotherapie und Sexualtherapie	13
2.1.6.2	Orale medikamentöse Therapie	14
2.1.6.3	Medikamente für die Schwellkörperinjektionstherapie	21
2.1.6.4	Transdermal und transurethral applizierbare Medikamente	24
2.1.6.5	Vakuumkonstriktion	25
2.1.6.6	Gefäßchirurgie und Penisprothesen	26

3.	DAS MEDIKAMENT NALTREXON	27
3.1	Chemische Klassifikation	27
3.2	Pharmakodynamische Eigenschaften	27
3.2.1	Agonistische und antagonistische Wirkungen	27
3.3	Neuroendokrine Wirkungen	29
3.3.1	Gonadotropine	29
3.3.2	Prolaktin (PRL) und Growth Hormone (GH)	31
3.3.3	Testosteron	32
3.3.4	ACTH und Kortison	33
3.3.5	Noradrenalin	35
3.4	Wirkort und Wirkungsweise	36
3.5	Pharmakokinetische Eigenschaften	38
3.5.1	Absorption und Plasmakonzentration	38
3.5.2	Verteilung	39
3.5.3	Metabolismus und Elimination	40
3.6	Anwendungsgebiete	41
3.6.1	Opiatabhängigkeit	41
3.6.2	Alkoholkrankheit	42
3.6.3	Erektile Dysfunktion	44
3.6.4	Andere Anwendungsgebiete	46
3.7	Unerwünschte Wirkungen	47
3.8	Kontraindikation und Wechselwirkung	49

4.	STUDIENPLANUNG UND HYPOTHESE	50
5.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	52
5.1	Patientenauswahl	52
5.2	Medikament	52
5.2.1	Stoff- oder Indikationsgruppe	53
5.2.2	Bestandteile	53
5.2.3	Anwendungsform	53
5.3	Studiendesign	53
5.4	Fragebögen	54
5.5	Laboruntersuchungen	55
5.6	Statistische Auswertung	56
6.	ERGEBNISSE	57
6.1	Laborparameter	59
6.2	Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Sexualfunktion	59
6.3	Ergebnisse aus dem Fragebogen zur gesundheitlichen Verfassung und Lebensqualität – EORTC – QLQ – C30	65
7.	DISKUSSION	67
8.	LITERATURVERZEICHNIS	79
9.	DANKSAGUNG	98
10.	LEBENS LAUF	99

ANHANG

A	Diagramm Studiendesign	I
	Fragebogen zur Sexualfunktion	II-III
	Fragebogen zur Lebensqualität	III-IV
B	Tabellen und Graphiken zur Sexualfunktion	I - XXIV
C	Tabellen und Graphiken zum körperlichen Befinden und zur Lebensqualität	I - XVIII
D	Tabellen und Graphiken zu den Laborparametern	I - XVI

**Therapie der erektilen Dysfunktion mit dem
Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon –
eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie**

1. EINLEITUNG

Die sogenannte idiopathische erektile Dysfunktion, diagnostiziert bei Patienten ohne offensichtliches organogenes Korrelat zu der bestehenden Störung, wird bisher mittels Psychotherapie oder einer mehr oder weniger invasiven Therapieform behandelt. Eine orale Therapie mit wenigen Nebenwirkungen wäre wünschenswert. Der Opiatrezeptorblocker Naltrexon könnte daher für einige Patienten eine sinnvolle Alternative zu den bestehenden Therapieverfahren darstellen.

Seit Jahrhunderten ist die hemmende Wirkung von Opiaten auf die Sexualfunktion bekannt. Von der positiven Wirkung der Opiatrezeptorblocker auf die erektile Funktion des Mannes wurde erstmals 1979 von Mendelson et al. berichtet. Kleine Studien mit Naltrexon zeigten bei einem großen Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Wiederherstellung der Erektion vielversprechende Ergebnisse (Goldstein, 1986; Fabbri et al., 1989; van Ahlen et al., 1995).

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen sollten in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie an einem größeren Patientengut ohne faßbare organische Krankheitsursachen überprüft werden.

2. GRUNDLAGEN

2.1 Die erektile Dysfunktion

2.1.1 Definition

Erektile Dysfunktion ist die persistierende Unfähigkeit, eine Erektion des Penis zu erreichen und zu halten, die für das Erleben eines befriedigenden Geschlechtsverkehrs ausreichend ist (NIH Consensus Conference 1993).

2.1.2 Epidemiologie

Nach einer Studie von Kinsey aus dem Jahre 1948 leiden 2% der 40-jährigen, 6,7 % der bis 55-jährigen und 25% der bis 70-jährigen Männer an Erektionsstörungen. Allerdings nahmen an dieser Untersuchung nur 306 Patienten mit einem Alter über 55 Jahren teil. Bei der Befragung von 1290 Männern im Alter von 40 bis 70 Jahren in den USA gaben insgesamt 52% eine Erektionsstörung an. Dabei lag bei 10% der Befragten eine vollständige, bei 25% eine moderate und bei 17% eine minimale Erektionsstörung vor. Zunehmendes Alter der Probanden korrelierte dabei mit einer höheren Inzidenz an erektilen Funktionsstörungen. Außerdem kam es zu einem häufigeren Auftreten erektiler Dysfunktion im Zusammenhang mit Herzerkrankungen, Hypertonus, Diabetes mellitus, Einnahme bestimmter Medikamente, Hypercholesterinämie und Depressionen. Das Rauchen war bei Männern mit Herzerkrankungen und Hypertonus mit einer erhöhten Inzidenz erektiler Dysfunktion verbunden (Feldmann et al., 1994; Benet und Melman, 1995). Eine Studie an 40 bis 70-jährigen Amerikanern (n = 1156) über durchschnittlich 8,8 Jahre zeigte, daß Adipositas und wenig körperliche Bewegung mit einem hohen Risiko für erektile Dysfunktion einhergingen. Probanden, die während dieser Zeit ihr Gewicht reduzierten oder ihre Alkohol- oder Rauchgewohnheiten änderten, hatten am Ende der Studie kein verbessertes Risikoprofil. Körperliche Betätigung, auch erst während der Studienphase begonnen, ging dagegen mit einer deutlich geringeren Inzidenz von erektiler Dysfunktion einher (Derby et al., 2000).

2.1.3 *Physiologie der Erektion*

Eine Erektion ist das Ergebnis einer koordinierten Interaktion von Nerven, Neurotransmittern, glatter Muskulatur der Corpora cavernosa, quergestreifter Muskulatur des M. bulbo- und ischiocavernosus, der Tunica albuginea und der Blutgefäße.

Im erschlafften Zustand des Penis ist die glatte Trabekelmuskulatur sowie die glatte Muskulatur der Arterien kontrahiert, so daß bei maximalem Widerstand die arterielle Durchblutung der Corpora cavernosa auf ein Minimum zur Versorgung reduziert ist. Die zwischen den Corpora cavernosa und der Tunica albuginea über eine gewisse Distanz verlaufenden Venen, die dann die Tunica albuginea als Venae emissariae durchbrechen, sorgen dagegen bei relaxierter glatter Muskulatur der Trabekel für einen ungehinderten Abfluß des Blutes zu den extracorporalen Venen.

Psychoneuroendokrine Stimuli oder eine physikalische Stimulation der Genitalorgane führen nach nervalen Verarbeitungsprozessen zu einer Freisetzung von Neurotransmittern, worauf eine Relaxation der glatten Muskulatur in den Trabekeln und in den Gefäßen folgt .

Nach bisherigem Wissen existieren drei verschiedene nervale Mechanismen zur Auslösung einer Erektion. Danach unterscheidet man die *reflexogene*, *psychogene* und *nächtliche* Erektion.

Die *reflexogene* Erektion wird durch genitale Stimulation hervorgerufen. Der afferente Impuls beginnt an den sensorischen Rezeptoren der Haut des Penischafts und der Glans penis und wird über den somatischen Nervus pudendus ins sakrale Rückenmark übertragen. Aufsteigende Bahnen bringen die Impulse zu höheren Zentren, in denen die sensorischen Reize verarbeitet werden. Die efferenten Impulse verlassen das sakrale parasympathische und somatische Zentrum (S2-S4) über pelvine Nerven und erreichen über den pelvinen Plexus und die cavernösen Nerven das Corpus cavernosum.

Psychogene Erektionen werden durch imaginäre, visuelle und auditorische Stimuli und deren Verarbeitung in supraspinalen Zentren hervorgerufen. Die komplexen Strukturen und Mechanismen, die im Zentralnervensystem an der Auslösung einer Erektion mitwirken, sind bisher nur teilweise erforscht. Es sind drei corticosubcorticale Anteile des limbischen Systems bekannt, die an der Auslösung einer Erektion beteiligt sind: Anteile des Thalamus und Hypothalamus; Corpora mamillaria, Traktus mamillothalamicus und Gyrus cingulatus; Gyrus rectus und Teile des dorsalen Nuk-

leus thalamicus. Die zerebralen Impulse werden über die thorakolumbalen und sakralen Zentren zu den cavernösen Nerven weitergeleitet. Studien haben gezeigt, daß eine synergistische Wirkung von reflexogener und psychogener Erektion existiert.

Die dritte Form der Erektion - die *nächtliche* und morgendliche Erektion - wird auf eine andere Art als die durch imaginäre, auditorische, visuelle oder physikalische Stimuli hervorgerufenen Erektionen ausgelöst. Diese Erektionen treten während der REM-Schlafphasen auf; der Mechanismus ist jedoch noch ungeklärt.

Mehrere Neurotransmitter sind an der Relaxation der glatten Muskulatur der Arterien und der Trabekel und somit an der Erektion beteiligt. Während Endothelin, Vasopressin-Arginin und Substanz P wesentlich zur ständigen Kontraktion der glatten Muskulatur beitragen, führen Neuropeptid Y, vasoaktives intestinales Polypeptid und Calcitonin-Gen-Related-Peptide sowie Stickoxid zur Relaxation der glatten Muskulatur. Stickoxid, von Nervenendigungen freigesetzt, stimuliert die Guanylatzyklase, die über eine Erhöhung der Konzentration des second messengers zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) zu einer intrazellulären Kalziumverarmung und damit zur Entspannung der glatten Muskulatur führt (Lue 1992; Carrier et al., 1994; Andersson und Wagner, 1995).

Durch die Relaxation der glatten Muskulatur von Arterien und Trabekeln im Corpus cavernosum sinkt der periphere Widerstand, und der arterielle Zufluß in die cavernösen Räume steigt deutlich an. Diese Hohlräume werden mit zunehmender Entspannung der Trabekelmuskulatur mit Blut gefüllt, bis eine vollständige Rigidität und Tumescenz erreicht ist. Die Ausdehnung der cavernösen Hohlräume innerhalb eines durch die Tunica albuginea begrenzten Raumes führt zu einer Kompression der subtunikalen Venen. Dieser veno-okklusive Mechanismus wird durch eine zusätzliche Kompression der Venae emissariae bei deren Durchtritt durch die gedehnten, gegeneinander verschieblichen Schichten der Tunica albuginea vervollständigt. Im Gegensatz dazu stehen in der Glans penis ohne Tunica albuginea die Venen direkt mit der Vena dorsalis profunda in Verbindung und sorgen für einen höheren venösen Abfluß. Während der vollständigen Erektion beträgt der Druck im Corpus cavernosum ungefähr 90 bis 100 mmHg, kann jedoch durch Kontraktionen des M. ischiocavernosus kurzzeitig auf ein mehrfaches des systolischen Blutdrucks angehoben werden. In der Glans penis kommt es nur zu einem Druck von etwa 40 bis 50 mmHg (Lue und Tonagho, 1987).

Nach Ejakulation oder dem Verschwinden eines sexuellen Reizes kommt es zu vermehrter Ausschüttung von Catecholaminen aus sympathischen Nervenendigungen. Die sympathischen Fasern entspringen in der intermediolateralen grauen Substanz von T11 bis L2, die mit dem pelvinen Plexus über paravertebrale sympathische Ganglien, dem Plexus hypogastricus superior und dem rechten und linken Nervus hypogastricus in Verbindung stehen. Die Transmitterausschüttung führt zur Kontraktion der die Sinusoide umgebenden Muskulatur und der glatten Arterienmuskulatur. Hierdurch wird der arterielle Zufluß deutlich reduziert und das Blut aus den cavernösen Hohlräumen herausgedrückt. Die Reduzierung des intracorporalen Drucks führt zur Aufhebung des veno-okklusiven Mechanismus und zu einem verstärkten venösen Abfluß (Lue, 1992; Carrier et al., 1994; Andersson und Wagner, 1995).

2.1.4 Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion

Eine normale erektile Funktion bedarf der Koordination psychischer, hormoneller, neurologischer, vaskulärer und cavernöser Faktoren. Eine Störung im Bereich einer dieser Faktoren kann eine erektile Dysfunktion verursachen. Bei der Manifestation einer erektilen Dysfunktion spielen häufig mehrere Faktoren eine Rolle, die im Folgenden geschildert werden.

2.1.4.1 Psychogene erektile Dysfunktion

Etwa 10% bis 30% aller Patienten mit einer erektilen Dysfunktion leiden ausschließlich an einer psychogenen Störung. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient unter einer psychogenen Impotenz leidet, umso größer, je jünger dieser Patient ist. Ebenso wie psychische Stimuli eine synergistische Wirkung zu reflexogenen Mechanismen haben, können sie auch den Mechanismus der Auslösung einer Erektion blockieren. Es werden zwei Blockierungsmechanismen diskutiert: Die direkte Hemmung spinaler Zentren durch das Gehirn oder ein extremer sympathischer Tonus bzw. hoher Katecholaminspiegel, welcher zu einer verminderten Relaxation der glatten Muskulatur in den Corpora cavernosa führt.

Hauptsächlich wird von komplexen Ursachen einer psychogenen erektilen Dys-

funktion ausgegangen, wobei Versagensängste, traumatische Erlebnisse, Depressionen, neurotische Störungen, sexuelle Phobien, aber auch psychosoziale Faktoren wie Ehekonflikte, familiäre Probleme und berufliche Belastung zusammenspielen können. Bei älteren Patienten kommt eine psychogene erektile Dysfunktion häufig zu einer somatisch bedingten Impotenz hinzu. Es entwickelt sich nach sexuellem Versagen ein *circulus vitiosus* aus Versagensangst, daraus folgendem erhöhten sympathischen Tonus, welcher wiederum das Zustandekommen einer Erektion blockieren und damit erneut zu einem Mißerfolg führen kann (Hartmann 1997; Seikowski 1997).

2.1.4.2 Neurogene erektile Dysfunktion

Diverse neurologische Erkrankungen können die erektile Funktion einschränken. Es ist jedoch selten, daß Impotenz die einzige Manifestation einer Erkrankung des Nervensystems darstellt.

Verletzungen des Rückenmarks, Prolaps eines intervertebralen Discus oder Multiple Sklerose sind mögliche Ursachen einer erektilen Dysfunktion. Der Grad der Dysfunktion bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen hängt vom Ort der Läsion und vom Grad der Schädigung ab. Die reflexogene Erektion bleibt z.B. bei fast allen Patienten mit hohem Querschnitt erhalten.

Traumatische oder iatrogene Verletzungen der cavernösen oder pudendalen Nerven, wie sie bei einer Beckenfraktur oder bei radikaler Exzision von Rektum, Prostata oder Harnblase entstehen können, verursachen häufig eine periphere neurogene Impotenz.

Periphere Neuropathien, ausgelöst durch Alkoholismus, Vitaminmangel, Amyloidose oder Diabetes, führen bei Beteiligung der aus dem sakralen Rückenmark (S2-S4) austretenden Nervenfasern ebenfalls zu erektiler Dysfunktion.

Pathologische Prozesse bestimmter Hirnregionen (wie bei M. Parkinson, Gehirntumoren, Alzheimer-Krankheit oder Hirntrauma) verursachen Impotenz vermutlich durch ein Ungleichgewicht der hypothalamischen Zentren oder durch eine übermäßige Hemmung des spinalen Zentrums. M. Parkinson könnte auch durch Veränderungen im dopaminergen Transmittersystem zu neurogener Impotenz führen (Lue, 1992).

2.1.4.3 Endokrine erektile Dysfunktion

Hormonelle Störungen sind selten Ursache einer erektilen Dysfunktion. Funktionsstörungen der Testes, der Hypophyse, der Schilddrüse und des Pankreas können jedoch eine sexuelle Dysfunktion hervorrufen.

Die Rolle der Androgene bei der Erektion ist nicht vollständig geklärt. Androgene sind essentiell für die sexuelle Maturation. Kommt es vor der Pubertät zum Androgenentzug, ist eine Erektion im Erwachsenenalter nicht mehr möglich. Androgenmangel zu späteren Zeitpunkten bewirkt Verlust der Libido, geringere Spermproduktion und seltenere und kürzere nächtliche Erektionen. Andererseits können Patienten nach Kastration durch visuelle Reize eine Erektion erlangen, was bedeutet, daß Erektionen nicht absolut androgenabhängig sind.

Hohe Prolaktinspiegel treten ebenfalls im Zusammenhang mit erektiler Impotenz auf; der Pathomechanismus ist jedoch bisher nicht bekannt. Hyperprolaktinämie, hervorgerufen durch ein Prolaktinom, durch Medikamente oder chronisches Nierenversagen, gehen häufig mit einem Hypogonadismus einher. Der Testosteronersatz allein bei weiter bestehender Hyperprolaktinämie führt jedoch nicht zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Dies deutet auf eine zentrale Wirkung der Hyperprolaktinämie hin.

Auch Hypo- und Hyperparathyreodismus sind mit erektiler Dysfunktion in Zusammenhang gebracht worden. Einige Patienten mit niedrigen Testosteronwerten hatten nach Korrektur einer Schilddrüsenfehlfunktion normale Erektionen, während eine Testosteronsubstitution ohne Korrektur der Schilddrüsenfunktion keine Besserung erbrachte.

Diabetes mellitus führt hauptsächlich durch Auswirkungen auf Gefäße, Tunica albuginea und Nerven und weniger durch den direkten Insulinmangel zu erektiler Dysfunktion. Bei Diabetikern kommt es in den Wänden der Gefäße zu pathologischen Prozessen wie Verdickung der Basalmembran, Hyperplasie des Endothels, Desquamation und Degeneration von Perizyten und erhöhter endothelialer Produktion von Typ IV Kollagen. Durch die diabetische Neuropathie verändern sich die Neurotransmitterkonzentrationen und die Nervenleitgeschwindigkeit nimmt ab. Die glatte Muskulatur der Arterien und Trabekel zeigt ebenfalls Veränderungen, die mit

einer Verschlechterung der Relaxation einhergehen (Lue 1992; Carrier et al., 1993 und 1994).

2.1.4.4 Vaskuläre erektile Dysfunktion

Eine arterielle Insuffizienz kann durch Trauma oder durch kongenitale Anomalien der terminalen Aorta, der hypogastrischen Arterien, der Aa. pudendae interna oder der penilen Gefäße hervorgerufen werden.

Der häufigste Grund für einen reduzierten arteriellen Fluß sind jedoch generalisierte arteriosklerotische Veränderungen. Risikofaktoren der Arteriosklerose bestehen in Hypercholesterinämie, arteriellem Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, psychischem Stress, Radiatio und perinealem Trauma.

Arterieller Hypertonus führt zu endothelialen Veränderungen mit abnormer Produktion und Aktivität vasoaktiver Substanzen wie Angiotensin II, Endothelin (Vasokonstriktoren und eher Promotoren der Proliferation glatter Muskelzellen) bzw. Endothelium-derived-relaxing-factor (EDRF), Prostaglandinen und Histaminen (Vasodilatoren und eher Hemmer der Proliferation glatter Muskelzellen). Es kommt zu verstärkter endothelialer Proliferation und endothelialer Dysfunktion, die schließlich in einer Proliferation der glatten Muskelzellen mit Kollageneinlagerungen - und bei Hypercholesterinämie verstärkter Lipideinlagerung - in den Gefäßwänden endet. Die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen führen zu Stenosen und eventueller Okklusion der Gefäße. Bei einem diffusen vaskulären Prozeß wie der Arteriosklerose, bei dem auch mögliche Kollateralen betroffen sind, kann die für eine Erektion notwendige Steigerung des arteriellen Zuflusses soweit reduziert oder aufgehoben sein, daß es zu einer partiellen oder vollständigen erektilen Dysfunktion kommt.

Bei älteren Patienten besteht neben dem verminderten arteriellen Zufluß häufig auch ein verstärkter venöser Abfluß.

Eine cavernöse Impotenz kann durch verschiedene Prozesse verursacht werden:

- Veränderte oder ektope Venen
- Veränderungen der Tunica albuginea (kongenital, durch Induratio penis plastica, Diabetes mellitus, Alter oder Trauma)
- Inadaequante Relaxation, Degeneration oder Fibrose der glatten Muskulatur, der Arterien und Trabekel im Corpus cavernosum (durch Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder Alter)

- Inadaequante Neurotransmitterfreisetzung (neurogen oder psychogen, durch endotheliale Dysfunktion oder Nikotinabusus)
- Pathologische venöse Shunts zwischen Corpus cavernosum und Corpus spongiosum bzw. Glans penis (congenital, traumatisch oder nach chirurgischer Therapie eines Priapismus).

Eine unvollständige Relaxation der glatten Muskulatur innerhalb des Corpus cavernosum oder eine eingeschränkte Elastizität der Tunica albuginea als Folge der genannten Ursachen zieht eine verminderte Ausdehnung der Sinusoide und damit einen verstärkten Blutabfluß durch die weniger komprimierten subtunikaalen Venen nach sich (Lue 1992; Wespes und Schulmann, 1993, Carrier et al., 1994).

2.1.4.5 Medikamentös verursachte erektile Dysfunktion

Die geschätzte Inzidenz an Medikamenten-assoziierte erektiler Dysfunktion beträgt 25%. Es ist jedoch häufig nicht möglich, zwischen den Nebenwirkungen von Medikamenten und den Auswirkungen chronischer Krankheiten auf die sexuelle Funktion zu unterscheiden. Unter den Antihypertensiva gelten insbesondere Diuretika, die als erste Stufe in der antihypertensiven Therapiekaskade eingesetzt werden, als Verursacher erektiler Dysfunktion. Randomisierte plazebo-kontrollierte Studien zeigten, daß zwischen 10% und 20% aller Patienten, die Thiazide einnahmen, unter erektiler Dysfunktion litten. Für die gestörte Sexualefunktion unter Diuretikatherapie werden Volumenverlust und Kaliummangel verantwortlich gemacht; diskutiert wird jedoch auch eine verminderte Relaxation der glatten cavernösen Muskulatur. Die Inzidenz erektiler Dysfunktion zeigt unter Kombination eines Diuretikums mit einem Betablocker oder Nitraten einen weiteren Anstieg. Von verschiedenen getesteten Betablockern bewirkte Propanolol die höchste Rate an Erektionsstörungen (10-15%), während bei neueren Präparaten diese Nebenwirkung kaum noch auftrat. Alle Betablocker führen zu einem Abfall der Serumtestosteronwerte, wobei Propanolol den stärksten Effekt hat. Der genaue Wirkmechanismus der Betablocker auf die Sexualefunktion ist jedoch bisher kaum erforscht.

Sympatholytika stören die koordinierte Aktion des autonomen Nervensystems und sollen bei 30-40% der Patienten zu Erektions- bzw. Ejakulationsstörungen führen. Zentral wirksame Sympatholytika wie Methyldopa, Clonidin und Reserpin beein-

trächtigen die Tumescenz und die Libido. Peripher wirksame Sympatholytika wie Guanethidin und Rauwolfia-Alkaloide verursachen sowohl Erektions- als auch Ejakulationsstörungen. Bei Patienten mit chronischem Bluthochdruck, bei denen wegen arteriosklerotisch veränderten Arteriae pudenda interna ein erhöhter systolischer Druck zur Bereitstellung einer ausreichenden Blutmenge für eine Erektion notwendig ist, kann natürlich auch der Blutdruckabfall durch ein Antihypertensivum eine Erektionsschwäche bedingen.

Trizyklische Antidepressiva, Lithium, MAO-Hemmer und Tranquilizer können durch ihre zentralnervösen, aber auch durch ihre anticholinergen Wirkungen die Sexualfunktion stören.

Es gibt zahlreiche Medikamente, die das endokrine System beeinflussen und dadurch Erektionsstörungen hervorrufen. Digoxin senkt den Serumtestosteronspiegel und erhöht den Östrogenspiegel, was die Ursache für eine erektile Dysfunktion sein könnte. Clofibrat - ein Medikament zur Therapie der Hyperprolaktinämie - hat möglicherweise Auswirkungen auf den Androgenmetabolismus und senkt die Libido. Medikamente mit antiandrogener Aktivität (Cimetidin, Spironolacton und Flutamid) verursachen Impotenz durch Entstehung eines hypogonadalen Milieus und eine erhöhte Prolaktinausschüttung.

Alkoholabusus verursacht eine erektile Dysfunktion bei bis zu 54% der chronischen Alkoholiker. Der chronische Gebrauch von Marihuana, Kodein, Methadon oder Heroin geht ebenfalls mit einem hohen Prozentsatz sexueller Funktionsstörungen einher (Lue 1992; Carrier et al., 1993; Benet und Melman, 1995).

2.1.5 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik steht eine umfassende allgemeinmedizinische und urologische Anamnese, die sowohl vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Erkrankungen des peripheren Gefäßsystems und der Koronarien, Beckentraumata oder Bestrahlungen) als auch den Alkoholkonsum erfasst. Außerdem erfolgt eine Arzneimittelanamnese sowie die Erhebung des Hormonstatus.

In der speziellen Sexualanamnese wird die Art der Störung, deren Dauer und der Zeitpunkt des Auftretens erfragt. Hier ergeben sich häufig schon Hinweise auf die

Ursachen der Erektionsstörungen; z.B. kann mit Fragen nach nächtlichen und spontanen Erektionen, Erektionen bei der Masturbation und nach der Partnerabhängigkeit der Erektion meist eine Differenzierung zwischen einer eher psychogenen oder einer vorwiegend organogenen erektilen Dysfunktion erfolgen (Seikowski 1997). Da eine organisch bedingte Erektionsstörung beispielsweise durch Versagensängste und Depressionen verstärkt bzw. verlängert werden kann, sollte eine psychosoziale Anamnese stattfinden; die Vorstellung bei einem Psychologen ist häufig sinnvoll. Zur psychosozialen Anamnese gehört die Erfragung von finanziellen und sozialen Belastungen sowie Beziehungsproblemen und psychischen Störungen in der Vergangenheit (Schuldes und Jonas, 1994).

Die körperliche Untersuchung umfaßt neben einer allgemeinen Untersuchung: die Untersuchung des äußeren Genitale, eine grobe neurologische Untersuchung (Tonus des M. sphinkter ani, Bulbocavernosusreflex, S2-4 Dermatome) sowie die Erhebung des Gefäßstatus. Die Qualität nächtlicher Erektionen während der REM-Schlafphasen kann mit Hilfe eines portablen Gerätes zur Messung des Penisumfangs und der Rigidität (z.B. Rigiscan) im Schlaflabor oder zuhause ermittelt werden. Eine organisch bedingte erektile Dysfunktion kann bei normalen nächtlichen Erektionen weitgehend ausgeschlossen werden.

An erster Stelle der instrumentellen Stufendiagnostik steht die Durchführung des SKIT (Schwellkörperinjektionstest) in Kombination mit der Dopplersonographie. Hierfür wird Prostavasin, Papaverin oder Phenoxybenzamin oder Papaverin mit Phentolamin in stufenweise steigender Dosis intrakorporal injiziert (Prostavasin 5 bis max. 40 Mikrogramm, Papaverin 40-80 mg) (Lue und Tonagho, 1987; Wagner und Saenz de Tejada, 1988). Kommt es 10-15 Minuten nach Injektion der jeweiligen Substanz zu einer suffizienten Erektion, besteht keine signifikante venöse, arterielle oder sinuside Insuffizienz. Bei der Anwendung von Papaverin, der Kombination von Papaverin mit Phentolamin, wie auch bei der Injektion von Phenoxybenzamin traten deutlich stärkere Nebenwirkungen in Form von Priapismen und systemischen Reaktionen wie Hypotension, Schwindel und Flush auf als bei Prostaglandin E1. Prostaglandin E1 bzw. Alprostadil ist daher das bevorzugte Medikament zur SKIT (Levine et al., 1989; Ishii et al., 1989; Von Heyden et al., 1993; Vanderschueren 1995, Truss et al., 1997; Stackl et al., 1988; Gingell 1998).

Mit Hilfe der gepulsten Dopplersonographie können nach Injektion vasoaktiver Substanzen der Durchmesser der arteriellen Gefäße, die Dicke der Gefäßwände sowie

deren Pulsation und der arterielle Fluß gemessen werden. Während einer guten Erektion unter vasoaktiven Substanzen werden maximale Flußraten von 30-45 cm pro Sekunde gemessen. Somit kann durch diese wenig invasive Methode eine arterielle Insuffizienz bei normalem arteriellen Fluß sicher ausgeschlossen werden (Lue und Tanagho, 1987; Schwartz et al., 1989).

Der venöse Abfluß erfolgt über die oberflächlichen und tiefen dorsalen Venen, die urethralen und die cavernösen Venen. Durch die Dopplersonographie können abnorme venöse Abflüsse über ektope oberflächliche oder tiefe Venen wie auch ein abnormer cavernoso-glandulärer Shunt dargestellt werden. Eine Insuffizienz im Bereich der cavernösen Venen ist jedoch sonographisch nicht darstellbar (Wespes und Schulmann, 1993).

Daher kann nach Pharmakotestung mit vasoaktiven Substanzen und dopplersonographischer Darstellung des penilen Gefäßsystems die Cavernosometrie und -graphie als nächster invasiver diagnostischer Schritt indiziert sein. Kommt es hierbei bis zu einem Induktionsflow von 180 ml/min zu keiner Erektion oder ist ein Erhaltungsflow von mehr als 40 ml/min notwendig, liegt eine cavernöse Insuffizienz nahe. Nach Infusion von Kontrastmittel kann durch Röntgenaufnahmen ein abnormes Venensystem vor möglichen Operationen dargestellt werden. Diese Untersuchung ist allerdings selten indiziert, da die Venenchirurgie langfristig nicht erfolgsversprechend ist. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Arteriosklerose wird insgesamt von Operationen am venösen Abflußsystem und somit auch von einer Cavernosometrie und -graphie abgeraten. Da das arterielle System mit der Duplexsonographie nur distal des Osis pubis dargestellt wird, kann bei dem Verdacht auf eine arterielle Insuffizienz eine Arteriographie der Arteria pudenda interna indiziert sein. Diese sollte nur vor geplanten mikrochirurgischen Revaskulierungsoperationen, die hauptsächlich nach perinealem Trauma mit folgender Impotenz erfolgsversprechend sind, vorgenommen werden (Lue und Tanagho, 1987; Schuldes und Jonas, 1994; Kirby, 1994).

2.1.6 Derzeitige Therapieoptionen

Die Wahl der Behandlungsmaßnahmen hängt nicht nur von der diagnostischen Ursache der erektilen Dysfunktion, der Wirksamkeit der Maßnahme sowie den Nebenwirkungen ab, sondern in großem Maße von der Patienten- und Partnerakzeptanz, der Reversibilität und den Kosten des Therapieverfahrens. Eine orale, transdermale oder intraurethrale medikamentöse Therapie mit hohem Wirkungsgrad aber ohne nennenswerte Nebenwirkungen wäre die ideale Therapieform bei erektiler Dysfunktion.

2.1.6.1 Psychotherapie und Sexualtherapie

Psychosoziale Faktoren spielen bei allen Formen der erektilen Dysfunktion eine Rolle, da sich ungeachtet der Ätiologie nach mehrmaligen mißlungenen Koitusversuchen Versagensängste und eine übermäßige Fixierung auf die Reaktion der Partnerin entwickeln. Bestehende Probleme wie Partnerverlust, Beziehungsprobleme, psychotische Erkrankungen, Alkohol- und Medikamentenabusus müssen erfaßt und behandelt werden. Bei den meisten Patienten ist das Hauptziel der Abbau der Versagensängste und das Erlernen von Möglichkeiten, als Paar mit dem Problem umzugehen und darüber zu reden. Dies soll unter anderem durch mehr sexuelle Aktivitäten erreicht werden, bei denen eine ausreichende Rigidität zur Penetration nicht erforderlich ist. Eine gute Kooperation mit der Partnerin und deren Mitbehandlung ist hierfür allerdings zwingend notwendig (Kirby, 1994; Hartmann, 1997; Seikowski, 1997).

Neben der "Verhaltensorientierten Sexualtherapie" wird auch die Psychoanalyse und die intensiv symptomorientierte Sexualtherapie eingesetzt. Letztere wurde von Masters und Johnson entwickelt und zeigte in deren Studie eine Erfolgsrate von 74%, die jedoch in weiteren Studien nicht bestätigt werden konnte. Psychotherapie und Verhaltenstherapie sollen einen positiven Einfluß auf Depressionen und Versagensängste haben und bei hauptsächlich psychischen Ursachen zu einer deutlichen Verbesserung der erektilen Funktion führen. Es fehlt jedoch an Langzeitergebnissen, und der Erfolg spezifischer Therapieformen ist bisher wenig dokumentiert (NIH-Consens, 1993; Kirby, 1994). Seit festgestellt wurde, daß bei den meisten

Patienten ein organischer Faktor der Erektionsstörung zugrunde liegt, wird die Psychotherapie vermehrt in Verbindung mit pharmakologischen Therapieformen angewandt (Wagner und Saenz de Tejada, 1988).

2.1.6.2 Orale medikamentöse Therapie

Yohimbin

Yohimbin ist ein reversibler alpha 2-Adrenozeptor-Antagonist und wird aus der Rinde des Pausinystalia-Yohimbinbaums gewonnen. Dieser Wirkstoff wird bereits seit über einem Jahrhundert in der oralen pharmakologischen Therapie der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Kontrollierte Studien zur Wirkungsüberprüfung führte man jedoch erst in den letzten Jahren durch. Yohimbin blockiert zentrale und periphere Adrenozeptoren; der genaue Wirkmechanismus ist jedoch nicht bekannt. Durch die Blockierung zentraler alpha 2-Rezeptoren löst Yohimbin eine verstärkte Noradrenalinausschüttung und damit einen erhöhten sympathischen Tonus aus. Diese zentrale Wirkung konnte durch Experimente mit Clonidin, einem zentralen Adrenozeptoragonisten, bewiesen werden. Möglicherweise sind jedoch auch Dopamin und intestinales Polypeptid an der zentralen Wirkung von Yohimbin beteiligt (Montorsi et al., 1995). Man geht davon aus, daß Yohimbin auch peripher wirkt, indem es die durch Norepinephrin induzierte Kontraktilität der glatten Muskelzellen blockiert und so die glatte Muskulatur der Gefäße und Sinusoide entspannt (Bancraft 2000).

Plazebokontrollierte Studien an verschiedenen Patientenkollektiven zeigten bei Patienten mit psychogener oder leichter organogener Impotenz - bei einer Dosierung von 15-42 mg/die - einen signifikanten Vorteil gegenüber Plazebo. Die Erfolgsraten mit Wiederherstellung einer vollständigen oder partiellen Erektion lagen zwischen 34% und 62% (Reid et al., 1987; Susset et al., 1989; Riley et al., 1989; Truss et al., 1999). Bei einem Patientenkollektiv mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion konnte jedoch mit Yohimbin in einer Dosierung von 6 mg dreimal täglich keine signifikante Verbesserung gegenüber dem Plazebo festgestellt werden, wenn auch eine positive Wirkung unter Yohimbin in 42% der Fälle, unter dem Plazebo nur in 27% der Fälle auftrat (Morales et al., 1987).

Die optimale Dosierung von Yohimbin steht bisher nicht fest und wird weiter er-

forscht. Andere Applikationswege als der orale sind bisher ebenfalls nicht untersucht worden. Berichte über eine bessere Wirkung dieses Medikaments nach einmaliger Einnahme in hoher Dosis bei Bedarf sind bisher durch keine klinische Studie belegt (Morales et al., 1995; Morales 2000). Die Kombination von Yohimbin und einem zweiten erekto-genen Medikament erzielt Berichten zufolge bessere Ergebnisse als die Monotherapie; bisher existieren jedoch wenig wissenschaftliche Beweise. Trazodon - ein zentral wirkender Serotonin-Wiederaufnahmehemmer - in einer Dosierung von 50 mg einmal täglich, kombiniert mit 5 mg Yohimbin dreimal täglich, führte bei Patienten mit hauptsächlich psychogener Impotenz bei 72% der Fälle zu guten oder verbesserten Erektionen (Montorsi et al., 1994).

Yohimbin wird wegen seiner relativ schwachen Wirkung als Therapieversuch empfohlen, wenn sich in der ersten Stufe der diagnostischen Abklärung kein Hinweis auf eine gravierende organogene oder endokrine Ätiologie der erektilen Dysfunktion ergibt und der Patient eine orale Therapie vorzieht. In mehreren Studien ergab sich eine Latenz zwischen Behandlungsbeginn und Besserung der Symptomatik von zwei bis drei Wochen. Yohimbin sollte daher über einen Zeitraum von sechs Wochen regelmäßig in einer Dosierung um 30 mg pro Tag eingenommen werden (Susset et al., 1989; Truss et al., 1999). Yohimbin wird im allgemeinen gut vertragen. An Nebenwirkungen treten gelegentlich Schwindel, Nervosität, Hände-zittern, Kopfschmerzen und eine Rhinitissymptomatik auf, die nach Therapieabbruch vollständig reversibel sind (Montorsi et al., 1995; Eardley, 1998; Truss et al., 1999; Morales 2000).

Phentolamin

Phentolamin ist ein selektiver Alpha 1- und Alpha 2-Rezeptor-Antagonist. Nach pharmakokinetischen Studien sind die Pharmakonzentrationen von Phentolamin 30-40 Minuten nach oraler Einnahme von 40-80 mg ausreichend, um die Adrenozeptoren im erektilen Gewebe zu besetzen und dadurch die physiologisch vorhandene adrenerg vermittelte Aktivität zu hemmen (Goldstein 2000).

Phentolamin wurde 1988 erstmals in einer kleinen Studie mit Erfolg oral eingesetzt. In einer weiteren Studie konnten signifikante Verbesserungen der erektilen Funktion bei 42% eines Patientenkollektivs mit psychogener oder leichter vaskulärer Impo-

tenz erreicht werden (Zorgniotti, 1993 und 1994)

Große, plazebokontrollierte Multicenter-Studien zeigten eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit und bessere Erektionen nach Einnahme von Phentolamin als unter Plazebo. Eine Verbesserung oder Wiederherstellung der erektilen Funktion trat bei 53% der mit 80 mg Phentolamin behandelten Patienten und bei 40% der mit 40 mg therapierten Patienten auf. Starke Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet; lediglich 7,7% der Patienten gaben eine Rhinitis unter der Phentolamintherapie an (Goldstein 2000).

Apomorphin

Apomorphin ist ein Dopamin-Rezeptor-Agonist mit zentralem Wirkort hauptsächlich an D2-Rezeptoren. In Tierexperimenten führte Apomorphin zu Gähnen, Strecken und zu Erektionen; am Menschen induzierte dieser Wirkstoff sowohl bei gesunden Probanden als auch bei impotenten Männern Erektionen. Der genaue Wirkmechanismus von Dopaminagonisten in Bezug auf die erektile Funktion ist noch unklar; diskutiert wird ein Zusammenspiel mit Oxytocin und ACTH im Hypothalamus (Melis et al., 1989; Eardley 1998).

Von Apomorphin ausgelöste Erektionen wurden in Studien durch zentral angreifende Dopaminrezeptorblocker, nicht jedoch durch Serotoninblocker, Opiatantagonisten oder peripher angreifende Dopamin-Rezeptorblocker verhindert. Allerdings konnte in Versuchen an Ratten gezeigt werden, daß eine durch Apomorphin induzierte Erektion ein vaskulärer Vorgang ist, der hauptsächlich durch das sacrale parasympathische Nervensystem übermittelt wird (Paick und Won Lee, 1994) und bei dem Dopaminagonisten über das zentrale Nervensystem die Aktivität autonomer und somatischer Motoneuronen im Rückenmark beeinflussen (Andersson und Wagner, 1995).

Heaton et al. beobachteten bei der Gabe von 3, 4 und 6 mg Apomorphin - sublingual appliziert - eine positive Wirkung auf die erektile Funktion von Patienten ohne wesentliche organogene erektile Dysfunktion. Bei der Dosierung von 6 mg Apomorphin kam es bei 13% der Probanden zu Übelkeit, bei 2% mit Erbrechen. Unter häuslichen Bedingungen gaben 70% der mit 3 und 4 mg-Tabletten behandelten Patienten für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen an (Heaton et al.,

1995 und 1996).

Neuere Daten zeigten etwas geringere Ansprechraten bei einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Plazebo. In einer doppelblindkontrollierten Multicenter-Studie an insgesamt 569 Probanden erreichten 48-53% der Patienten unter 4-6 mg sublingual verabreichtem Apomorphin für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (versus 35% unter Plazebo). Übelkeit als häufigste Nebenwirkung verschwand bei den meisten Patienten nach achtwöchiger Therapie. Die Dosis mit dem besten therapeutischen Index lag zwischen 2 und 4 mg Apomorphin (Dula et al.2000).

Bromokriptin

Bromokriptin ist ein weiterer oral aktiver Dopaminagonist, der zur Therapie sexueller Dysfunktion im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie eingesetzt wird und sich bei erektiler Dysfunktion unter Hämodialyse bewährt hat. Eine Hyperprolaktinämie findet sich bei etwa 2-5 % der Patienten mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion, diese wurden häufig verursacht durch eine Prolaktinüberproduktion aufgrund von eingenommenen Medikamenten oder durch ein Prolaktinom. Patienten mit relativ kleinen Adenomen werden normalerweise mit Bromokriptin einschleichend bis zu einer Dosis zwischen 5 und 7,5 mg täglich behandelt. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Hypotonus treten allerdings recht häufig auf. In Studien zeigte sich, daß die Therapie ineffektiv war, wenn der Testosteronspiegel vor Behandlungsbeginn unter dem Normwert lag. Häufig benötigen diese Patienten daher auch eine Androgentherapie (Montorsi et al., 1995; Morales et al., 1995).

Der Einsatz von Bromokriptin bei Männern mit erektiler Dysfunktion anderer Genese führte zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während einige Studien keine oder nur geringfügig bessere Wirkungen von Bromokriptin gegenüber Plazebo belegten (Ambrosi et al., 1977; Eardley 1998), wirkte Bromokriptin bei Männern, die positiv auf subcutan appliziertes Apomorphin reagiert hatten, gut auf die erektile Funktion (Lal, 1989).

Trazodon

Mehrere Studien belegen, daß das serotoninerge System eine hemmende Wirkung auf die sexuelle Aktivität hat und daß antiserotoninerge Substanzen bei Menschen und Tieren Erektionen hervorrufen können (Kurt et al., 1994). Trazodon ist ein Triazolpyridin mit u.a. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer-Wirkung und ein weit gebräuchliches Antidepressivum. Es wurde berichtet, daß dieses Medikament neben anxiolytischen, analgetischen und sedativen Wirkungen bei Männern mit erektiler Dysfunktion Erektionen und bei gesunden Männern verlängerte Erektionen und Priapismen auslöste (Abber et al., 1987; Hanno et al., 1988).

Trazodon wirkt hauptsächlich zentral und hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin-5HT. Neben den 5-HT-Rezeptoren soll es die Alpha-Adrenozeptoren blockieren. Dieser Blockade - verbunden mit einer Relaxation der penilen glatten Muskulatur - wird ein Teil der positiven erektilen Wirkung zugeschrieben. Der genaue Wirkmechanismus in Bezug auf sexuelle Aktivität und Erektion ist jedoch nicht bekannt. Frühe Studien zeigten unter einer Dosierung zwischen 50 und 150 mg pro Tag positive Ergebnisse, d.h. für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen bei über 60% der Patienten mit einer signifikant besseren Wirkung als Plazebo und auch als die 5-HT-Rezeptorblocker Ketanserin und Mianserin (Kurt et al., 1994; Albo und Steers, 1993).

Weitere Studien mit Trazodon in Dosierungen zwischen 100 und 200 mg ergaben nur marginale Verbesserungen der erektilen Funktion, die gegenüber Plazebo keine statistische Signifikanz erreichten. Die Nebenwirkungen bestanden in Priapismen und leichter Sedierung (Sikora et al., 1992; Meihardt et al., 1996).

Testosteron

Eine Androgentherapie sollte ausschließlich Patienten mit dokumentiertem Hypogonadismus vorbehalten bleiben, wobei die Diagnose "Hypogonadismus" nur bei ständig erniedrigten freien Testosteronwerten (errechnet aus Gesamttestosteron und Sexual-hormon-bindendem-Globulin), verbunden mit herabgesetzter Libido oder anderen klinischen Symptomen, gestellt werden darf (Nieschlag und Eckardstein, 2000). In nicht selektionierten Patientenkollektiven mit erektiler Dysfunktion

finden sich bei etwa 6,5-8,5% der Patienten signifikant erniedrigte Testosteronwerte (Truss et al., 1999). Bei diesen Patienten sollte vor Beginn einer Substitutionstherapie eine mögliche ursächliche endokrinologische Erkrankung sowie ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Eine effektive Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern führt zu mit gesunden Männern vergleichbaren Prostatavolumina und PSA-Werten ohne signifikante Zunahme des Prostatakarzinomrisikos (Morales et al., 1995; Cooper et al., 1996).

Testosteron kann oral, transkutan und intramuskulär verabreicht werden. Unter den oral zu verabreichenden Testosteronpräparaten kann das 17-Alpha-Methyl-Testosteron wegen Lebertoxizität nicht verabreicht werden. Langzeitstudien mit oral verabreichtem Testosteronundecanoat ergaben jedoch nur ein minimales Risiko (Goren, 1994). Es stehen insbesondere die transdermale und die intramuskuläre Applikation zur Wahl. Intramuskulär werden 250 mg Testosteronenanthat alle 2-3 Wochen verabreicht. Testosteronpflaster haben den Vorteil, daß sie die zirkadiane Periodik des Testosteronspiegels gut imitieren. Sie müssen allerdings täglich gewechselt werden und sind deutlich teurer als die Injektionen (Carey et al., 1988).

Phosphodiesterase Hemmstoffe

Für viele Patienten ist die orale Therapie der erektilen Dysfunktion mit Phosphodiesterase Hemmern eine wirksame Option seit diese 1998 (Sildenafil, Viagra®) auf den Markt kamen. Im Jahr 2003 wurden die Wirkstoffe Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®) zugelassen. Diese Medikamente sind spezifische Inhibitoren des Phosphodiesterase V Isoenzym (PDE V). Die Relaxierung der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum wird größtenteils durch Stickoxid hervorgerufen, das von Nervenendigungen und Endothelzellen bei sexueller Stimulation freigesetzt wird. In der Muskelzelle aktiviert Stickoxid das Enzym Guanylatzyklase, welches Guanosin-Triphosphat (GTP) in den "second messenger zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP)" umwandelt. Dieser "second messenger" führt zur Relaxierung der glatten Muskulatur. Zyklisches GMP wird durch sechs Isoformen des Enzyms Phosphodiesterase abgebaut, wobei PDE V der wichtigste physiologische Regulator der cGMP-Menge im Corpus cavernosum zu sein scheint. Die selektiven PDE V-Antagonisten steigern über die Hemmung des Abbaus von cGMP dessen Konzentration.

ration in den Corpora cavernosa. Diese größere Menge an cGMP potenziert die Relaxierung der cavernösen glatten Muskulatur bei sexueller Stimulation (Ballard et al., 1998).

Die Wirksamkeit der Phosphodiesterase V Hemmstoffe wurde in zahlreichen klinischen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien an Patienten mit Erektionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades und unterschiedlicher Ätiologie untersucht. In allen Patientenkollektiven kam es zu einer signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion unter der Therapie mit Ansprechraten von 80-86% verglichen mit der Plazebobehandlung (21-36%)(Goldstein et al., 1998; Briganti et al., 2006). Eine Meta-Analyse von ausgesuchten Studien mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil in der jeweils höchsten Dosierung ergab für alle drei PDE V Hemmstoffe auf der Skala des Internationalen Index für Erektile Funktion (IIEF) eine Verbesserung der erektilen Funktion von 7-10 Punkten gegenüber der Therapie mit Plazebo (Berner et al., 2006). Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonus unter antihypertensiver Therapie zeigte sich ebenfalls eine gute Wirksamkeit aller drei Medikamente (van Ahlen et al., 2005; Buvat et al., 2006).

In vergleichenden klinischen Untersuchungen unterschieden sich die drei Medikamente in ihrer Pharmakokinetik. Die meisten Patienten zogen Tadalafil wegen seiner langen Wirksamkeit von 36h und Vardenafil wegen seines schnelleren Wirkungseintritts gegenüber Sildenafil vor. Eine tägliche Einnahme eines Phosphodiesterase V Hemmstoffes führte im Vergleich zur Medikamenteneinnahme bei Bedarf zu keiner signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion, scheint aber nach radikaler Prostatektomie bei vorhandenen nächtlichen Erektionen sinnvoll (Porst H., 2004; Hatzichristou D., 2007).

Aus den bisherigen Studien ergibt sich ein relativ harmloses Nebenwirkungsprofil für die Phosphodiesterase V Hemmstoffe. Unerwünschte Wirkungen in Form von Kopfschmerzen, Gesichts-Flush und Dyspepsie, hervorgerufen durch die Relaxierung der arteriellen Gefäßmuskulatur bzw. des unteren Ösophagusphinkters, traten bei unter 5% der Patienten auf. Ebenfalls auf die vasodilatatorische Wirkung zurückzuführen sind die seltenen Nebenwirkungen wie Schwindel und Benommenheit durch einen leichten Blutdruckabfall. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonus waren dieselben schwachen Nebenwirkungen wie in anderen Patientenkollektiven zu beobachten. Visuelle Störungen traten bei weniger als 3% der Patienten, die Sildenafil einnahmen auf. Myalgien und Rückenschmerzen gehörten zu den sel-

tenen Nebenwirkungen unter Tadalafil-Einnahme (van Ahlen et al., 2005; Briganti et al., 2006). Eine Kombination von Phosphodiesterase V-Hemmstoffen mit Nitraten oder NO-Donatoren ist absolut kontraindiziert. Während diese Medikamente bei einem Normotoniker zu einer leichten Blutdrucksenkung mit den bereits beschriebenen Nebenwirkungen führt, potenzieren Phosphodiesterase V-Hemmstoffe bei Nitrat-Anwendern den vasodilatatorischen Effekt des zirkulierenden NO, was zu einem plötzlichen starken Blutdruckabfall führen kann. Die gleichzeitige Gabe mit nicht uroselektiven Alpha-Adreno-Rezeptorblockern sollte vermieden werden. Eine exakte Medikamentenanamnese und gegebenenfalls kardiologische Abklärung sollte daher vor der Verordnung erfolgen (Informationen zu Sildenafil, Dtsch Ärztebl., 2000; Chew et al., 2000).

2.1.6.3 Medikamente für die Schwellkörperinjektionstherapie

Seit Mitte der 80er Jahre existiert mit der Therapieoption der intracavernösen Injektion vasoaktiver Substanzen, der sogenannten Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT), auch bei organogener nicht-endokriner erektiler Dysfunktion eine sehr effektive Behandlungsform, die bei Bedarf eingesetzt werden kann und die mit minimalen systemischen Nebenwirkungen behaftet ist. Von dieser Therapieform sind Patienten mit Hämoglobinopathien, Induratio penis plastica oder idiopathischem Priapismus ausgeschlossen. Die Indikation muß bei Patienten mit schlechtem Visus, starker Adipositas, schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Drogen- oder Medikamentenabusus und psychiatrischen Erkrankungen besonders sorgfältig geprüft werden. Vor Beginn der SKAT muß die Dosis angepaßt und der Patient mehrmals in die Injektionstechnik unterwiesen werden. Der Patient ist über die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere prolongierte Erektionen und die Notwendigkeit diese umgehend behandeln zu lassen, aufzuklären.

Es werden hauptsächlich drei Medikamente zur Schwellkörperinjektionstherapie eingesetzt: Papaverin (20-80mg), Phentolamin (2-4mg), und Prostaglandin E1 (5-40mg) (Stackl et al., 1988; Ishii et al., 1989; Von Heyden et al., 1993; Lee et al., 1988).

Papaverin wirkt als unspezifischer Phosphodiesterase-Hemmer intrazellulär auf der Ebene der "second messenger" zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und

zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Über eine Regulationskaskade führt die Ansammlung von cAMP und cGMP zur Relaxation der glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa. Papaverin kann allerdings als Monosubstanz nicht empfohlen werden: Aufgrund der obligaten Zubereitungsform in saurem Milieu verursacht es häufig irreversible Plaques (1-10,7 %). Es führt außerdem bei vielen Patienten nicht per se zu einer ausreichenden Erektion, während andererseits verlängerte Erektionen oder Priapismen auftreten (in 3-19 % der Fälle bei der Austestung zur Dosisfindung und 0,5-3 % während der Selbstinjektionstherapie mit der Gefahr der Nekrose und Fibrose in den Corpora Cavernosa) (Virag et al., 1994; Truss et al., 1997). Nach Gabe von mehr als 60 mg Papaverin intracorporal wurden zudem systemische Nebenwirkungen wie Schwindel, Hypotension und Flush angegeben (Lue und Tanagho, 1987; Hwang et al., 1989).

Eine Kombination von Papaverin (30 mg/ml) und Phentolamin (1mg/ml) wurde erstmals 1985 propagiert. Phentolamin ist ein Alpha 1- und Alpha 2-Adrenozeptorblocker, der Arterien erweitert und die sympathische Hemmung der Erektion verhindert. Die alleinige Injektion von Phentolamin erzeugt keine befriedigenden Erektionen und wird daher in Kombination mit Papaverin oder Prostaglandin E1 eingesetzt (Montorsi et al., 1995). Unter der Kombinationstherapie mit Papaverin und Phentolamin kam es zu signifikant besseren Ergebnissen als unter einer entsprechenden Monotherapie, was durch einen überadditiven Effekt der beiden Wirkstoffe erklärt wird. Die Wirksamkeit entspricht in etwa der des Prostaglandin E1. Die Erfolgsrate bei einer Kombination von Papaverin 15 mg/ml und Phentolamin 0,5 mg/ml liegt durchschnittlich zwischen 60 und 100% mit den besten Ansprechraten bei neurogener und psychogener erektiler Dysfunktion (Truss et al., 1997). Nach erfolgter Austestung und Festlegung der Dosis werden prolongierte Erektionen seltener gesehen als unter einer Papaverinmonotherapie (bei 3-5% der Patienten und bei weniger als 1% der Injektionen). Das Auftreten schmerzloser Verhärtungen der Tunica albuginea oder in den Corpora cavernosa nimmt mit der Zeit der Therapie und abhängig von der Häufigkeit der Injektionen zu und tritt bei bis zu 57% der Patienten nach 12 Monaten auf. Eine weitere beobachtete Nebenwirkung bei der Papaverin-Phentolamintherapie sind leichte bis mittlere Leberwerterhöhungen (Levine et al., 1989).

Prostaglandin E1 stellt zum jetzigen Zeitpunkt das sicherste und wirkungsvollste Medikament zur Schwellkörperinjektionstherapie dar. Es existiert physiologisch in

der Samenflüssigkeit und führt über die Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und somit zur Relaxation der glatten cavernösen und arteriolären Muskulatur. In verschiedenen Serien wurden Ansprechraten zwischen 70 und 91 % unter bis zu 40 µg PGE1 erreicht (Ishii et al., 1989; Stackl et al., 1988; Hwang et al., 1989; Porst et al., 1989; Gingell 1998). Im Vergleich zu Papaverin und Papaverin/Phentolamin wurde mit PGE1 ein deutlich geringeres Risiko für prolongierte Erektionen beobachtet (1-1,3 %). Dies könnte mit der schnellen Abnahme der PGE1-Konzentration in den Corpora cavernosa und der extrem kurzen Halbwertszeit dieses Medikaments zusammenhängen (van Ahlen et al., 1994).

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind dosisabhängige intrapenile Schmerzen nach Injektion von PGE1 bei bis zu 40 % der Patienten (Hwang et al., 1989; Vanderschueren et al., 1995; Truss et al., 1997). Lokale Schwellkörperveränderungen (Fibrosen, Deviationen, Verhärtungen) wurden nach zweijähriger Injektionstherapie je nach Studie bei 9,3 % der Patienten (Porst et al., 1994) bis 23,3 % der Patienten gesehen (Chew et al., 1996). Dreifachkombinationen aus Prostaglandin E1, Phentolamin und Papaverin führten in einigen Studien auch bei Nonrespondern auf Zweifachkombinationen oder PGE1-Monotherapie zu hohen Ansprechraten von über 90%, wobei die Minimierung der Einzeldosierung bezüglich der Nebenwirkungen vorteilhaft sein könnte (Bennett et al., 1991; Truss et al., 1999).

Weitere Substanzen zur Schwellkörperinjektionstherapie

Der periphere Vasodilatator Moxisylyt Chlorhydrat wurde in einer Multicenter-Studie doppelblind mit PGE1 verglichen. Die Ansprechraten lagen bei Moxisylyt deutlich unter denen bei PGE1 (erfolgreicher Geschlechtsverkehr bei 46 vs 81%). Allerdings traten nach Moxisylytinjektion keine Schmerzen auf, so daß es möglicherweise eine Alternative für Patienten mit intrapenilen Schmerzen unter PGE1 sein könnte (Buvat et al., 1996).

Linsidomin (SIN-1) bewirkt über einen intrazellulären Anstieg der zyklischen Guanosinmonophosphatase eine Relaxation glatter Muskelzellen. Die Substanz rief in einer Untersuchung - nach intracavernöser Gabe von 1mg - bei 69 % der Patienten ausreichende Erektionen hervor, ohne signifikante Nebenwirkungen auszulösen. Wegen seines hohen Sicherheitsprofils und wegen seiner geringen Kosten könnte

Linsidomin bei vielen Patienten eine Alternative zu Papaverin/Phentolamin oder PGE1 darstellen (Truss et al., 1994).

Das "vasoaktive intestinale Polypeptid" (VIP) erhöht die intrazelluläre Konzentration von cAMP und ist ein potenter Dilatator glatter Muskulatur. Eine Rolle als Ko-Neurotransmitter in der cavernösen Muskulatur wird diskutiert. Bei impotenten Männern wurden verminderte Konzentrationen des VIP im Penis gefunden. Bei gesunden Männern führte die Schwellkörperinjektion von VIP jedoch nur zu einer Tumescenzzunahme ohne ausreichende Rigidität. Die Kombination mit Phentolamin (30 µg VIP und 0,5-2 mg Phentolamin) ist dagegen sehr wirkungsvoll. In den bisherigen Studien traten keine verlängerten Erektionen, keine corporalen Fibrosen und nur in sehr geringem Maß Schmerzen auf. Diese Therapie ist allerdings mit hohen Kosten verbunden (Kiely et al., 1989; Gingell, 1998; Gerstenberg et al., 1992).

Das Neuropeptid "Calcitonin Gene-related Peptide" (CGRP) konnte in Nerven in den Corpora cavernosa nachgewiesen werden und spielt möglicherweise eine Rolle bei der Regulation der Kontraktilität glatter cavernöser Muskulatur. Erste Studien bewiesen gute Ansprechraten bei einer Kombination aus CGRP und PGE1 ohne signifikante Nebenwirkungen (Djamilian et al., 1993; Truss et al., 1994).

2.1.6.4 Transdermal und transurethral applizierbare Medikamente

In den letzten Jahren wurden einige Medikamente in Gel- oder Salbenform direkt an der Penisschafthaut appliziert, wobei die bisherigen Studienergebnisse wenig erfolgversprechend sind. Die direkten Vasodilatoren Nitroglyzerin und Minoxidil führten in klinischen Untersuchungen zwar zu einer Dilatation der cavernösen Arterien mit einer leichten Zunahme der Tumescenz, jedoch allenfalls bei Patienten mit leichten Erektionsstörungen zu einer ausreichenden Rigidität (Heaton et al., 1990; Radomski et al., 1994).

Der Phosphodiesterase-Inhibitor Papaverin, transdermal appliziert, erbrachte ebenfalls enttäuschende Ergebnisse (Kim et al., 1995).

Die intraurethrale Applikation von PGE1 (Medicated Urethral System for Erection-MUSE®) zeigte in ersten Studien bei Dosen zwischen 125 und 1000 µg und einem Beobachtungszeitraum von bis zu zwei Jahren hohe Wirkungsraten (70 %) bei guter Patientenakzeptanz (89,5%). Leichte penile Schmerzen traten bei der trans-

urethralen Anwendungsform bei 32,7 % der Patienten auf; es kam zu keinen Priapismen, Fibrosen oder urethralen Strikturen. Die bei 5,1 % der Patienten beobachteten Mikro- und Makrohämaturien wurden am ehesten durch unsachgemäße Handhabung der sterilen Einmalsysteme hervorgerufen. Als systemische Nebenwirkung trat selten und dosisabhängig Schwindel bei 1,9 % der Patienten auf (Padmanathan et al., 1997; Spivack et al., 1997). Sogar Patienten, die unter der SKAT keine befriedigenden Erektionen hatten, erreichten in 58 % der Fälle unter 125 mg oder 250 mg transurethral appliziertem Alprostadil für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (Engel und McVary, 1998). Einige Untersuchungen aus dem Jahr 1998 ergaben bei nichtselektionierten Patienten allerdings deutlich geringere Ansprechraten, die zum Teil bei nur 25 % lagen (Galea et al, 1998; Fulgham et al., 1998).

2.1.6.5 Vakuumerektionshilfen

Vakuumsaugpumpen sind eine nicht-invasive, preiswerte, einfache und sichere Therapieoption mit hohen Erfolgsraten (77-91 %), die auch bei veno-okklusiven Störungen und unvollständigen Erektionen unter SKAT gut wirken. Auch nach Explantation einer Penisprothese verhilft die Vakuumsaugpumpe bis zu 70 % der Patienten zu einer guten Erektion (Lewis und Witherington, 1997). Diese Therapieform wird am besten von älteren Patienten und Patienten in einer längeren Partnerschaft akzeptiert und ist in den USA weit verbreitet (Turner et al., 1990; Witherington 1989). Die Akzeptanz ist in Deutschland deutlich geringer. Gründe sind die nicht gerade diskrete Anwendungsweise, die fehlenden Gliedsteife unterhalb des Spannungsrings, der zeitlich limitierte Einsatz (30 Minuten) und der Diskomfort durch den Spannungsring, besonders während der Ejakulation. Die Akzeptanzrate liegt bei nur 27 % der Patienten, die auf die SKAT positiv reagieren. Bei Nonrespondern der intrakavernösen Injektionstherapie liegt die Akzeptanz dieser Therapieform bei 45 %. Daher ist sie für diese Patientengruppe und alle nicht kausal therapierbaren Formen der erektilen Dysfunktion eine geeignete Behandlungsalternative (Derouet und Zehl, 1993).

2.1.6.6 Gefäßchirurgie und Penisprothesen

Operationen am penilen Gefäßsystem, die den arteriellen Zufluß fördern oder veno-okklusive Störungen beheben sollen, sind nur bei einer kleinen Zahl sorgfältig ausgesuchter Patienten sinnvoll. Die besten Ergebnisse werden bei jungen Patienten mit isolierter arterieller Läsion nach einem Trauma erzielt. Insgesamt sind Erfolgsraten von Revascularisierungsoperationen der Arteria epigastrica oder Arteria femoralis mit cavernösen und/oder dorsalen Arterien von 50-60 % bekannt (Crespo et al., 1982; Goldstein et al., 1986). Exzision, Embolisation und Ligation tiefer dorsaler Venen, cavernöser und ektopischer Venen bei Männern mit caverno-venöser Insuffizienz und guter arterieller Funktion zeigten nach 6 Monaten Follow-up in verschiedenen Zentren eher unbefriedigende Ergebnisse (Wespes und Schulmann, 1993).

Die Implantation einer Penisprothese ist indiziert, wenn alle anderen Therapieverfahren unwirksam oder nicht zufriedenstellend sind, da für die Implantation das Corpus cavernosum zerstört wird und diese Therapieoption somit irreversibel ist. Es stehen rigide, semirigide und hydraulische Penisprothesen zur Auswahl. Patienten bevorzugen meistens die hydraulische Penisprothese, die bei Bedarf über eine Pumpe aus einem Flüssigkeitsreservoir gefüllt und damit versteift wird. Die Langzeitergebnisse sind bei korrekt selektionierten und aufgeklärten Patienten gut. Bei der seit 1983 produzierten hydraulischen Penisprothese liegt die Revisionsrate wegen mechanischer Komplikationen oder Infektionen bei ungefähr 5 % nach 10 Jahren. Die Patientenzufriedenheit ist mit 90-93 % der Anwender sehr hoch (Malloy et al., 1986; Wilson et al., 1988).

3. DAS MEDIKAMENT NALTREXON

3.1 Chemische Klassifikation

Naltrexon ist ein Cyclopropylderivat von Oxymorphon und chemisch nahe verwandt mit den Opiatantagonisten Naloxon und Nalorphin. Die n-Propenyl-Gruppe des Naloxons wurde bei Naltrexon durch eine Cyclopropylmethylgruppe ersetzt. Diese Veränderung bewirkt, daß Naltrexon im Gegensatz zu Naloxon und Nalorphin peroral applizierbar ist und eine längere Wirkdauer besitzt.

3.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

3.2.1 Agonistische und antagonistische Wirkungen

Naltrexon ist ein relativ reiner kompetitiver Antagonist an den Opiatrezeptoren mit sehr geringen agonistischen Eigenschaften (Ginzburg und MacDonald, 1987). Die analgetische Aktivität war in unspezifischen Tests im Vergleich zu Naloxon und Morphin bei Mäusen nicht vorhanden; bei Ratten wurden schwache agonistische Wirkungen beobachtet (Blumberg und Dayton, 1974).

Menschen nach Opiatentzug reagierten auf die Gabe von 100 mg Naltrexon mit einer Miosis der Pupillen (Vereby et al., 1976; Martin et al., 1973). Der Grad der Miosis korrelierte jedoch nicht mit der gemessenen Konzentration von Naltrexon im Plasma. Vereby et al. (1981) stellten die Hypothese auf, daß die N-Dealkylation des Naltrexonmoleküls zu kleinen Konzentrationen von Noroxymorphon führt, das die agonistische Wirkung verursachen könnte. Weitere agonistische Wirkungen betreffen die Atmung, die Körpertemperatur und die Schmerzschwelle. Unter 20-160 mg Naltrexon kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der sublingualen Temperatur, der Atemzugfrequenz sowie zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle (Gritz et al., 1976).

Die opiatantagonistische Wirkung von Naltrexon konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. In Tierstudien antagonisierte Naltrexon in geringen Dosen (0,1-0,3 mg/kg) bei Tauben und Affen die Wirkung von Morphin (3 mg/kg), sogar dann, wenn Naltrexon bis zu 16 Stunden vor der Morphingabe injiziert wurde (Goldberg et al., 1981). Naltrexon antagonisierte auch die durch Fentanyl hervorgerufene

Atemdepression bei Hunden (Freye et al., 1983) und verhinderte eine stressinduzierte Erhöhung der Kortikosteroide bei Mäusen (Gibson et al., 1979). Naltrexon war bei Tieren deutlich länger wirksam als Naloxon, und die Wirkung war drei- bis zehnmal stärker. Meyerson und Terenius (1977) fanden bei Ratten nach intraventrikulärer Injektion von $1\mu\text{g}$ β -Endorphin eine deutliche Abnahme der Paarungen. Diese Wirkung konnte durch vorherige Gabe von Naltrexon (1mg/kg) antagonisiert werden. Bei einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht wurde die Entwicklung einer physischen Opiatabhängigkeit bei Mäusen größtenteils verhindert (Bhargava, 1978). Naltrexon rief an morphinabhängigen Rhesusaffen Entzugssymptome mit ca. 12-facher antagonistischer Wirkung im Vergleich zu Nalorphin und 2,5-facher antagonistischer Potenz im Vergleich zu Naloxon und Cyclazocin hervor (Valentino et al., 1983).

Um die antagonistischen Eigenschaften von Naltrexon am Menschen zu prüfen, wurden Studien mit Heroinabhängigen, Methadonabhängigen und Patienten nach Drogenentzug durchgeführt. In diesen Studien antagonisierten $20\text{-}200\text{ mg}$ Naltrexon die Opiatwirkung von Heroin oder Methadon je nach Dosis bis zu 72 Stunden. Die Opiatwirkung von Heroin (25 mg) war 24 Stunden nach Naltrexongabe (100 mg) noch zu 90% blockiert (Charney et al., 1984; Martin et al., 1973; Resnick et al., 1974). Bei Opiatabhängigen kommt es unter Naltrexon zu schweren Entzugserscheinungen. Naltrexon ist am Menschen ca. siebzehnmal stärker als Nalorphin und zweimal so stark wie Naloxon in Bezug auf das Herbeiführen einer Abstinenz wirksam (Martin et al., 1973).

Der Metabolit β -Naltrexol ist ein schwächerer Antagonist als Naltrexon, trägt jedoch zu der langen Wirkdauer von Naltrexon bei. Die antagonistische Wirkung des Metaboliten β -Naltrexol hatte bei Ratten und Mäusen $1/26$ und $1/52$ der Wirkung von Naltrexon, hielt jedoch vier- bzw. neunmal so lange an (Ginzburg und MacDonald, 1987).

3.3 Neuroendokrine Wirkungen

Da die in der Literatur zu findende Anzahl der Studien über die endokrinen Wirkungen von Naltrexon beschränkt ist, werden in diesem Abschnitt auch Studien berücksichtigt, die die Wirkung von Naloxon auf die Hormonsekretion beschreiben.

3.3.1 Gonadotropine

Sowohl Opiatagonisten wie Heroin, Morphin und Methadon als auch Opiatantagonisten zeigen eine Vielzahl von Wirkungen auf die Hormonsekretion. Viele Studien an Ratten konnten belegen, daß Opiate die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) hemmen und die Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) leicht reduzieren. Die Opiatantagonisten Naloxon und Naltrexon bewirkten dagegen einen Anstieg der LH- und teilweise der FSH-Spiegel (Cicero et al., 1977; Bruni et al., 1977; Bhanot und Wilkinson, 1983). Eine Studie an männlichen Ratten von Cicero et al. (1979) zeigte bereits Minuten nach subcutaner Injektion von Naloxon und Naltrexon stark erhöhte LH-Werte mit einem Maximum nach 20 Minuten. Morphin senkte die durch den Antagonisten hervorgerufene Erhöhung der LH-Werte in Abhängigkeit von der Dosierung.

An gesunden Männern ohne Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte riefen sowohl Naloxon als auch Naltrexon signifikante Erhöhungen der LH-Spiegel hervor (Mendelson et al., 1979; Morley et al., 1980; Fraioli et al., 1985). Nach Verabreichung von 50 mg Naltrexon konnte ein signifikanter Anstieg der Frequenz und der Amplituden der LH-Pulse gemessen werden (Ellingboe et al., 1982; Veldhuis et al., 1983). Untersuchungen zeigten, daß bioaktives und immunoaktives LH in den erhöhten Pulsamplituden nach Naltrexongabe im gleichen Konzentrationsverhältnis wie unter basalen Bedingungen vorhanden sind. Die hohen LH-Werte nach Naltrexongabe korrespondieren daher auch mit einer größeren Menge biologisch aktiver LH-Moleküle (Urban et al., 1988; Veldhuis et al., 1987; Beitens et al., 1977). Auch bei drogenabhängigen Probanden führte die Einnahme von Naltrexon zu Erhöhungen des LH-Spiegels (Mendelson et al., 1980; Mirin et al., 1976). Bei übergewichtigen Patienten dagegen veränderte Naltrexon (50 und 100 mg) die LH-Spiegel im

Vergleich zu Werten unter Placebo nicht (Atkinson, 1984).

Der Einfluß endogener Opiate auf die Gonadotropine während der sexuellen Maturation wurde ebenfalls untersucht. Bhanot und Wilkinson (1983) bewiesen an Ratten, daß es zu einer Abnahme der hemmenden Wirkung der Opiate auf die LH-Sekretion im Laufe der sexuellen Maturation kommt. Untersuchungen an Jungen vor der Pubertät und in der Spätpubertät förderten große Unterschiede in der Reaktion auf den Opiatrezeptorblocker Naltrexon bezüglich der LH-Werte zu Tage. Bei noch nicht geschlechtsreifen Jungen führte die Medikation (25 mg Naltrexon alle zwei Tage) zu einem signifikanten Abfall der mittleren LH-Konzentration, der Frequenz der LH-Pulse und der maximalen Serumkonzentrationen. Weiter entwickelte Jugendliche (Tanner IV-V) reagierten dagegen auf eine Dosis von 50 mg jeden zweiten Tag mit einem signifikanten Anstieg der mittleren LH-Konzentration und einer signifikant erhöhten Frequenz der LH-Pulse. Die Autoren unterstützen mit dieser Studie die Hypothese, daß in der Pubertät bei Männern nicht nur die hypothalamisch-hypophysäre Empfindlichkeit gegenüber dem negativen Feedback der Sexualhormone abnimmt, sondern daß sich auch eine abnehmende Empfindlichkeit gegenüber der hemmenden Wirkung der Opiate einstellt (Mauras et al., 1986).

Dieselben Autoren berichteten 1987 über den Einfluß von Naltrexon auf LH-, Testosteron-, und FSH-Werte bei Jugendlichen in der späten Pubertät. Neben einer signifikanten Zunahme der LH-Puls-Frequenz zeigte sich eine erhöhte mittlere Testosteronkonzentration über 24 Stunden sowie eine deutliche Zunahme der Testosteron-Puls-Frequenz mit einer kürzeren Peakdauer. Es kam außerdem unter dem Einfluß von Naltrexon zu erhöhten mittleren FSH-Konzentrationen. FSH-Spiegel zeigten eine zirkadiane Periodik und hatten eine signifikant positive Korrelation mit gleichzeitig und mit zehn Minuten früher auftretenden LH-Amplituden (Veldhuis et al., 1987).

Untersuchungen an älteren Männern ergaben, daß diese unter normalen Bedingungen die gleiche Frequenz von LH-Pulsen haben wie junge Männer, jedoch eine geringere Frequenz hoher LH-Amplituden, niedrigere maximale Amplituden und geringere mittlere LH-Amplituden. Die Gabe von 40mg Naltrexon bewirkte bei den durchschnittlich 75 Jahre alten Probanden nur eine leichte Erhöhung der basalen LH-Werte und keine Veränderung der LH-Pulsfrequenz. Die jungen Männer reagierten dagegen, wie auch in vorhergegangenen Studien, mit einem signifikanten Anstieg der mittleren LH-Konzentration, der Frequenz der LH-Pulse, der Höhe der

Amplituden im Mittel und der Frequenz der hohen LH-Amplituden (Vermeulen et al., 1989).

Der Abfall der LH-Serumkonzentration durch Opiate als auch der Anstieg durch Opiatrezeptorantagonisten scheint durch Opiatrezeptoren vermittelt zu werden. Alle Opioide erniedrigen die Serum-LH-Werte, und ihre relative Potenz korreliert mit ihrer Affinität zu Opiatrezeptoren im Gehirn. Zudem hemmen Naloxon und Naltrexon kompetitiv die Wirkung der Opiate auf den LH-Spiegel; das exogene Opiat Morphin machte den Effekt von Naloxon in einer der Dosis entsprechenden Stärke rückgängig. Die negative Feedback-Kontrolle des LH-Spiegels durch Testosteron wurde durch die Gabe von Naloxon ebenfalls verhindert (Cicero et al., 1977; Cicero et al., 1979).

3.3.2 Prolaktin (PRL) und Growth Hormone (GH)

Wie zahlreiche Studien belegen, lösen Morphin und andere Agonisten bei Tieren und Menschen einen Anstieg der Prolaktinwerte aus. Am Menschen führte die Gabe von β -Endorphin, einem Enkephalin-Analogon (DAMME), sowie von Methadon und Heroin zu einem signifikanten Anstieg des Prolaktinspiegels (Stubbs et al., 1978; Gold et al., 1977; Reid et al., 1981; Grossmann und Rees, 1983). Nach Heroinverabreichung über zehn Tage kam es jedoch nicht wie nach einmaliger Gabe zu Prolaktinwerterhöhungen. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß es zu einer Toleranzentwicklung gegenüber Opiaten in Bezug auf die Prolaktinausschüttung kommt.

Der Opiatrezeptorantagonist Naloxon ließ bei Ratten die Konzentration von PRL und GH deutlich sinken (Bruni et al., 1977). Am Menschen scheint die alleinige Gabe eines Opiatrezeptorantagonisten den basalen Prolaktinspiegel jedoch nicht zu verändern. Naltrexon antagonisierte zwar die durch Opiatwirkung erhöhten Prolaktinwerte, bewirkte bei Menschen jedoch keinen Abfall des basalen Prolaktinspiegels im Serum (Ellingboe et al., 1980; Janowski et al., 1978; Morley et al., 1980; Volavka et al., 1980; Veldhuis et al., 1983). Auch durch Hypoglykämie, Arginin oder Stress erhöhte Prolaktinspiegel wurden durch Naloxoninfusion nicht verändert (Grossmann und Rees, 1983; Morley et al., 1980). Moretti et al. (1983) waren aber im Gegensatz zu Mayer, Wessel und Koebberling (1980) in der Lage, bei professionellen Athleten den Anstieg von Prolaktin während starker körperlicher Anstrengung durch 18 mg/h

Naloxon zu antagonisieren.

Bei adipösen Patienten führte die Langzeitgabe von Naltrexon zu keiner Veränderung der Prolaktinwerte (Atkinson 1984). Auch erhöhte Prolaktinwerte bei Patienten mit Prolaktinomen wurden durch Naloxon nicht verändert (Tolis et al., 1982).

Bezüglich der Wirkung der Opiate und ihrer Rezeptorantagonisten auf die GH-Freisetzung existieren viele widersprüchliche Studienergebnisse, und es werden adrenerge, dopaminerge und histaminerge Wirkungsweisen diskutiert (Stubbs et al., 1978; Grossmann und Rees, 1983). Insgesamt scheinen Opiate nur in Ausnahmesituationen Modulatoren des GH-Spiegels zu sein (Moretti et al., 1983).

3.3.3 Testosteron

In Tierstudien konnte gezeigt werden, daß Opiatagonisten den Testosteron-Spiegel um mehr als 85 % senken und Naloxon diese Wirkung kompetitiv verhindert (Cicero et al., 1976). An kastrierten Ratten blockierte Naloxon die negative Feedbackwirkung von Testosteron auf den LH-Spiegel, was die Annahme zuläßt, daß neben der Hemmung der hypothalamisch-hypophysären LH-Achse durch endogene Opiode auch die androgenabhängige Feedbackkontrolle dieser Achse beeinflusst wird (Cicero et al., 1979).

Bei Heroinabhängigen wurden im Vergleich zu gesunden Männern signifikant verringerte Testosteronwerte gefunden. In hierzu entwickelten Studien ließ sich beweisen, daß auch die einmalige Gabe von Heroin einen signifikanten Abfall des Testosteronspiegels zur Folge hat (Azizi et al., 1973; Mendelson et al., 1980). Die Senkung der Testosteronwerte korrelierte dabei mit der verabreichten Heroinmenge (Mendelson et al., 1975).

In Studien mit Opiatrezeptorantagonisten rief Naltrexon bei Jungen (14-15 Jahre) mit dem Anstieg der LH-Spiegel auch signifikante Anstiege der mittleren Sekretionsrate von Testosteron, der Testosteronpulsfrequenz und der Testosteronamplituden hervor. Die zirkadiane Periodik des Testosteronspiegels (maximale Werte am Morgen und am späten Abend) und dessen enger zeitlicher Zusammenhang mit den Konzentrationen von LH und FSH wurde in mehreren Untersuchungen belegt. Testosteron und FSH stiegen gleichzeitig mit den LH-Werten an oder die Testosteronamplituden folgten mit einer Verzögerung von 10-20 Minuten auf die LH-Ampli-

tuden (Veldhuis et al., 1987; Mauras et al., 1987).

Eine Doppelblindstudie zeigte auch bei erwachsenen Männern einen signifikanten Anstieg der Serum-Testosteron-Konzentration durch Opiatrezeptorblockade. Es folgten allerdings nur gelegentlich Anstiege in der Testosteronkonzentration auf LH-Peaks, so daß diese Studie keinen eindeutigen zeitlichen Zusammenhang zwischen LH- und Testosteronkonzentrationen nachweisen konnte (Veldhuis und Dufau, 1983).

In vielen Studien folgten auf eine Opiatrezeptorblockade zwar erhöhte LH-Konzentrationen im Serum, jedoch gingen nur selten Veränderungen des Testosteronspiegels damit einher (Morley, 1981; Fraioli et al., 1982). Es bestehen allerdings Zusammenhänge zwischen Opiatrezeptorblockern und Anstieg der bioaktiven LH-Konzentration einerseits und zwischen Verlauf des LH- und Testosteronspiegels andererseits. Die Wirkung der Opiatrezeptorblocker auf den Testosteronspiegel ist somit nicht eindeutig geklärt.

3.3.4 ACTH und Kortison

ACTH wird gleichzeitig mit β -Endorphin aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt. Untersuchungen an Tieren zur Veränderung der ACTH- und Kortisonausschüttung durch Opiate und Opiatantagonisten lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Bei Ratten, Hunden und Mäusen erhöhten Opiate die Kortisolspiegel. In zwei dieser tierexperimentellen Studien führte überraschenderweise auch die Gabe eines Opiatrezeptorblockers zu einem Anstieg des ACTH- bzw. des β -Endorphin- und Kortisonspiegels (Gibson et al., 1979; Levin et al., 1981; Jezova et al., 1982).

In-vitro-Studien an Hypophysenvorderlappen und Hypothalamusgewebe ergaben, daß Opiate und Opiatantagonisten keine direkte Wirkung auf die Ausschüttung von β -Endorphin bzw. ACTH aus der Hypophyse haben. Opiate scheinen hauptsächlich auf hypothalamischer Ebene die Corticotropin-releasing-factor (CRF)-Ausschüttung zu beeinflussen (Levin et al., 1981; Bruhn et al., 1984). Weitere Studien wiesen allerdings auch auf eine mögliche Rolle von Katecholaminen, Vasopressin und Histamin in der Regulation des ACTH-Spiegels hin (Pfeiffer und Herz, 1984).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, bewirkten Opiate in anderen Tierstudien - in vitro und in vivo - einen Abfall der ACTH-Spiegel. Naloxon beeinflusste die basale

oder durch Vasopressin erhöhte Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen nicht (Pfeiffer und Herz, 1984; Lamberts et al., 1983).

Diese Beobachtungen an Tieren deuten sowohl auf eine stimulierende als auch auf eine hemmende Wirkung der Opiate auf die Freisetzung von ACTH hin. Sie belegen außerdem, daß man von zusätzlichen Einflüssen auf die ACTH- und Kortison-Sekretion durch Katecholamine, Vasopressin und Histamin auszugehen hat.

Beim Menschen setzen sowohl endogene als auch exogene Opiate die Ausschüttung von ACTH und Kortison herab (Morley, 1981; Stubbs et al., 1978; Volavka, 1979). Stubbs et al. (1978) beschrieben die Hemmung der ACTH- und Kortisol-Freisetzung durch ein Met-Enkephalin Derivat (FK 33824), das sogar die Wirkung des Stimulus Vasopressin auf die ACTH-Ausschüttung antagonisierte. Dermorphin - ein synthetisches Opiat - führte zu einem leichten Abfall von ACTH und einer signifikanten Abnahme des Kortisonspiegels (Degli et al., 1983).

Naltrexon und Naloxon konnten die Wirkung der Opiatagonisten auf die ACTH-Sekretion umkehren und in hohen Dosen sogar zu einer signifikant gesteigerten Ausschüttung von ACTH und Kortison führen (Grossman und Besser; 1982, Morley et al., 1980, Volavka et al., 1980; Degli et al., 1983). Der stressinduzierte Anstieg von ACTH wurde ebenfalls durch hohe Dosen Naloxon gesteigert (Morley et al., 1980).

Bei Frauen ließ die Verabreichung von Naltrexon am Anfang des Zyklus (frühe folliculäre Phase) den ACTH- und Kortisonspiegel ansteigen (Mendelson et al., 1986).

Die Langzeitgabe von Naltrexon bewirkte bei adipösen Patienten jedoch keine Veränderung der ACTH-Spiegel (Atkinson et al., 1985).

Die in vielen Studien ausgebliebene Wirkung von Naloxon und Naltrexon auf die ACTH-Ausschüttung könnte in der Verwendung zu geringer Mengen des Opiatrezeptorantagonisten begründet sein (Pfeiffer und Herz, 1984).

Es ist allerdings noch nicht bewiesen, daß die Wirkung großer Mengen von Naloxon und Naltrexon wirklich auf einen Antagonismus an Rezeptoren endogener Opiode zurückzuführen ist. Nach einer Studie von Grossman und Besser (1982), in der der Anstieg des Kortisonspiegels nach Naloxongabe durch Adrenozeptorblockade verhindert wurde, könnten beim Menschen auch noradrenerge Mechanismen eine Rolle in der Hemmung der ACTH-Freisetzung durch Opiode spielen.

3.3.5 Noradrenalin

In Bereichen des Gehirns mit hohem Vorkommen noradrenerger Perikarien und Dendriten - wie dem Locus coeruleus, dem Nucleus tractus solitarius, dem Corpus amygdaloideum, dem Septum, dem Nucleus arcuatus, dem dorsalen Thalamus und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks - wurden auch Rezeptoren und die Neurone endogener Opioide gefunden. (Uhl et al., 1979; Pickel et al., 1979; Atweh et al., 1977)

Nach in-vitro-Studien an Hirnpräparaten von Tieren hemmen Opiate die Noradrenalin ausschüttung aus dem Locus coeruleus (Korf et al., 1974). Morphin und andere Opiate verursachen aber über diese Hemmung der Locus coeruleus-Aktivität eher einen Anstieg als eine Senkung der Konzentration des Hauptmetaboliten von Noradrenalin (3-methoxy-4-hydroxyphenethylenglykol- =MHPG). Beide Reaktionen waren durch Naloxon reversibel (Strahlendorf et al., 1980; Lo Pachin und Reigle, 1978). Ebenfalls für eine Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin durch Opioide spricht ein erhöhter Noradrenalin Gehalt im Hypothalamusgewebe nach Morphingabe (leicht) und β -Endorphingabe (deutlich). Verabreichung von Naloxon allein oder nach Morphinapplikation bewirkte keine signifikante Änderung des Noradrenalin Gehalts im Hypothalamus von Ratten (McIntosh et al., 1980).

Studien an Ratten und nichtmenschlichen Primaten demonstrierten, daß die noradrenerge Aktivität im Gehirn während des Opiatentzugs deutlich erhöht ist und daß Opiatrezeptorblocker die MHPG-Konzentration im Gehirn, im Liquor und im Plasma deutlich erhöhen (Aghajanian, 1978; Lavery und Roth, 1980).

Am Menschen wurden die Symptome des Opiatentzugs durch Naltrexon deutlich gesteigert. Die Plasma-Konzentrationen des freien MHPG stiegen unter Naltrexon im Vergleich zu den Werten unter Plazebo signifikant an, und es kam zu einer signifikanten Korrelation zwischen Entzugssymptomen und MHPG-Konzentration im Plasma. Zudem reduzierte oder verhinderte der adrenerge alpha 2-Rezeptoragonist Clonidin sowohl die Veränderungen der MHPG-Konzentrationen in Hirn, Liquor und Plasma von Tieren als auch die Entzugssymptomatik bei Menschen (Aghajanian, 1978; Lavery und Roth, 1980; Charney et al., 1984).

3.4 Wirkort und Wirkungsweise

Naltrexon ist ein kompetitiver Antagonist an Opiatrezeptoren. Momentan geht man von mindestens drei Opiatrezeptorsubtypen aus, dem mü-, dem delta- und dem kappa-Rezeptor. Forscher haben eine Reihe von weiteren Rezeptortypen gefunden, die teilweise durch Studien charakterisiert werden konnten. Unter diesen Rezeptoren sind ein mü-1-Rezeptor, zu dem die meisten Opiatfamilien eine hohe Affinität zeigen, ein sigma-Rezeptor, ein β -Endorphin-spezifischer Rezeptor und Subtypen des kappa-Rezeptors (Su, 1985; Latasch und Christ, 1986).

Die Unterschiede im Wirkungsspektrum der einzelnen Opioide sind durch deren unterschiedliche Affinität und intrinsische Aktivität an den verschiedenen Rezeptorsubtypen bedingt. Hinzu kommt ein unterschiedliches Verteilungsmuster der mü-, delta-, kappa-, und sigma-Rezeptoren im Zentralnervensystem. Pfeiffer et al. fanden 1982 unterschiedliche Verteilungsmuster von mü-, delta-, und kappa-Rezeptoren im frontalen und parietalen Cortex, im Putamen, Pallidum und Nucleus caudatus, im Thalamus und Hypothalamus und im periaquäduktalen Höhlengrau. Kappa-Rezeptoren waren verhältnismäßig stark in Bereichen des Gehirns vertreten, von denen man annimmt, daß sie an den endokrinen Wirkungen der Opiate beteiligt sind: Hypothalamus anterior, Amygdala und Hippocampus.

Naltrexon zeigt eine hohe Affinität zu den mü-, kappa-, und delta-Rezeptoren mit einer ungefähr gleichstarken Affinität zu den mü- und kappa-Rezeptoren (Loew et al., 1989).

In Tierstudien konnte von Tempel et al. (1982) gezeigt werden, daß die Anzahl der Opiatrezeptoren vom mü-, delta-, und kappa-Typ durch Langzeitgabe von Naltrexon zunimmt. Die Anzahl der Rezeptoren vom sigma-Typ veränderte sich jedoch nicht. Nach erfolgter Langzeitbehandlung mit Morphin bewirkte Naltrexon eine neuronale Überempfindlichkeit im Locus coeruleus (Bardo et al., 1983).

Im Rückenmark wurden ebenfalls verschiedene Opiatrezeptoren entdeckt (mü-, delta- und gamma-Rezeptoren). Eine Wirkung von Naltrexon durch Besetzung auch peripherer mü- und delta-Rezeptoren im Rückenmark ist daher wahrscheinlich.

Pharmakologische Experimente ebenso wie Studien mit Adrenozeptorblockern (Phentolamin, Yohimbin, Delquamin) weisen auf eine modulatorische Rolle von Noradrenalin an der Kontrolle der penilen Erektion im Gehirn oder im Rückenmark hin.

Eine kleine Anzahl supraspinaler Zentren inklusive dem Locus coeruleus sendet noradrenerge Fasern ins Gehirn und ins Rückenmark und dabei auch in Gebiete, die an der Auslösung einer Erektion beteiligt sind (Giuliano und Rampin, 2000). Da die Konzentration des Noradrenalinhauptmetaboliten (MHPG) in Gehirn, Liquor und Plasma unter Opiatrezeptorblockern wie Naltrexon ansteigt, ist ein Erklärungsansatz zur Wirkungsweise von Naltrexon der Einfluß auf das noradrenerge System.

Es wurde von vielen Autoren die Vermutung geäußert, daß die Opiatrezeptorblocker auf der Ebene des Hypothalamus wirken. In vivo- und in vitro-Studien am Hypothalamus von Tieren zeigten, dass Opiatrezeptorblocker und Antikörper gegen β -Endorphin und Dynorphin die Ausschüttung von LH-RH bzw. LH deutlich erhöhte. Opiate allein veränderten die Menge des freigesetzten LH-RH nicht (Wilkes und Yen, 1981; Blank und Roberts, 1982; Schulz et al., 1981).

Anscheinend sind Opiate an der tonischen Hemmung der LH-RH-Freisetzung im Hypothalamus beteiligt. Diese Wirkung beruht auf einer Hemmung der neuronalen LH-RH-Ausschüttung direkt an LH-RH-Axonon oder indirekt an norepinephrineren Fasern, die die LH-RH-Sekretion stimulieren (Grossmann, 1983).

Neuere Studien weisen darauf hin, daß Opiode auch auf die Hypophyse wirken, wo sie direkt LH-sekretierende Zellen hemmen. In der Hypophyse fand man Opiatrezeptoren mit relativ hoher Affinität und Kapazität. Die Inkubation von Hypophysen von Ratten mit β -Endorphin-Antiserum oder nur mit Naltrexon erhöhte signifikant die basale und die durch LH-RH gesteigerte Ausschüttung von LH, während Morphin die basale und die durch LH-RH gesteigerte Freisetzung von LH senkte (Blank et al., 1986).

Am Menschen bewirkte die intravenöse Verabreichung von synthetischem β -Endorphin einen signifikanten Abfall der LH-Spiegel, was ebenfalls für dessen Beteiligung an der Kontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-LH-Achse spricht (Reid et al., 1981).

Opiatrezeptorblocker wie Naltrexon könnten neben der Wirkung auf die Hypophysen-Hypothalamus-LH-Achse direkt auf testikulärer Ebene angreifen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß sich Leydig-Zellen und Sertoli-Zellen durch endogene testikuläre Opiate gegenseitig beeinflussen (Orth, 1986). Die Ergebnisse weisen auf eine hemmende Wirkung der intratestikulären Opiate auf das Sertolizellwachstum und die Sekretion von ABP (Androgen Binding Protein) hin (Gerendai et al., 1986), die möglicherweise über die Ausschüttung von LH-RH bzw. LH aus dem Hypothalamus

lamus bzw. aus der Hypophyse gesteuert werden (Tsong et al., 1982; Fabbri et al., 1988).

3.5 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Naltrexon nach oraler, intravenöser und subcutaner Verabreichung wurde an gesunden und an ehemals drogenabhängigen Probanden untersucht.

3.5.1 Absorption und Plasmakonzentration

Nach oraler Verabreichung wird Naltrexon rasch absorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach einer Stunde (19-44 µg/l nach Applikation von 100 mg Naltrexon). Nach einmaliger oder mehrmaliger Verabreichung von Naltrexon wird die maximale Plasmakonzentration gleich schnell erreicht. Bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration des Hauptmetaboliten - β-Naltrexol - dauerte es nach einmaliger Gabe zwei Stunden, nach mehrfacher Gabe von Naltrexon eine Stunde (Vereby et al., 1976; Meyer et al., 1984). Die Plasmakonzentration von β-Naltrexol war zu allen Meßzeitpunkten 1,5-10 mal höher als die Plasmakonzentration von Naltrexon (Wall et al., 1981). Die Plasmakonzentrationen fielen in den ersten 24 Stunden biexponentiell ab.

Die Halbwertszeit von oral verabreichtem Naltrexon, errechnet aus der Urinexkretion am Menschen, betrug nach einmaliger Dosis 10,3 Stunden, die von β-Naltrexol 12,7 Stunden. Nach 24 Stunden kam es allerdings zu einem zweiten extrem langsamen Abfall der Plasmakonzentrationen. Die geschätzten Halbwertszeiten dieser letzten Phase sind 96 Stunden für Naltrexon und 18 Stunden für β-Naltrexol. Es gab jedoch keine Hinweise auf Akkumulation (Vereby et al., 1976). Cone et al. (1974) berichteten von einer Halbwertszeit von 1,1 Stunden für Naltrexon und 14 bis 18 Stunden für β-Naltrexol. Die orale Bioverfügbarkeit betrug in verschiedenen Studien 5 % (Meyer et al., 1984), 20 % (Vereby et al., 1976) und 60 % (Wall et al., 1981). Diese großen Abweichungen der Messungen hingen nicht mit der Häufigkeit der Naltrexongabe zusammen.

Die mittlere Plasmakonzentration betrug eine Stunde nach oraler Gabe von 100 mg Naltrexon 43,6 µg/l und korrelierte mit durch Heroinverabreichung hervorgerufenen Entzugssymptomen. Der Hauptmetabolit β-Naltrexol wurde zwei Stunden nach Naltrexongabe in seiner maximalen Konzentration (mittlere Konzentration 87,2 µg) gefunden und korrelierte weniger mit Entzugssymptomen. Daraus kann geschlossen werden, daß der Opiatantagonismus hauptsächlich durch Naltrexon bewirkt wird (Vereby et al., 1976). Die lange Dauer der Naltrexonwirkung ist allerdings nicht vollständig erklärt. Es wird angenommen, daß der Hauptmetabolit 6-β-Naltrexol teilweise für die lange opiatantagonistische Wirkung verantwortlich ist (Cone et al., 1974; Vereby et al., 1976).

3.5.2 Verteilung

Aus dem Plasma verteilt sich Naltrexon schnell in verschiedene Gewebe. Tierstudien zeigten, daß ein bis drei Minuten nach intravenöser Verabreichung noch 5 % der verabreichten Dosis im Plasma vorhanden war. Die höchsten Konzentrationen wurden in der Glandula submaxillaris gefunden. Relativ hohe Konzentrationen von dem Hauptmetaboliten β-Naltrexol fanden sich in Gehirn, Fett, Herz, Hoden und Sperma, Nieren und Urin. Über die Verteilung von Naltrexon in verschiedene Gewebe beim Menschen existieren allerdings keine Daten (Taylor et al., 1980; Gonzales und Brogden, 1988).

Das Verteilungsvolumen von Naltrexon ist hoch. Am Menschen beträgt es nach einmaliger Dosis von 100 mg Naltrexon durchschnittlich 16,1 l/kg und nach Langzeitgabe durchschnittlich 14,2 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei nur 20 % und ist unabhängig von unterschiedlichen Plasmakonzentrationen von Naltrexon (zwischen 0,1-500 µg/l). Die niedrige Plasmaproteinbindung von Naltrexon stimmt mit dem hohen Verteilungsvolumen dieses Medikaments überein (Ludden et al., 1976).

3.5.3 *Metabolismus und Elimination*

Der Hauptmetabolit von Naltrexon, der durch Reduktion in der menschlichen Leber entsteht, ist 6- β -Hydroxy-Naltrexon (β -Naltrexol) (Cone et al., 1974; Vereby et al., 1976; Wall et al., 1981). Weitere Metaboliten von Naltrexon sind 2-Hydroxy-3-Methoxy-6 β -Naltrexol (Vereby et al., 1976) und 2-Hydroxy-3-O-Methyl-Naltrexon (Cone et al., 1974; Vereby et al., 1976). Außer Naltrexon und seinen Metaboliten konnten die entsprechenden Glukuronide nachgewiesen werden. Der First-Pass-Metabolismus in der Leber betrug nach oraler Dosierung 70 % (Kogan et al., 1977). Naltrexon und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 100 mg Naltrexon wurden 38 % der verabreichten Dosis im 24-Stunden-Urin ausgeschieden, während nach mehrmaliger Gabe 70 % der verabreichten Dosis im 24-Stunden-Urin nachzuweisen war. Die ausgeschiedene Menge des Medikaments bestand jedoch sowohl nach einmaliger als auch nach mehrmaliger Dosierung zu 3,4 % aus Naltrexon (90 % in konjugierter Form), zu 73,5 % aus β -Naltrexol (30 % in konjugierter Form) und zu 23 % aus 2-Hydroxy-3-Methoxy-6 β -Naltrexol (Vereby et al., 1976; Bullingham et al., 1983). Cone et al. (1978) fanden nach Verabreichung von 50 mg Naltrexon 53 % der gegebenen Medikamentenmenge über einen Zeitraum von sechs Tagen im Urin der Probanden, davon 26 % freies β -Naltrexol, 16 % konjugiertes β -Naltrexol, 1,2 % freies Naltrexon, 9,7 % konjugiertes Naltrexon und 4,6 % 2-Hydroxy-3-O-Methyl-Naltrexon. Im Urin waren 72 Stunden nach oraler Gabe von Naltrexon (50-125 mg) 1 % freies und 7 %-10 % konjugiertes Naltrexon, 16-26 % freies und 11-16 % konjugiertes β -Naltrexol vorhanden (Cone et al., 1974; Meyer et al., 1984).

In einer Studie von Wall et al. (1981), in der Naltrexon sowohl intravenös als auch oral verabreicht wurde, konnten keine unterschiedlichen Konzentrationen des Medikaments im 24-Stunden-Urin gemessen werden, was darauf hindeutet, daß Naltrexon nach beiden Verabreichungsformen vollständig absorbiert wird. Die Verabreichungsform beeinflusste jedoch die Halbwertszeit von unkonjugiertem Naltrexon (2,7 Stunden nach intravenöser Verabreichung versus 8,9 Stunden nach oraler Gabe). Es zeigte sich aber keine Abhängigkeit des Eliminationsprozesses von der Höhe der verabreichten Dosis. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit, die nach oraler Gabe von Naltrexon beobachtet wurde, reichte von 1,1 Stunden (Cone et al., 1978) bis 10,3

Stunden (Vereby et al. 1976). Die renale Clearance der nicht konjugierten Bestandteile betrug im Mittel 66,7 ml/min (einmalige Dosis) und 29,8 ml/min (mehrmalige Dosis) für Naltrexon, und 318,1 ml/min (einmalige Dosis) und 369,4 ml/min (mehrmalige Dosis) für β -Naltrexol. Die Werte für Naltrexon deuten auf eine partielle Reabsorption, die Werte für β -Naltrexol auf tubuläre Sekretion hin. Von der totalen Dosis wurden 2-3 %, hauptsächlich in Form von β -Naltrexol, in den Faeces gefunden (Bullingham et al., 1983).

3.6 Anwendungsgebiete

3.6.1 Opiatabhängigkeit

Opiatantagonisten zeigten sich als wirkungsvolle Therapeutika in der Behandlung ausgesuchter opiatabhängiger Patienten. Der entgiftete Patient soll für die Zeit, in der er einen Opiatantagonisten einnimmt, gegen Rückfälle geschützt werden, indem durch den Opiatrezeptorantagonisten die euphorisierende und Abhängigkeit erzeugende Wirkung von eingenommenen Opiaten verhindert wird. Naltrexon ist nur in Verbindung mit psychologisch/psychotherapeutisch geführten Rehabilitationsprogrammen zugelassen.

Während mit den Opiatantagonisten Cyclazozin und Naloxon wegen ihrer unerwünschten agonistischen Wirkungen bzw. kurzen Wirkdauer keine optimalen Therapeutika für die Behandlung der Opiatabhängigkeit zur Verfügung standen, ist seit der Entwicklung von Naltrexon ein Antagonist einsetzbar, der oral verabreicht werden kann, keine Sucht erzeugt und nach einmaliger Gabe länger als 24 Stunden wirksam ist (Martin et al., 1973; Resnick et al., 1974)

Vor Beginn einer Therapie mit Naltrexon muß sichergestellt werden, daß der Abhängige keine Opiate mehr im Körper hat, also mindestens sieben, bei langwirkenden Opioiden wie Methadon, zehn Tage keine Opiate eingenommen wurden (Urinkontrolle). Da Naltrexon schwerste Entzugssymptome über mehrere Tage auslösen würde, muß mit dem kurzwirksamen Opiatantagonisten Naloxon unmittelbar vor Therapiebeginn getestet werden, ob der Patient tatsächlich opiatfrei ist. Da wenige Patienten in der Lage sind, die notwendige Zeit abstinent zu bleiben, wird häufig eine Methadonsubstitution begonnen und die Dosis langsam reduziert (Ginzburg

and MacDonald, 1987). Eine weitere sehr effektive Möglichkeit, die Entzugssymptomatik zu mildern und gleichzeitig den Entzug durch Naltrexon zu beschleunigen, ist der Einsatz des Antihypertensivums Clonidin. Der größte Teil methadonabhängiger Probanden (91 %) konnte durch die Kombination von Clonidin und Naltrexon innerhalb von sechs Tagen einen vollständigen Entzug durchführen, ohne daß die Entzugssymptomatik größer als ohne Naltrexon war (Charney et al., 1982).

Das Dosierungsschema kann individuell variiert werden. Empfohlen wird entweder eine tägliche, dreimal wöchentliche oder zweimal wöchentliche Einnahme mit einer wöchentlichen Dosis von 350 mg.

Insgesamt waren die Erfolge der Naltrexontherapie nach Opiatentzug mäßig. Die Behandlung war von schlechter Patientencompliance und hohen Therapieabbruchraten begleitet. In einigen nicht Plazebo-kontrollierten Studien - besonders mit motivierten Patienten oder bei zusätzlicher Psychotherapie/Familientherapie - lag die Rate der nicht rückfälligen Patienten allerdings bei bis zu 60 % (Gonzales und Brogden, 1988).

3.6.2 Alkoholkrankheit

Alkohol besetzt nicht einen spezifischen Rezeptor im Gehirn, sondern verändert die Aktivität neuronaler und neuroendokriner Systeme, indem er Neurotransmitter wie Dopamin, ACTH, Glukokortikoide und endogene Opioide beeinflusst. Es wird angenommen, daß Opioide Mediatoren der positiv empfundenen Wirkung von Alkohol und der zur wiederholten Aufnahme von Alkohol führenden Wirkung sind (Swift, 1995).

Viele Studien an Tieren und Menschen veranschaulichen, daß Alkohol Auswirkungen auf das endogene Opiatsystem hat. Ratten, die unterschiedliche Vorlieben für Alkohol hatten, zeigten auch eine verschiedene endogene Opioidaktivität, nachdem sie Alkohol ausgesetzt worden waren (Ulm et al., 1995). Bei alkoholkranken Menschen fanden sich niedrigere β -Endorphin-Spiegel als bei gesunden Probanden. Probanden mit hohem Risiko für eine Alkoholkrankheit (alkoholkranker Vater und gelegentlich Alkohol trinkend) hatten ebenfalls deutlich niedrigere basale β -Endorphin-Spiegel als Niedrigrisiko-Probanden. Sie zeigten außerdem im Vergleich zu Probanden, deren Risiko alkoholkrank zu werden gering war, einen signifikant stär-

keren Anstieg des β -Endorphin-Spiegels nach Alkoholkonsum (Gianoulakis et al., 1989).

Während einige Studien an Tieren erkennen lassen, daß Opiatagonisten - z.B. Morphin - intracerebral injiziert, zu einer gesteigerten Aufnahme von Alkohol führen, hatte der Einsatz von μ -Opiatrezeptorantagonisten eine Abnahme des Alkoholkonsums zur Folge. Bei Ratten verhinderte Naltrexon in Abhängigkeit von der Dosis die durch elektrische Schocks hervorgerufene verstärkte Alkoholaufnahme, verringerte den Alkoholkonsum ethanolgewohnter Rhesusaffen und blockierte die gesteigerte Dopaminausschüttung nach Alkoholeinfluß (Kornet et al., 1991; Swift, 1995).

Volpicelli et al. (1992) untersuchten 70 entgiftete Männer in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie über zwölf Wochen. Patienten, die 50 mg Naltrexon täglich einnahmen, hatten signifikant weniger Rückfälle ($p = 0.032$), tranken seltener Alkohol ($p = 0.04$) und erlitten signifikant weniger craving nach Alkohol. In einer weiteren Studie an 80 Probanden unter den gleichen Bedingungen, jedoch in Kombination mit einer Psychotherapie, tranken die Patienten, die Naltrexon erhielten, weniger Alkohol und erfüllten deutlich seltener die Kriterien für Abusus und Abhängigkeit als die Patienten der Kontrollgruppe. Naltrexonpatienten hatten weniger craving nach Alkohol und waren nach einem "Ausrutscher" weniger gefährdet, einen vollständigen Rückfall zu erleiden. In einem sechsmonatigen follow-up hielt die Wirkung von Naltrexon und unterstützender Therapie im Durchschnitt einen Monat an (O'Malley et al., 1993).

In der Studie von Volpicelli et al. (1992) berichteten die Probanden, durch Alkohol bei gleichzeitiger Einnahme von Naltrexon weniger "high" zu sein. Eine weitere Doppelblindstudie belegte, daß die Probanden die Plazebo-Alkohol-Phase eindeutig der Naltrexon-Alkohol-Phase vorzogen und daß positiv empfundene Wirkungen und Sedation unter Naltrexon plus Alkohol in geringerem Ausmaß als unter Plazebo plus Alkohol eintraten. Naltrexon verstärkte sogar bestimmte unangenehme Wirkungen des Alkohols (Swift, 1995).

Der Zusammenhang zwischen dem Opiatsystem und der Alkoholkrankheit ist nicht geklärt. Verschiedene Theorien besagen, daß nach Alkoholkonsum die Aktivität des endogenen Opioidsystems ansteigt und hierdurch der Wunsch nach wiederholtem Genuß entsteht. Andere Theorien gehen davon aus, daß eine biologisch determinierte Über- oder Unteraktivität des endogenen Opiatsystems besteht, die durch Alkohol ausgeglichen wird und so zum Craving nach Alkohol führt (Swift, 1995).

Naltrexon scheint jedenfalls die Auswirkungen von Alkohol auf das endogene Opioidsystem zu antagonisieren und führt anscheinend zu einer Abnahme des craving nach Alkohol, zu einer Abnahme der positiv empfundenen Wirkungen und einer Zunahme unerwünschter Alkoholwirkungen und damit zu geringerem Alkoholkonsum und geringeren Rückfallraten. Naltrexon kommt also - insbesondere in Kombination mit einer Psychotherapie - als sinnvolle Therapiemöglichkeit für alkoholranke Patienten in Betracht.

3.6.3 Erektile Dysfunktion

Bereits im Jahre 1977 wurde der Einfluß von Opiaten und Opiatrezeptorantagonisten auf das Sexualverhalten von Ratten untersucht.

Meyerson und Terenius (1977) beobachteten an männlichen Ratten nach intraventrikulärer Gabe von 1 µg β-Endorphin eine statistisch signifikante Abnahme der Kopulationen mit ovariectomierten und durch Östradiol und Progesteron stimulierten weiblichen Ratten. Die männlichen Tiere, die sich dennoch paarten, zeigten ein abnormales Kopulationsverhalten. Dieses trat nicht auf, wenn 30 min vor Experimentbeginn Naltrexon subcutan verabreicht wurde. Die intraperitoneale Verabreichung von Morphin (5 mg/kg) führte in einer plazebokontrollierten Studie an Ratten zu ähnlichen Ergebnissen. Während die Kontrolltiere ihr sexuelles Verhalten nicht veränderten, waren die meisten Ratten unter Morphin paarungsunwillig. Nach der Gabe des Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon (5 mg/kg) paarten sich 66 % der Ratten gegenüber 9 % der Kontrolltiere (Hetta, 1977). Ein synthetisches Analogon von Met-enkephalin (D-Ala²-Met-Enkephalinamid) unterdrückte in einer Dosis von 6 µg das Kopulationsverhalten männlicher Ratten sogar vollständig, ohne die motorische Aktivität und das Reaktionsvermögen der Ratten zu beeinflussen. Diese Wirkung wurde durch vorherige Gabe von 4 mg/kg Naloxon antagonisiert. Bei sexuell inaktiven Tieren führte dieselbe Menge Naloxon, intramuskulär verabreicht, zu einer deutlichen Zunahme der Paarungen und der Ejakulationen (Pellegrini et al., 1978; Gessa et al., 1979).

In einer weiteren Studie an Ratten erhöhte die Gabe von 1 mg/kg Naloxon signifikant die Anzahl der durch 40 und 80 µg/kg Apomorphin induzierten Erektionen.

Methylnaloxon, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet, hatte diese Wirkung

nicht (Berendson und Gower, 1986).

Die Wirkung von Naltrexon auf das menschliche Sexualverhalten wurde zufällig entdeckt. Während einer Studie mit gesunden Probanden zur Überprüfung neuroendokriner Wirkungen von Naltrexon traten unter der Medikation spontane Erektionen auf. Von acht Probanden, die in einer Doppelblindstudie einmalig 50 mg Naltrexon oder Plazebo im Abstand von einer Woche erhielten, berichteten drei Probanden über spontane Erektionen unter Naltrexon, die unter Plazebo nicht auftraten (Mendelson et al., 1979).

Goldstein führte 1986 als erster einen Therapieversuch an sieben Patienten durch, die unter idiopathischer erektiler Dysfunktion ohne spontane nächtliche Erektionen über mindestens zwei Jahre litten. Sechs der sieben Patienten berichteten über eine vollständige Wiederkehr der spontanen nächtlichen Erektionen und der erektilen Funktion unter 25 mg Naltrexon/die.

In einer ersten randomisierten Studie erhielten je fünfzehn Patienten mit idiopathischer erektiler Dysfunktion über zwei Wochen Naltrexon (50 mg/d) oder ein Plazebo. Sowohl nach sieben und nochmals nach fünfzehn Tagen wurde eine signifikante Verbesserung der Erektionen als auch eine signifikante Zunahme der erfolgreichen Kohabitationen bei elf von fünfzehn Patienten der Naltrexongruppe festgestellt. Bei allen Patienten, die mit Naltrexon behandelt wurden, nahmen die morgendlichen und spontanen Erektionen statistisch signifikant zu. Die Libido änderte sich unterdessen nicht (Fabbri et al., 1989).

Um unter kontrollierten Bedingungen den Einfluß des Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon auf die erektile Dysfunktion nichtorganischen Ursprungs zu untersuchen, unterzogen van Ahlen et al. (1995) 20 Patienten einer Doppelblindstudie. Nach einem vierwöchigen Intervall ohne Medikation erhielten die Patienten für vier Wochen 25 mg Naltrexon pro Tag oder Plazebo und anschließend für weitere vier Wochen 50 mg Naltrexon pro Tag oder Plazebo. Von den achtzehn Patienten, die die Studie beendeten, hatten die neun Patienten der Verum-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe und gegenüber den ersten vier Wochen der Studie ohne Medikation signifikant häufiger spontane morgendliche Erektionen. Berichte von sechs Patienten der Verum-Gruppe über teilweise oder vollständige Rückkehr der erektilen Funktion am Ende der Studie konnten aber durch die Fragebögen nicht verifiziert werden.

3.6.4 Andere Anwendungsgebiete

Bestimmte Phänomene, die autistische Kinder charakterisieren, wurden auch bei Opiatabhängigen sowie bei Säuglingen beobachtet, die pränatal Opiaten ausgesetzt waren. Diese Symptome beinhalten: - Rückzug auf die eigene Vorstellungswelt, - Störungen der Aufmerksamkeit, - Unempfindlichkeit gegen Schmerzen, - Affektlabilität, sowie Hyperaktivität und Stereotypien. Ein Teil der autistischen Kinder zeigte in Studien Abnormalitäten der endogenen Opiode, und man nahm an, daß Naltrexon die Opiataktivität normalisieren und die Symptomatik verbessern könnte. In einer Studie an zehn autistischen Kindern bewirkten ansteigende Mengen Naltrexon (0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/die) auch tatsächlich, daß sich die Zurückgezogenheit reduzierte. Die Dosis von 0.5 mg/kg erhöhte die Sprachproduktion und in einer Dosierung von 2.0 mg/kg reduzierten sich die Stereotypien (Campbell et al., 1989).

Plazebokontrollierte Studien an ebenfalls kleinen Untersuchungseinheiten (elf bis dreizehn Kinder) konnten statistisch signifikante Besserungen der Hyperaktivität und des kommunikativen Verhaltens der Kinder nachweisen. Die Bewertung erfolgte durch Eltern und Lehrer, wobei die Werte zum Teil nur im Vergleich zwischen Ausgangswerten und Werten unter Naltrexon, nicht aber zwischen Plazebo und Naltrexon statistisch signifikant waren. Insgesamt kam es in den Studien zu einer schwachen bis mittelmäßigen Besserung der Verhaltensauffälligkeiten ohne Besserung des Lernens und ohne ein Nachlassen des aggressiven Verhaltens (Kolmen et al., 1997).

Bei Patienten, die unter chronischen Psychosen litten, wurden erhöhte endogene Opioidspiegel im Liquor gefunden, was zu der Annahme berechtigte, daß erhöhte Endorphinspiegel an der Pathophysiologie von Psychosen und anderen mentalen Erkrankungen beteiligt sein könnten. Veränderte Opioidspiegel könnten auch eine Rolle bei Erkrankungen wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Syndrom und Chorea Huntington spielen. In zwei Studien konnten auch tatsächlich durch Naloxon-Verabreichung Besserungen in der Demenz vom Alzheimer-Typ erreicht werden. Weitere Studien an insgesamt 36 Alzheimer-Patienten mit Naltrexon in einer täglichen Dosis zwischen 5 und 100 mg führten jedoch zu keiner signifikanten Veränderung kognitiver Funktionen und der Ergebnisse neuropsychologischer Tests (Hyman et al., 1985; Gonzales und Brogden, 1988).

In verschiedenen Studien an schizophrenen Patienten konnte keine positive Wir-

kung von Naltrexon (50 bis 800 mg) nachgewiesen werden. Ebenso wenig stellte sich bei Patienten mit Parkinsonsyndrom oder Chorea Huntington eine Besserung der Symptomatik nach Gabe von 100 mg Naltrexon täglich über mindestens zehn Tage ein (Gonzales und Brogden, 1988; Herman et al., 1989).

3.7 Unerwünschte Wirkungen

In Studien mit Naltrexon war die Inzidenz von Nebenwirkungen niedrig.

Eine Toxizitätsstudie von Vereby et al. (1976) an opiatabhängigen Probanden ergab bei täglich verabreichten Naltrexonmengen von 50 bis zu 800 mg keine toxischen Nebenwirkungen. Die Sicherheit von Naltrexon wurde auch durch eine Multicenter-Studie des NIDA (National Institute of Drug Abuse) an 1005 Patienten untersucht. In 5,3 % der Fälle wurde die Studie aus medizinischen Gründen abgebrochen, ungefähr in der Hälfte der Fälle wegen gastrointestinaler Probleme. Andere häufige Nebenwirkungen, die in dieser Studie auftraten, waren Kopfschmerzen und Hautausschläge; außerdem fanden sich Symptome wie Erkältungen, die nicht auf die Wirkung von Naltrexon zurückzuführen waren (NIDA, nicht publizierte Ergebnisse, ref. in: Gonzales und Brogden, 1988).

Der Einfluss von Naltrexon auf die Leberfunktion wurde in zahlreichen Studien untersucht. Leberwerterhöhungen treten danach zumeist erst bei einer Dosis auf, die um das sechsfache (300 mg/d) über der Dosis liegt, die für eine Blockade der endogenen Opiatrezeptoren ausreicht. Bei drogenabhängigen Patienten nach Entzug, die eine wöchentliche Dosis von 350 mg Naltrexon einnahmen, kam es bei normalen Ausgangswerten zu keinen oder nur zu Erhöhungen der Transaminasen, die sich aber noch im Normalbereich bewegten. An Probanden, die nach Opiatabhängigkeit mit erhöhten Leberwerten eine Therapie mit Naltrexon über drei Monate begannen, stellte sich ein statistisch signifikanter Abfall der GOT- und LDH-Werte ein (Pini et al., 1991; Brahen et al., 1988). Diese Ergebnisse sprechen zusammen mit den Aussagen von Studien, in denen sogar ein von Opiaten hervorgerufener Anstieg der Lebertransaminasen durch Gabe von Naloxon und Naltrexon verhindert wurde, gegen eine Lebertoxizität von Naltrexon (Verebey und Mule, 1986).

In Studien zur Wirkung von Naltrexon als Anoretikum wurde einer Gruppe von 52 übergewichtigen Patienten eine tägliche Dosis von 300 mg Naltrexon verabreicht. Nach drei bis acht Wochen entwickelten 10 Patienten signifikant erhöhte Leberwerte, wobei die GPT-Werte in allen Fällen höher waren als die GOT-Werte. Nach Absetzen der Therapie gingen die erhöhten Werte auf Normalwerte zurück (Allen et al., 1985). Allen et al. (1985) untersuchten außerdem über sechs Wochen die Wirkung von Naltrexon bei Alzheimer-Patienten. In der fünften und sechsten Woche, in der alle Patienten 300 mg Naltrexon pro Tag einnahmen, traten bei drei von zehn Patienten erhöhte Leberwerte auf. Nur in einer Studie mit adipösen Patienten kam es auch bei geringeren Dosen von Naltrexon (50-100 mg/die) zu abnormalen Leberwerten. Von den 40 Patienten, die Naltrexon über acht Wochen erhielten, zeigten sechs Patienten erhöhte Leberwerte (GPT), wovon jeweils drei Patienten 50 mg/die und 100 mg/die eingenommen hatten. Fünf dieser sechs Patienten hatten bereits bei Studienbeginn leicht erhöhte Transaminasen. Die Werte normalisierten sich auch in dieser Untersuchung nach Absetzen des Opiatrezeptorantagonisten. Drei der insgesamt 60 rekrutierten übergewichtigen Patienten litten außerdem unter Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, herabgesetzter Leistungsfähigkeit, Angstzuständen und Depressionen (Atkinson et al., 1985).

Bei ehemals Drogenabhängigen, die seit Monaten keine Opiate konsumiert hatten, trat als unerwünschte Wirkung Dysphorie auf (Crowley et al., 1985; Judson und Goldstein, 1982).

Die Wirkung von Naltrexon auf Blutdruck, Herzrate, Atmung und EEG wurde an Hunden untersucht, die eine Dosis von 1-80 µg/kg erhielten. Unter Naltrexon nahm die Herzrate um höchstens 25 % ab, alle anderen Parameter blieben unverändert (Freye et al., 1983). Auch bei Kindern mit Autismus kam es außer zu einer leichten Sedierung bei einer Dosis von 0.5-2.0 mg/kg zu keinem Einfluß auf Herzrate, systolischen Blutdruck und axilläre Körpertemperatur (Campbell et al., 1989; Herman et al., 1989).

Eine mögliche Wirkung von Naltrexon als Kanzerogen wurde in einer Studie über zwei Jahre an Mäusen und Ratten untersucht. Es wurden keine signifikanten physiologischen oder morphologischen Veränderungen gefunden, die auf eine kanzerogene Wirkung von Naltrexon hindeuten.

3.8 Kontraindikationen und Wechselwirkungen

Patienten, die mit Naltrexon behandelt werden, sollten keine opioidhaltigen Medikamente einnehmen. Bei gleichzeitigem Gebrauch kann Naltrexon die Wirkung von opiathaltigen Antitussiva, Antidiarrhoika oder Analgetika erheblich mindern. In Notfallsituationen gegebene Opioid-Analgetika müssen eventuell höher dosiert werden, um die gewünschte Analgesie zu erreichen. Unter Opioid-Analgetika auftretende Atemdepressionen und andere Symptome können nach vorheriger Einnahme von Naltrexon verstärkt sein und länger andauern.

Weil Naltrexon die Opiatrezeptoren blockiert, treten nach Opiat- und Heroinverabreichung in kleinen Mengen keine opiattypischen Wirkungen auf. Die Verabreichung hoher Dosen von Opiaten unter Naltrexontherapie kann lebensgefährlich sein. Die Gabe von Naltrexon an nicht entgiftete Opiatabhängige führt zu schwersten Entzugssymptomen.

Naltrexon ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit akuter Hepatitis oder Leberversagen und bei Hinweisen auf hepatozelluläre Schäden (Patienteninformation, Nemexin® Du Pont Pharma; Gonzales und Brogden, 1988).

4. STUDIENPLANUNG UND HYPOTHESE

Die Studienplanung erfolgte aufbauend auf die doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Pilotstudie von van Ahlen et al. (1995). In der – oben bereits angesprochenen Studie - wurde ein Kollektiv von 20 Patienten mit erektiler Dysfunktion untersucht, bei denen Hinweise auf organische Ursachen fehlten. Das Konzept dieser Studie schrieb drei Phasen von jeweils vier Wochen vor:

In der ersten Phase erhielten die Patienten keine Medikamente, in der zweiten Phase nahmen die Patienten 25 mg Naltrexon pro Tag oder Plazebo und in der dritten Phase eine Dosis von 50 mg Naltrexon pro Tag oder Plazebo ein.

Die Studienteilnehmer beantworteten täglich einen Fragebogen zu Libido, Grad der Erektion, Häufigkeit durchgeführten Geschlechtsverkehrs und Häufigkeit morgendlicher Erektionen. Zu Beginn der Studie und im weiteren Verlauf nach vier, acht und zwölf Wochen wurden die Hormonwerte LH, FSH, Testosteron und Prolaktin bestimmt.

In der Pilotstudie war bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv eine statistisch signifikante Zunahme der morgendlichen Erektionen erkannt worden. Außerdem hatte sich bei sechs von neun Patienten der Verumgruppe eine subjektive Besserung der erektilen Funktion eingestellt, die anhand der Fragebögen nicht reproduzierbar war. Daher sollten die Ergebnisse in einer Folgestudie an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden. Darüberhinaus wurde ein neuer, auf Validität und Reliabilität geprüfter, Fragebogen zur Sexualfunktion übersetzt und benutzt (Brief male sexual function inventory, O'Leary et al., 1992 und 1995). Ein zweiter Fragebogen sollte das allgemeine Befinden und therapiebedingte Änderungen der Lebensqualität erfassen.

Wie auch in der Vorstudie sollten nur Probanden zur Studie zugelassen werden, die an einer idiopathischen erektilen Dysfunktion ohne feststellbare organische Ursache litten. Die Folgestudie wurde als randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie für 50 Patienten geplant. Diese sollten sich - wie in der Pilotstudie - über die ersten vier Wochen beobachten, ohne Medikamente einzunehmen. In der zweiten Phase der Untersuchung sollten die Probanden allerdings nur entweder 25 mg/die Naltrexon oder Plazebo einnehmen, da in der Pilotstudie eine Dosis von 50 mg/die zu keiner besseren Wirkung als 25 mg/die geführt hatte.

Im Gegensatz zur Ausgangsstudie wurde für die Folgestudie geplant, auch Patien-

ten unter Verum zu testen, die in der zweiten Studienphase ein Plazebo erhalten hatten. Beide Patientengruppen (Plazebo und Verum) sollten sich in der dritten Phase vier Wochen einer Therapie mit 25 mg Naltrexon pro Tag unterziehen. Ein vollständig gekreuztes Studiendesign - Plazebo/Verum, Verum/Plazebo - wurde nicht eingesetzt, um eine Plazebophase im Anschluß an eine Verumphase für die Patienten zu vermeiden.

Da in der Literatur auf eine mögliche Hepatotoxizität von Naltrexon hingewiesen wird, sah die Studienplanung neben einer Überprüfung des Hormonstatus auch Bestimmungen der Leberenzyme am Ende jeder Studienphase vor.

Drei Monate nach Abschluß der medikamentösen Therapie sollten sich die Patienten erneut vorstellen, um Hormonstatus, Leberenzyme und die Dauer einer eventuellen Medikamentwirkung überprüfen zu lassen.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hat die Studienplanung geprüft und keine Einwände erhoben.

Die Hypothese, die aufgrund der Ergebnisse der Pilotstudie von Brennemann et al. aufgestellt wurde, lautete:

Der Opiatrezeptorblocker Naltrexon verändert in einer Dosis von 25 mg/die die Häufigkeit spontaner und für den Geschlechtsverkehr ausreichender Erektionen, verändert jedoch nicht Libido und Ejakulationsfähigkeit. Er beeinflusst durch seine Wirkung auf die Sexualfunktion die Lebensqualität der Probanden.

5. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

5.1 Patientenauswahl

Es wurden Patienten zwischen 20 und 75 Jahren zur Studie zugelassen. Eine erektile Dysfunktion mußte seit mindestens einem halben Jahr bestehen und durfte kein organogenes Korrelat haben. Die Patienten sollten zudem keine längeren Anfahrtswege als 100 km haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- dekompenzierter kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung,
- dekompenzierter Niereninsuffizienz,
- manifester Leberfunktionsstörung mit erhöhten Leberenzymen
- Gerinnungsstörungen,
- pathologisch erhöhten Gonadotropinen (LH/FSH),
- Diabetes mellitus,
- psychiatrischen Erkrankungen oder
- bekannter Opiatabhängigkeit.

Bei den ausgewählten Patienten wurde eine allgemeine Krankheitsanamnese und Sexualanamnese erhoben. Eine körperliche Untersuchung und die Erhebung des Hormonstatus (LH, FSH, Testosteron) sowie der Leberenzyme (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, LDH) folgten. Um eine vaskuläre Ursache der erektilen Dysfunktion weitgehend ausschließen zu können, wurden die penilen Gefäße mithilfe einer Dopplersonographie nach intracorporaler Injektion von Alprostadil untersucht.

5.2 Medikament

Nemexin® = Naltrexonhydrochlorid (Du Pont, Bad Homburg Deutschland)

5.2.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Opiatantagonist, Rote Liste, Gruppe 38

5.2.2 Bestandteile

Eine Tablette enthält 50 mg Naltrexonhydrochlorid, Alginsäure, mikrokristalline Cellulose, Gelorange S (E 110), Stearinsäure, Saccharose und Stärke.

5.2.3 Anwendungsform

Während der zweiten Studienphase erhielten die Patienten von der Apotheke der Unikliniken Münster hergestellte identisch aussehende Kapseln, die ein Plazebo oder 25 mg Naltrexon in Pulverform enthielten. In der dritten Studienphase bekamen alle Patienten auf Rezept Nemexin®. Sie wurden angewiesen, täglich eine halbe Tablette einzunehmen. Das Medikament wurde oral verabreicht.

5.3 Studiendesign

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erteilten schriftlich ihre Einwilligung in die Teilnahme an der Studie. Mit der Rekrutierung des Patienten wurden zunächst die basalen LH-, FSH- und Testosteronwerte sowie die Leberenzyme (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, LDH) bestimmt. Das Alter des Patienten bei Studienbeginn und die Dauer der erektilen Dysfunktion wurden protokolliert. Die Randomisierung erfolgte über die Patientennummer nach einem festgelegten Randomisierungsplan. Die Patienten absolvierten dann einen vierwöchigen Vorlauf ohne Medikation, an dessen Ende sie zwei Fragebögen zur Sexualfunktion und zur Lebensqualität während dieser Zeit ausfüllten. In der darauffolgenden Medikament-I-Phase erhielt jeder Patient doppelblind über vier Wochen Plazebo oder Naltrexon in einer Dosierung von 25 mg/die. Nach dieser vierwöchigen Therapie wurden die Patienten wiederum nach Sexualfunktion und Lebensqualität befragt. Hormon- und Leberwerte wurden erneut bestimmt.

Die Studie wurde zu diesem Zeitpunkt entblindet, und die Patienten konnten eine weitere vierwöchige Therapiephase (Medikament-II-Phase) mit der Verum-Substanz (25 mg/die) anschließen, nach der wiederum die Fragebögen ausgefüllt und Laborparameter erhoben wurden (Graphik Studiendesign Anhang A).

An diese zweite Medikamentenphase schloß sich ein Nachlauf über drei Monate an, der in der ursprünglichen Studienplanung als medikamentfreie Phase für alle Patienten vorgesehen war. Patienten, die über eine gute Besserung der erektilen Funktion nach der zweiten Medikamentphase berichteten, erhielten keinerlei weitere Medikation; Patienten, denen die Naltrexonbehandlung nicht oder kaum geholfen hatte, konnten die Behandlung mit einer Kombination aus Naltrexon und Afrodor 2000® (Sedativum, Aphrodisiakum und Vitamin E) fortsetzen. Durch diese Kombination des Verums mit einem - hauptsächlich bei psychogener erektiler Dysfunktion eingesetzten Medikament - sollte Patienten ohne verbesserte Erektionen eine dreimonatige therapiefreie Phase erspart bleiben und eine - teilweise vorhandene - leichte Besserung unter Naltrexon verstärkt werden. Am Ende des Nachlaufs beantworteten die Patienten noch einmal die Fragen zu Sexualfunktion, Allgemeinbefinden und Lebensqualität. Die Hormon- und Leberwerte wurden abschließend bestimmt. Angaben der Patienten über Wirkung und Nebenwirkung des Medikaments wurden während der gesamten Studiendauer dokumentiert.

5.4 Fragebögen

Als Fragebögen wurden verwandt:

- der Fragebogen zur Sexualfunktion von O'Leary et al. (1995) und auszugsweise
- der Fragebogen zur Lebensqualität: QLQ-C30 der European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC)

O'Leary et al. entwickelten 1994 aus 50 Fragen, die sie in der Literatur gesammelt hatten, einen Fragebogen zur Sexualfunktion mit nur 11 als wesentlich bewerteten Fragen. Alle 11 Fragen wurden auf Reliabilität und Validität geprüft, und es wurde die geringste Anzahl an Fragen, die notwendig war, um Informationen zu den Bereichen Libido (2 Fragen), Erektionen (3 Fragen), Ejakulation (2 Fragen), Problememp-

finden (3 Fragen) und allgemeine Zufriedenheit mit dem Sexualleben (1 Frage) zu erhalten, ausgewählt.

Die Fragen beziehen sich auf einen Zeitraum von vier Wochen. Jeder Frage sind fünf Antwortmöglichkeiten mit den Punktzahlen 0-4 zugeordnet. Die Punktzahlen zu den Fragen eines Themenbereichs können in der Auswertung auch zusammengefaßt werden.

In zwei der Validitätsstudien während der Fragebogenentwicklung stellte sich heraus, daß Fragen nach morgendlichen Erektionen wenig Vorhersagekraft für die erektile Funktion insgesamt hatten und daß 37 % der Männer, die angaben, keine vollständigen morgendlichen Erektionen zu haben, wider Erwarten zumindestens manchmal ausreichende Erektionen für den Geschlechtsverkehr erreichten.

Da die Studien von O'Leary et al. durchgehend zeigten, daß Männer ihre Probleme bezüglich der Sexualfunktion durchaus unterschiedlich bewerten, entschied man sich für eine Kombination aus *nicht-wertenden* Fragen zur Sexualfunktion und Fragen zur *individuellen* Einschätzung der Bedeutsamkeit der sexuellen Störung.

In der Pilotstudie zu der vorliegenden Studie stellte die Ejakulation im Allgemeinen kein Problem für die Probanden dar. Daher wurde nur eine Frage zur Ejakulation und die entsprechende Frage zur Problemeinschätzung bezüglich der Ejakulation aus dem Fragebogen von O'Leary et al. übernommen. Der Fragebogen wurde um eine Frage zur Einschätzung der Medikamentwirkung ergänzt. Den Patienten wurde der Fragebogen ohne die den Antwortmöglichkeiten zugeteilten Punktzahlen vorgelegt (Anhang A, Ss. II und III). Von dem EORTC-Bogen zur Lebensqualität wurden die Fragen Nummer 20-24, 26, 27 sowie 29 und 30 eingesetzt (Anhang A, Ss. IV und V).

5.5 Laboruntersuchungen

Die Hormonparameter LH, FSH und Testosteron wurden mit dem ECLIA (Elektro-ChemieLumineszenzImmunoAssay, Boehringer Mannheim, Deutschland) einem immunologischen in-vitro-Test bestimmt. Die Normalwerte für LH betragen 2.0-18.0 mU/ml, für FSH 1.6-18.1 mU/ml und für Testosteron 3.0-10.0 ng/ml.

Die Leberenzyme GOT (Aspartataminotransferase), GPT (Alaninaminotransferase), LDH (Laktatdehydrogenase) und die ALP (Alkalische Phosphatase) wurden nach

den optimierten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie ermittelt. Für die Bestimmung der Gamma-GT (L-Gamma-Glutamyl Transferase) wurde die Testmethode nach Persjin et al. und für die Bestimmung des Gesamtbilirubins die DPD-Methode angewandt (Boehringer Mannheim, Deutschland). Die Normalwerte der Leberenzyme liegen für Bilirubin im Bereich von 0.0-1.0 mg/dl, für die GOT zwischen 0-18 U/l, für die GPT zwischen 0-22 U/l und für die Gamma-GT zwischen 0-28 U/l. Die Werte der ALP und LDH sollen zwischen 0 und 170 bzw. 240 U/l liegen.

5.6 Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik beinhaltet Häufigkeitsverteilungen, die Bestimmung der Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie Minima und Maxima einzelner Variablen. Plazebogruppe und Verumgruppe wurden auf Gleichheit der Eigenschaften im Vorlauf mittels des zweiseitigen T-tests für unabhängige Stichproben getestet. Bei einem p-Wert kleiner als 0.05 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des geprüften Merkmals. Da keine gerichtete Hypothese aufgestellt worden war, wurden nur zweiseitige T-tests durchgeführt.

Für die Kontrollgruppe als auch für die Plazebogruppe wurde eine multivariate Varianzanalyse mit Meßwiederholung (4 Meßzeitpunkte) gerechnet, um festzustellen, ob sich die Mittelwerte der in den Fragebögen erreichten Punktzahlen und die Mittelwerte der Laborparameter innerhalb der Gruppen zu den vier Meßzeitpunkte signifikant unterscheiden. Im Fall einer signifikanten Varianzanalyse ($p < 0.05$), wurden zweiseitige T-tests für gepaarte Stichproben innerhalb der Patientengruppen für jeweils zwei Meßzeitpunkte durchgeführt (signifikant bei $p < 0.05$). Für den Mittelwertsvergleich zwischen Plazebo- und Verumgruppe in den verschiedenen Studienphasen, wurden zweiseitige T-tests für unverbundene Stichproben durchgeführt, die als statistisch signifikant angesehen wurden, wenn der p-Wert kleiner 0,05 war.

6. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 48 Patienten für die Studie rekrutiert. Nach dem Vorlauf begannen 47 Patienten die Med-I-Phase. Ein Patient nahm wegen spontaner Verbesserung der Erektionen an den weiteren Phasen der Studie nicht mehr teil. Im Laufe der beiden Therapiephasen schieden weitere 5 Patienten aus der Studie aus: Bei einem dieser Patienten wurde ein Prolaktinom festgestellt, ein anderer schied wegen zunehmender kardialer Dekompensation aus. Der dritte Proband schied gegen Studienende aus, nachdem sich herausgestellt hatte, daß während der Studie eine Testosteronsubstitution durch den Hausarzt erfolgt war. Die beiden Jüngsten der rekrutierten Patienten (21 und 24 Jahre) brachen die Studie bereits während der Med-I-Phase ab, weil sich keine sofortige Besserung einstellte. Beide hatten in dieser Phase ein Plazebo erhalten.

Es wurden die Ergebnisse von 42 Patienten, von denen 20 der Kontrollgruppe und 22 der Verumgruppe randomisiert zugeteilt worden waren, ausgewertet. Die statistische Auswertung des Alters der Patienten und der Dauer der Erkrankung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Verumgruppe. Das Alter betrug in der Verumgruppe im Mittel $47 \pm 10,8$ Jahre (Minimum 24, Maximum 64), in der Kontrollgruppe im Mittel 45 ± 12 Jahre (Minimum 24, Maximum 68). Die Dauer der erektilen Dysfunktion betrug in Jahren in der Verumgruppe $5,45 \pm 5,65$ (Minimum 0,5, Maximum 8) und in der Kontrollgruppe $3,25 \pm 1,83$ (Minimum 0,5, Maximum 20).

In der Med-II-Phase nahmen noch alle 20 Patienten der Verumgruppe an der Studie teil. Sie erhielten über weitere vier Wochen 25 mg Naltrexon/die. Auch die Patienten der Kontrollgruppe durchliefen vollständig die Med-II-Phase ($n = 20$), in der ihnen ebenfalls 25 mg Naltrexon/die verabreicht wurde. Den dreimonatigen Nachlauf beendeten 14 von 20 Patienten der Verumgruppe und 15 von 20 Patienten der Kontrollgruppe. Beim Vorstellungstermin am Ende der Med-II-Phase gaben nur 2 der 14 Patienten aus der Verumgruppe eine zufriedenstellende oder gute Besserung der Erektionen an, aus der Kontrollgruppe waren es 6 der 15 Patienten.

Patienten beider Gruppen, die keine oder nur eine geringe Besserung der erektilen Funktion angaben, erhielten in der dreimonatigen Nachlaufphase 25 mg Naltrexon in Kombination mit Afrodor 2000®. Afrodor ist ein Sexualtonikum, das 100 mg Ace-

carbromal, 30 mg Extr.Sicc.Quebracho und 33 mg Tocopherolacetat enthält. In klinischen Doppelblindversuchen wurden Erfolgsraten von bis zu 47 % angegeben (Zverina 1997; Therhag, 1991). Im Nachlauf waren somit für die statistische Auswertung vier Patientengruppen zu unterscheiden:

- Patienten der Verumgruppe, die keine Medikation erhielten,
- Patienten der Verumgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000 einnahmen,
- Patienten der Kontrollgruppe, die keine Medikation erhielten und
- Patienten der Kontrollgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000 einnahmen.

Zwischen diesen Gruppen war ein statistischer Vergleich wegen zu kleiner Fallzahlen nicht sinnvoll. Die Studie mußte deshalb auf eine statistische Auswertung des Nachlaufs verzichten. Die Auswertung der Fragebögen aus dem Nachlauf wurde - zur Begrenzung der Datenfülle - nur insoweit in die Tabellen und Graphiken aufgenommen, als sich Änderungen im Verlauf der Studie zeigten.

Die Fragebögen wurden ausgewertet, indem getrennt für Verum- und Plazebogruppe ein Mittelwert der zu einer Frage erreichten Punktzahlen (zu den Antwortmöglichkeiten zugeordnete Zahlenwerte, siehe Fragebögen) gebildet wurde. Dies geschah zu jedem der vier Meßzeitpunkten am Ende der Studienphasen.

Für die Auswertung des Fragebogens zur Sexualfunktion sehen die Verfasser des Bogens die Möglichkeit vor, mehrere Fragen zu einem Themenkomplex zusammenzufassen (O`Leary et al., 1995). Die den angekreuzten Antworten entsprechenden Punktzahlen mehrerer Fragen (z.B. der Fragen Nr. 1 und 2 zum Antrieb) wurden somit für die Patienten jeweils einer Gruppe zu einem Meßzeitpunkt summiert. Der Mittelwert wurde anschließend durch die Anzahl der kombinierten Fragen dividiert.

Die Mittelwerte der Ergebnisse der Kontroll- und der Verumgruppe wurden zu den verschiedenen Meßzeitpunkten mithilfe des zweiseitigen T-tests für unverbundene Stichproben verglichen. Um Unterschiede zwischen den Mittelwerten innerhalb der beiden Gruppen zu den verschiedenen Meßzeitpunkten festzustellen, wurden für beide Gruppen getrennt Varianzanalysen gerechnet. Da eine Varianzanalyse nur berechnet, *ob* signifikante Unterschiede zwischen Meßzeitpunkten bestehen, jedoch nicht zwischen *welchen zwei Meßzeitpunkten* diese vorliegen, wurden bei statistischer Signifikanz der Varianzanalyse zweiseitige T-tests für gepaarte Stichproben

zwischen jeweils zwei Meßzeitpunkten angeschlossen. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant angesehen.

6.1 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter lagen bei allen Patienten zu Beginn der Studie im Normbereich. Die Hormon- und Leberwerte wiesen im Vergleich zwischen Kontroll- und Verumgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabellen und Graphiken Anhang D). Zu keinem Meßzeitpunkt wichen die Mittelwerte der Serumwerte der Transaminasen, des Bilirubins und der Alkalischen Phosphatase zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe statistisch wesentlich voneinander ab. Innerhalb der Verumgruppe kam es nach vier Wochen Medikation mit 25 mg Naltrexon/die zu einem Anstieg des Serumwerts der GOT im Vergleich zum Vorlauf (Vorlauf 9.7U/l, Med-I-Phase 10.8U/l), der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Die LH-, FSH- und Testosteron-Werte waren ebenfalls zu keinem Meßzeitpunkt zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe signifikant verschieden. Sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe kam es nach vierwöchiger Einnahme von Naltrexon im Mittel zu erhöhten LH-Werten (Verumgruppe Vorlauf 5.1 \pm 2.3, Med-I-Phase 6.8 \pm 6.3; Kontrollgruppe Med-I-Phase 5.7 \pm 2.3, Med-II-Phase 6.4 \pm 2.9), die sich jedoch nach achtwöchiger Verumeinnahme wieder normalisierten und zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz erreichten. Die Testosteron- und FSH-Spiegel wichen zu keinem Meßzeitpunkt statistisch signifikant innerhalb der Gruppen oder zwischen den Gruppen voneinander ab.

6.2 Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Sexualfunktion

Während des Vorlaufs beantworteten die Patienten der Verum- und der Kontrollgruppe alle Fragen des Fragebogens zur Sexualfunktion ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Antrieb

Der Antrieb (Mittelwert aus Frage Nr. 1 und 2) war im Vorlauf in beiden Gruppen im Mittel als mäßig einzustufen (Verumgruppe: 1.82+/-0.82, Kontrollgruppe: 1.90+/-0.82). Nach vierwöchiger Verum- bzw. Plazebomedikation zeigte sich am Ende der Med-I-Phase in beiden Gruppen unverändert ein im Durchschnitt mäßiger Antrieb. Auch nach achtwöchiger Naltrexontherapie in der Verumgruppe bzw. vierwöchiger Therapie in der Kontrollgruppe war der Antrieb innerhalb der Gruppen praktisch unverändert. Die Werte der Verumgruppe unterschieden sich zu keinem Meßzeitpunkt signifikant von denen der Kontrollgruppe (Med-I-Phase: Verum 1.93+/-0.95, Plazebo 1.83+/-0.73, Med-II-Phase: Verum 1.87+/-0.7, Plazebo 1.9+/-0.72; Tabelle und Graphik, Anhang B, S.II-III).

Die Patienten beider Studiengruppen schätzten den Antrieb als mäßiges bis kleines Problem ein. Es kam zu keiner statistisch signifikanten Änderung dieser Einschätzung im Verlauf der Studie innerhalb der Gruppen. Zu keinem Meßzeitpunkt wurde das Problem „Antrieb“ im Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe signifikant verschieden eingeschätzt (Verumgruppe Vorlauf 1.45+/-1.75, Med-I-Phase 1.64+/-1.53, Med-II-Phase 1.37+/-1.38; Kontrollgruppe Vorlauf 1.55+/-1.35, Med-I-Phase 1.35+/-1.39, Med-II-Phase 1.55+/-1.19).

Erektile Funktion

Die Frage nach der Häufigkeit teilweiser oder vollständiger Erektionen (Frage Nr. 3) wurde im Vorlauf von allen Patienten im Durchschnitt mit „selten“ (Verumgruppe: 1.27+/-0.88 Kontrollgruppe: 1.35+/-0.81) beantwortet. In der Verumgruppe stieg der Mittelwert nach vierwöchiger und noch einmal nach achtwöchiger Medikation an, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In der Kontrollgruppe stiegen die Mittelwerte unter der Plazebomedikation leicht und nach vierwöchiger Einnahme von Naltrexon deutlich an. Der Anstieg blieb aber ebenfalls statistisch unerheblich (Med-I-Phase Verum 1.45+/-1.01, Plazebo 1.45+/-0.83; Med-II-Phase Verum 1.58+/-1.12, Plazebo 1.80+/-0.77).

Bei allen Patienten, die im Nachlauf Naltrexon und Afrodor 2000® erhielten, kam es zu einer weiteren geringfügigen Zunahme unvollständiger oder vollständiger Erektionen. Patienten, die über diesen Zeitraum kein Medikament einnahmen, berichteten

dagegen von einer erneuten Abnahme der Erektionen.

In keiner Studienphase stellten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe bezüglich der Frage nach der Häufigkeit teilweiser oder vollständiger Erektionen ein (Tabelle und Graphik, Anhang B, S. IV-VI).

Die Frage nach der Häufigkeit ausreichender Erektionen für den Geschlechtsverkehr (Frage Nr. 4) wurde während der ersten Studienphase von allen Patienten durchschnittlich mit „nie bis selten“ beantwortet (Verumgruppe: 0.64 ± 0.49 ; Kontrollgruppe: 0.60 ± 0.60). Die Häufigkeit ausreichender Erektionen für den Geschlechtsverkehr nahm in der Med I-Phase in beiden Gruppen zu. Die Zunahme durch Naltrexon war allerdings nicht statistisch signifikant größer als durch Plazebo. In der Kontrollgruppe nahm der Mittelwert vom Vorlauf zur Med I-Phase (Plazebo) signifikant zu ($p = 0.005$), veränderte sich jedoch nicht durch die Verummedikation in der Med II-Phase (Med I-Phase 0.95 ± 0.76 , Med II-Phase 0.95 ± 0.69). Nach achtwöchiger Naltrexontherapie waren in der Verumgruppe für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen signifikant häufiger als im Vorlauf ($p = 0.019$). Es traten bei dieser Frage in keiner Studienphase signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen auf. Im Nachlauf sank sowohl bei den Patienten der Verumgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000® erhielten, als auch bei den Patienten ohne Medikation der Mittelwert der Punktzahlen zu dieser Frage ab. In der Kontrollgruppe erhöhte sich die Häufigkeit der für den Geschlechtsverkehr ausreichenden Erektionen unter der Medikamentenkombination (Tabelle und Graphik, Anhang B, S. VII-XI).

Faßt man alle Fragen zur erektilen Funktion (Nr. 3-5) zusammen, so weichen die errechneten Mittelwerte zwischen den randomisierten Gruppen in keiner Studienphase signifikant voneinander ab (Tabellen und Graphik, Anhang B, S. X-XII).

In der Verumgruppe kam es zu einem Anstieg des Mittelwerts der addierten Werte zur erektilen Funktion nach vierwöchiger Medikation und zu einem weiteren Anstieg nach achtwöchiger Medikation. Der Anstieg war jedoch nicht statistisch signifikant, und es lag keine statistisch signifikante Zunahme der Erektionshäufigkeit und Qualität im Vergleich zum Plazebo vor (Verumgruppe: Vorlauf 1.12 ± 0.49 , Med I-Phase 1.35 ± 0.70 , Med II-Phase 1.53 ± 0.97). Nach vierwöchiger Plazeboeinnahme zeigte sich in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Mittelwerts - entsprechend einer Besserung der erektilen Funktion - im Vergleich zum Vorlauf. Nach der Verummedikation in der Med-II-Phase erreichte die weitere Zunahme des

Mittelwerts nur im Vergleich zum Vorlauf, nicht jedoch verglichen mit der Plazebophase statistische Signifikanz (Kontrollgruppe: Vorlauf 1.02+/-0.53, Med-I-Phase 1.35+/-0.66, Med-II-Phase 1.56+/-0.52).

Patienten, die im Nachlauf keine Medikation erhielten, dokumentierten in den Fragebögen bei der Zusammenfassung der Fragen Nr. 3 bis 5 eine Abnahme der Güte der erektilen Funktion. Eine leichte Abnahme war auch bei den Patienten der Verumgruppe unter der oben genannten Kombinationstherapie zu beobachten. Dagegen löste diese Medikation bei Patienten der Kontrollgruppe einen leicht positiven Effekt aus (Tabelle und Graphik, Anhang B, S. X-XII).

Im Vorlauf war das Problemempfinden für die Erektion in den Untersuchungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich und die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und zu halten, wurde durchschnittlich als großes Problem eingestuft. Unter der Naltrexontherapie in der Med-I-Phase schätzte die Verumgruppe das Problem zwar geringer ein als im Vorlauf. Die Problemeinschätzung wich allerdings nicht signifikant vom Vorlauf ab. Gegenüber dem Plazebo wurde das Problem, eine Erektion zu bekommen und zu halten, nach vierwöchiger Naltrexontherapie jedoch signifikant geringer eingestuft ($p = 0.037$; Verumgruppe: Vorlauf 0.55+/-0.51, Med I-Phase 0.82+/-0.73, 0.89+/-1.05; Kontrollgruppe: Vorlauf 0.35+/-0.59, Med I-Phase 0.35+/-0.67). Das Erektionsproblem nahm in der Kontrollgruppe von der Plazebophase zur Med II-Phase zwar ebenfalls ab, die Abnahme erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In der Med II-Phase empfanden beide Gruppen die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und zu halten, im Durchschnitt als mäßiges Problem. Die Naltrexonmedikation hat somit in beiden Gruppen dazu geführt, daß die Patienten das Problem eine Erektion zu bekommen und zu halten geringer einschätzten als im Vorlauf und als unter Plazebo (Med II-Phase Verumgruppe 0.89+/-1.05, Kontrollgruppe 0.55+/-0.76). Im Nachlauf ergab sich - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zu den Fragen nach der erektilen Funktion- nur in der Teilgruppe der Kontrollgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000® erhalten hatte, eine Abnahme des Erektionsproblems, verglichen mit den Werten unter Naltrexonmonotherapie. Patienten ohne Medikation und Patienten aus der vorherigen Verumgruppe, die im Nachlauf zwei Medikamente erhielten, gaben eine erneute Zunahme des Erektionsproblems an (Tabelle und Graphik, Anhang B, S. XVII-XIX).

Ejakulation

Die Fragen Nr. 6 und 9 zur Ejakulation und zum Problemempfinden bezüglich der Ejakulation wurden zusammengefaßt. Im Schnitt gaben die Patienten wenig Schwierigkeiten bei der Ejakulation an und hielten diese für ein sehr kleines Problem. Im gesamten Studienverlauf traten zu diesen Fragen innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf (Verumgruppe: Vorlauf 2.52+/-1.38, Med-I-Phase 2.66+/-1.38, Med-II-Phase 2.95+/-1.32; Kontrollgruppe: Vorlauf 2.65+/-1.33, Med-I-Phase 2.75+/-1.24, Med-II-Phase 2.88+/-1.20; Tabelle und Graphik, Anhang B, S. XIII-XIV).

Sexualleben

Das Sexualleben wurde von beiden Patientengruppen unter der Medikation mit Naltrexon befriedigender als im Vorlauf oder unter Plazebo eingeschätzt. Die Patienten der Kontrollgruppe stufen ihr Sexualleben nach Einnahme von Naltrexon statistisch signifikant zufriedenstellender als ohne Medikation im Vorlauf ($p = 0.003$) und als unter Plazebo ($p = 0.014$) ein.

In der Verumgruppe waren die Patienten während der Naltrexontherapie ebenfalls zufriedener mit ihrem Sexualleben als nach dem Vorlauf; der Anstieg der Mittelwerte erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Der statistische Vergleich zwischen den beiden Gruppen zu den verschiedenen Meßzeitpunkten ergab keine überzufälligen Unterschiede in der Einschätzung des Sexuallebens (Verumgruppe: Vorlauf 0.77+/-0.69, Med I-Phase 1.0+/-0.87, Med II-Phase 1.11+/-0.94; Kontrollgruppe: Vorlauf 0.70+/-0.92, Med I-Phase 0.80+/-0.95, Med II-Phase 1.40+/-1.10).

Die Teilgruppen der Verum- und der Kontrollgruppe, denen im Nachlauf Afrodor 2000® und Naltrexon in Kombination verschrieben worden war, schätzten ihr Sexualleben während der Med-II-Phase unbefriedigender ein als die Patienten, die im Nachlauf keine weitere Medikation einnahmen. Hier korrelierten die mithilfe der Fragebögen erhobenen Daten gut mit den Äußerungen der Patienten am Ende der Med II-Phase, auf deren Grundlage die Patienten in die Gruppe, die weiter Medikamente und die Gruppe, die keine weiteren Medikamente erhielt, eingeteilt worden waren.

Die Teilgruppe von Probanden aus der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon und Afrodor 2000® einnahmen, gaben unter dieser Nachlaufmedikation im Gegensatz zu der Teilmenge aus der Verumgruppe ein befriedigenderes Sexualleben als in den vorhergegangenen Studienphasen an. Patienten, die den Nachlauf ohne Medikation durchliefen, zeigten einen deutlichen Abfall in der Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben im Vergleich zum Meßzeitpunkt nach der Verummedikation (Tabellen und Graphik ,Anhang B, S. XX-XXII).

Medikamentwirkung

Auf die Frage nach der Wirkung von Naltrexon auf die erektile Dysfunktion (Frage Nr.11) gaben die Probanden beider Gruppen am Ende der Med I-Phase keine bis nur eine leichte Besserung an. Die Patienten, die in dieser Phase Naltrexon erhalten hatten, kreuzten im Mittel keine Antworten mit signifikant höherer Punktzahl an als die Patienten, die das Plazebo eingenommen hatten (Med I-Phase: Verumgruppe 0.53+/-0.84, Kontrollgruppe 0.45+/-0.69). In der Kontrollgruppe kam es jedoch nach der Verummedikation am Ende der Med II-Phase zu einer signifikant häufigeren Angabe einer leichten Besserung als nach der Plazebomedikation (Med II-Phase 0.85+/-0.75, $p = 0.036$).

In der Verumgruppe, die über acht Wochen Naltrexon erhalten hatte, war der Mittelwert der den Antworten entsprechenden Punktzahlen am Ende der Med II-Phase geringfügig höher als nach vierwöchiger Medikation, jedoch ohne daß hierbei eine statistische Signifikanz erreicht worden wäre (Med II-Phase: Verumgruppe 0.68+/-0.89).

Die Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon und Afrodor 2000® erhielten, kreuzten im Mittel am Ende der Med II-Phase Antworten an, die einer weniger guten Besserung entsprachen (0.56+/-0.73) als die Probanden der gesamten Kontrollgruppe (0.85+/-0.75). Aus der Kontrollgruppe sind also - wie beabsichtigt - *die* Patienten am Ende der Med-II-Phase ausgewählt worden, die kaum eine Besserung durch Naltrexon erfahren hatten. Unter Naltrexon und Afrodor 2000® kam es in dieser Patientengruppe zu einer höher eingeschätzten Medikamentwirkung, als dies nach vierwöchiger alleiniger Naltrexontherapie der Fall gewesen war ($n=9$, Med-II-Phase 0.56+/-0.73, Nachlauf 1.00+/-0.87).

In der Verumgruppe dagegen beantworteten die Probanden, denen nach achtwö-

chiger Naltrexontherapie über weitere drei Monate Naltrexon und Afrodor 2000® verabreicht wurde, am Ende der Med-II-Phase im Schnitt die Frage nach der Medikamentenwirkung positiver (0.75 ± 0.75) als die Gesamt-Verumgruppe (0.68 ± 0.89). Am Ende der Med II-Phase wurden also nicht die Patienten mit der geringsten Besserung der erektilen Dysfunktion für die weitere Behandlung mit Naltrexon und Afrodor 2000® aus der Verumgruppe ausgewählt.

Die Antwortpunktzahlen der zwölf Probanden aus der Verumgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000® erhalten hatten, ergaben am Ende des Nachlaufs einen höheren Mittelwert als zuvor nach achtwöchiger Naltrexontherapie (Med-II-Phase 0.75 ± 0.75 ; Nachlauf 1.25 ± 1.22).

6.3 Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Gesundheitlichen Verfassung und Lebensqualität -EORTC-QLQ-C30

Die Fragen nach Konzentrationsstörungen, nach Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit wurden während der gesamten Studie von allen Probanden im Mittel mit „gar nicht“ bis „wenig“ beantwortet. In keiner Studienphase waren die Ergebnisse dieser Fragen zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen im Verlauf statistisch signifikant unterschiedlich (Tabellen und Graphiken , Anhang C, S. I-II, VII-VIII, IX-X).

In beiden Studiengruppen fühlten sich die Patienten im Durchschnitt wenig angespannt (Verumgruppe: Vorlauf 1.68 ± 0.84 , Med-I-Phase 1.59 ± 0.80 , Med-II-Phase 1.89 ± 0.90 ; Kontrollgruppe: Vorlauf 1.84 ± 0.79 , Med-I-Phase 1.74 ± 0.71 , Med-II-Phase 1.58 ± 0.70). Der Mittelwertsanstieg zwischen der Med I-Phase und der Med II-Phase innerhalb der Verumgruppe war statistisch signifikant ($p = 0.042$). Zwischen den Studiengruppen waren die Mittelwertsunterschiede nicht signifikant (Tabelle und Graphik, Anhang C, S. III-IV).

Sorgen machten sich die Probanden beider Patientengruppen im Vorlauf wenig. Unter der Verummedikation kam es in beiden Patientengruppen zu einem Abfall des Mittelwerts der angekreuzten Punktzahlen. In der Verumgruppe erreichte dieser Abfall zwischen Vorlauf und Med I-Phase statistische Signifikanz ($p = 0.03$; Verumgruppe: Vorlauf 1.86 ± 0.83 , Med I-Phase 1.59 ± 0.59 , Med II-Phase 1.61 ± 0.50 ; Kontrollgruppe: Vorlauf 1.95 ± 0.91 , Med I-Phase 2.0 ± 1.05 , Med II-Phase

1.84+/-1.07). Die Mittelwertsunterschiede zur Besorgnis waren zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe nicht statistisch signifikant (Tabelle und Graphik, Anhang C, S. V-VI).

Das Familienleben war nach Angabe der Probanden „gar nicht“ bis „wenig“ durch die erektile Dysfunktion und deren Behandlung beeinträchtigt, wobei die Kontrollgruppe während der gesamten Studie eine stärkere, aber nicht signifikant größere Beeinträchtigung des Familienlebens als die Verumgruppe angab (Verumgruppe Vorlauf 1.32+/-0.78, Med-I-Phase 1.32+/-0.78, Med-II-Phase 1.44+/-0.78; Kontrollgruppe Vorlauf 1.84+/-1.07, Med-I-Phase 1.95+/-1.27, Med-II-Phase 1.74+/-1.20; Tabellen und Graphiken, Anhang C, S. XI-XIV).

Während sich die Verumgruppe im Mittel gar nicht im Zusammensein mit anderen Menschen beeinträchtigt fühlte, lagen die Mittelwerte zu dieser Frage bei den Probanden der Kontrollgruppe etwas höher. Sie waren jedoch zu keinem Meßzeitpunkt signifikant verschieden im Vergleich zur Verumgruppe (Verumgruppe Vorlauf 1.05+/-0.21, Med-I-Phase 1.09+/-0.30, Med-II-Phase 1.11+/-0.32; Kontrollgruppe Vorlauf 1.37+/-0.90, Med-I-Phase 1.58+/-1.02, Med-II-Phase 1.42+/-0.84; Tabelle und Graphik, Anhang C, S. XIII-XIV).

Auf einer Skala von 1 bis 7, auf der der Zahlenwert 1 einem sehr schlechten körperlichen Zustand und der Zahlenwert 7 einem ausgezeichneten körperlichen Zustand entsprach, ergaben sich für alle Probanden relativ hohe Mittelwerte von 4.84 bis 5.28. Diese Einschätzung änderte sich innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten nicht. Es kam auch nicht zu signifikanten Mittelwertsunterschieden im statistischen Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Verumgruppe (Tabelle und Graphik, Anhang C, S. XVI-XVIII).

Während der gesamten Studie bewertete die Kontrollgruppe auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) ihre Lebensqualität mit 4.58-4.90 Punkten, die Verumgruppe mit 5.27-5.36 Punkten. Die Einschätzung der Lebensqualität war in beiden Gruppen am Ende der Med-I Phase geringfügig besser als im Vorlauf, ohne daß die Besserung statistisch erheblich war. Der t-Test für unabhängige Stichproben wies für die drei Studienphasen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Verumgruppe auf (Tabelle und Graphik, Anhang C, S. XVII-XVIII).

7. DISKUSSION

Die vorliegende Studie wurde für eine Mindestanzahl von 50 Patienten geplant. Es wurden jedoch nur insgesamt 48 Patienten rekrutiert, um eine Studiendauer von zweieinhalb Jahren nicht zu überschreiten. Diese Anzahl von Patienten ist im Vergleich zu bisherigen Studien mit dem Medikament Naltrexon an Patienten mit erektiler Dysfunktion hoch. Sie ermöglicht eine zuverlässige statistische Auswertung auf der Grundlage von mehr als 20 Patienten pro randomisierter Gruppe. Im Verlauf der Studie schieden einzelne Patienten aus, so daß am Ende der Med-II-Phase die Gruppen noch aus jeweils 20 Patienten bestanden. Am Nachlauf über drei Monate beteiligten sich immerhin noch 29 Patienten. Durch diese Verkleinerung des Patientenkollektivs kommt es zu einer ungewollten Selektion der Patienten, da wahrscheinlich mehr Patienten, denen Naltrexon zu verbesserten Erektionen verhalf, ein Interesse an einer Weiterbehandlung hatten und die Studie vollständig durchliefen, als Patienten, bei denen die Medikation keine positive Wirkung hatte.

Kritisch zu hinterfragen ist außerdem die primäre Zusammensetzung des Patientenkollektivs, da es sich nicht um zufällig aus dem Pool aller Patienten mit nicht organogener erektiler Dysfunktion ausgewählte Patienten handelt, sondern um Patienten, die sich bewußt für die Teilnahme an einer Studie und gegen eine alternative Therapieoption entschieden hatten.

Bei einigen Patienten waren vor Studieneintritt andere Therapien (z.B. Yohimbin, Testosteron, SKAT) erfolgt. Es kann also davon ausgegangen werden, daß das rekrutierte Patientenkollektiv nicht unbedingt repräsentativ für alle Patienten ohne organogenes Korrelat der erektilen Dysfunktion ist.

Da in den letzten Jahren die Untersuchung der Pathogenese der erektilen Dysfunktion weitere Fortschritte gemacht hat und bei Patienten mit erektiler Dysfunktion zunehmend Veränderungen in der glatten Muskulatur der Corpora cavernosa und der für die Relaxation zuständigen Transmitter gefunden wurden, ist nicht auszuschließen, daß ein Teil der Probanden unter einer mit den seinerzeit gängigen Verfahren (körperliche Untersuchung, Laborparameter, SKAT) nicht diagnostizierten organischen Erektionsstörung gelitten haben könnten.

Diese Studie wurde als randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie aufgebaut, um Naltrexon an möglichst gleichen Patientengruppen (Alter, Dauer der

Erkrankung) weitgehend ohne systematische Verzerrung durch psychische Einflüsse (doppelblind) zu testen. In der vorliegenden Studie waren die Patienten allerdings darüber aufgeklärt, daß in der Med-II-Phase alle Patienten das Verum erhielten. Durch eine positive Erwartungshaltung der Patienten und der Ärztin könnte daher eine stärkere Naltrexonwirkung in der Med-II-Phase in der Kontrollgruppe als auch in der Verumgruppe hervorgerufen worden sein.

Das Konzept des Nachlaufs wurde nachträglich, d.h. nach Beginn der Studie geändert. Geplant war eine dreimonatige Phase ohne Medikation für alle Patienten, um so die Dauer der unter Naltrexon aufgetretenen Wirkungen nach Absetzen der Medikation feststellen zu können. Während der Studie berichteten jedoch viele Patienten bei den Kontrolluntersuchungen über eine unzureichende Besserung der erektilen Funktion unter der Verummedikation. Es erschien daher für diese Patienten unzumutbar, drei Monate auf eine Therapie zu verzichten, so daß - abweichend von der ursprünglichen Planung - eine Kombinationstherapie aus Naltrexon und Afrodor 2000® angeboten wurde.

Durch das veränderte Konzept entstanden im Nachlauf für die statistische Auswertung vier Gruppen mit unterschiedlichen Kriterien (Patienten der Kontrollgruppe, die keine Medikation einnahmen, n=6; Patienten der Kontrollgruppe, welche die Medikamentenkombination einnahmen, n=9; Patienten der Verumgruppe, die keine Medikation einnahmen, n=2 und Patienten der Verumgruppe, welche die Medikamentenkombination einnahmen, n=12). Da diese Teilgruppen sehr klein und nicht mit der gesamten Verum- bzw. Plazebogruppe vergleichbar waren, erschien eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen mit Naltrexon an Männern mit erektiler Dysfunktion wurden die Ergebnisse dieser Studie anhand eines speziell zur Beurteilung der Sexualfunktion entwickelten und auf Reliabilität und Validität geprüften Fragebogens erhoben. Es wurden zwar auch in dieser Studie keine objektiven Meßergebnisse - wie z.B. durch Einsatz von Rigiscangeräten - erhoben; der eingesetzte Fragebogen von O`Leary et al. ermöglicht jedoch mit einer deutlich höheren Objektivität einen Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen zukünftiger Untersuchungen. Andere, heute etablierte Meßscalen wie der International Index of Erectile Function (IIEF) waren zum damaligen Zeitpunkt noch nicht verfügbar.

Von dem Fragebogen der EORTC (QLQ-C30) wurden die Fragen ausgewählt, die Rückschlüsse darauf zulassen, wie sich die Lebensqualität der Probanden durch folgende drei Umstände verändert hat:

- Teilnahme an einer Studie,
- Einnahme eines Medikaments und
- Wirkung des Medikaments auf die Erkrankung.

Da das Sexualleben und damit auch die erektile Funktion Einfluß auf das psychische und physische Befinden sowie auf die Lebensqualität haben, sollten anhand des Fragebogens der EORTC Einschränkungen und Beeinträchtigungen der Patienten durch die erektile Dysfunktion erfragt werden sowie gegebenenfalls eine Veränderung des Befindens und der Lebensqualität durch die Therapie der Impotenz beobachtet werden.

Obwohl die Verummedikation mit Naltrexon in dieser Studie tendenziell zu einem befriedigenderen Sexualleben mit verbesserten Erektionen geführt hat, gab es keinen Trend zu einer verbesserten Lebensqualität in den Untersuchungsergebnissen. Dies könnte darin begründet sein, daß die Patienten ihre Lebensqualität durch eine nur leicht verbesserte erektile Funktion tatsächlich nicht größer einschätzten oder eine leichte Zunahme der Lebensqualität durch negativ empfundene Umstände wie die tägliche Tabletteneinnahme und die Mitarbeit an der Studie aufgewogen wurde. Die Tatsache, daß während des Studienverlaufs keinerlei Veränderungen des körperlichen Zustands, der Konzentrationsfähigkeit, der Reizbarkeit oder der Anspanntheit auftraten, lässt einerseits darauf schließen, dass die Verbesserung der Erektionen nicht als eine Verbesserung des körperlichen Zustands angesehen wurde, andererseits keine starken Nebenwirkungen durch Naltrexon auftraten. Fragen nach dem Familienleben und dem Zusammensein mit anderen Menschen hatten nicht unbedingt Bezug zur Lebenssituation der untersuchten Patienten und der durchgeführten Therapie. Von daher waren die Ergebnisse zu diesen Fragen nicht sehr aussagekräftig.

Erektile Dysfunktion ist häufig ein multifaktorielles Problem, bei dem emotionale Faktoren wie Stress und Angst (Hartmann, 1997) eine wichtige Rolle spielen. En-

dorphine werden nachweislich unter Stress als Folge einer gesteigerten CRF-Ausschüttung vermehrt aus POMC-Peptiden (pro-opiomelanocortin-derived peptides) freigesetzt. Die Endorphine wirken sich dann wiederum auf die Gonadotropinausschüttung aus (Fraïoli et al., 1980; Reid et al., 1981; Wilkes und Yen, 1981; Morley 1981; Blank et al., 1986). Außerdem beweisen Studien an verschiedenen Tierarten und an Menschen, daß Endorphine ebenso wie exogene Opioide die sexuelle Aktivität hemmen oder herabsetzen (Meyerson and Terenius, 1977; Gessa et al., 1979; McIntosh et al., 1980).

Diese Wirkung exogener als auch endogener Opioide auf die Sexualfunktion und auf die Freisetzung von Gonadotropinen konnte in vielen Studien durch Opiatrezeptorblocker antagonisiert werden.

Opiatrezeptorblocker wie Naltrexon verursachten beim Menschen einen Anstieg der bioaktiven und immunoaktiven LH- und FSH-Spiegel und - in wenigen Studien - bei Männern auch einen Anstieg des Testosteronspiegels (Morley et al., 1980; Veldhuis und Dufau, 1983; Fraïoli et al., 1985; Veldhuis et al., 1987).

In der vorliegenden Studie kam es unter der Naltrexonmedikation (25 mg/die) zu einem leichten Anstieg des LH-Spiegels, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Weitere Veränderungen der Gonadotropine, wie sie in Studien an gesunden Probanden in der Literatur beschrieben wurden, traten nicht auf (Mendelson et al., 1979; Ellingboe et al., 1982; Veldhuis et al., 1983). Die größten LH-Pulsveränderungen in Pulshöhe und -frequenz und die stärksten Zunahmen der mittleren FSH- und Testosteronkonzentrationen durch Gabe von Naltrexon konnten bei Jugendlichen nachgewiesen werden (Veldhuis et al., 1987). Bei älteren Probanden (durchschnittlich 75 Jahre) konnte im Vergleich mit jüngeren Probanden nach Gabe von 40 mg Naltrexon und nach LH-RH-Gabe nur eine Zunahme der basalen LH-Werte, nicht jedoch der LH-Pulsfrequenzen und Pulshöhen beobachtet werden (Vermeulen et al., 1989; Urban et al., 1988). Die LH-Spiegel-Erhöhen waren in dieser Studie wie in den diversen früheren Studien mit Opiatrezeptorantagonisten nicht von FSH-Wert- und Testosteronwert-Erhöhen begleitet (Fraïoli et al., 1982; Morley et al., 1980).

Daß in der vorliegenden Studie ein im Mittel älteres Patientenkollektiv untersucht wurde und daß die Gonadotropine im Tagesverlauf nicht ständig gemessen wurden, könnte erklären, weshalb nur geringe Anstiege der LH-Spiegel festgestellt wurden. Möglicherweise kommt es auch zu einer Toleranzzunahme gegenüber dem Medi-

kament, denn an gesunden Männern konnte unter Medikation eine Zunahme der Frequenz und der Amplituden der LH-Pulse beobachtet werden, die nach zweiwöchiger Medikation wieder rückläufig war. Während dieser Untersuchung kam es nach achtwöchiger Naltrexontherapie auch zu einem Abfall der nach vierwöchiger Naltrexoneinnahme erhöhten LH-Werte, was ebenfalls für eine Toleranzzunahme sprechen könnte (Brensing et al, 1990).

In einigen Studien an übergewichtigen Patienten und an Patienten mit erektiler Dysfunktion stellten sich ähnliche Ergebnisse ein: Bei übergewichtigen Patienten führte Naltrexon weder in einer Dosierung von 50 mg noch von 100 mg/die zu einer Veränderung der LH-Spiegel. In der Pilotstudie zu unserer Untersuchung bewirkten 50 mg/die genausowenig eine Änderung der Gonadotropinspiegel wie 25 mg/die, und in einer weiteren Studie konnte zwar die intravenöse Gabe von Naloxon einen plötzlichen Anstieg des LH-Spiegels bewirken, die Langzeittherapie mit Naltrexon blieb jedoch ohne Auswirkungen auf die Gonadotropinspiegel (Atkinson, 1984; Fabbri et al., 1989; Van Ahlen et al., 1995).

Die Testosteronspiegel stiegen in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen sowohl unter Verum- als auch unter Plazebothherapie in nicht statistisch signifikantem Maße an. Der FSH-Spiegel stieg innerhalb der Kontrollgruppe unter 25 mg Naltrexon pro Tag im Vergleich zum Vorlauf und zur Plazebothherapie leicht, aber nicht statistisch signifikant an. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Untersuchungen, in denen es zwar zu signifikanten LH-Wert-Erhöhungen kam, aber ebenfalls keine deutlichen Abweichungen der FSH- und Testosteronspiegel unter Naltrexonmedikation gefunden wurden (Fraïoli et al., 1982; Van Ahlen et al., 1995).

Unter Stress wird CRF aus dem Hypothalamus und somit auch vermehrt Beta-Endorphin und ACTH aus der Hypophyse ausgeschüttet (Fraïoli et al., 1980; Blank et al., 1986). Die Gabe von Beta-Endorphinen hatte in diversen Studien an Hypophysen- und Hypothalamusgewebe einen Abfall des vorher durch LH-RH, Naloxon, Dopamin oder kaliumreiche Medien erhöhten LH-Spiegels zur Folge (an Hypophysen führte die Gabe von CRF direkt zu einem signifikanten Abfall der LH-Ausschüttung). Sie verringern außerdem stressinduzierte ACTH-Wert-Erhöhungen, was die These einer tonisch hemmenden Wirkung der Endorphine auf die LH-RH- sowie auf die ACTH-Ausschüttung unterstützt.

Diese Erkenntnisse weisen also darauf hin, daß Opiatrezeptorblocker den LH- und somit den Testosteronspiegel verändern, indem sie die LH-RH-Ausschüttung durch

eine Blockierung der zentralen Endorphinwirkung regulieren. Da eine stressbedingte Mehrausschüttung von CRF zu einer größeren Menge Beta-Endorphins führt, dessen hemmende Wirkung auf die LH-Ausschüttung und die sexuelle Funktion durch den Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon antagonisiert wird, könnte die Wirkung von Naltrexon auf einer Antagonisierung von durch Stress ausgelösten Hormonveränderungen der Hypophysen-Hypothalamusachse beruhen (Schulz et al., 1981; Wilkes und Yen, 1981; Blank and Roberts, 1982; Blank et al., 1986, Stubbs et al., 1978; Bruhn et al., 1984; Pfeiffer und Herz, 1984). Einige Studien weisen in diesem Zusammenhang auch auf eine mögliche Hemmung der sexuellen Funktion durch Beta-Endorphine über eine vermehrte Ausschüttung von Catecholaminen hin. Mäuse reagierten z.B. auf die intraperitoneale Gabe von Beta-Endorphin mit sexueller Inaktivität, die mit einem signifikanten Anstieg von Norepinephrin korrelierte (McIntosh et al., 1980).

Es ist jedoch nicht vollständig geklärt, inwiefern Opiate und Opiatrezeptorblocker die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflussen und inwieweit die durch Opiatrezeptorblocker geänderten Serumspiegel der Gonadotropine, des Testosterons sowie der Corticotropine, Glukokortikoide und Catecholamine Einfluß auf die erektile Funktion haben. Die mit einem gesteigerten LH-Spiegel zusammenhängende Mehrproduktion von Testosteron ist jedenfalls bei Patienten mit im Normbereich liegenden Testosteronwerten nicht als Ursache für verbesserte Erektionen anzusehen, da die Androgenverabreichung bei diesen Patienten zu keiner Verbesserung der Sexualfunktion führt (Benkert et al., 1979).

Leberwerterhöhungen, die sich immer sofort nach Absetzen der Medikation wieder normalisierten, werden in der Literatur erst ab verabreichten Dosen von 300 mg Naltrexon pro Tag beschrieben. Bei adipösen Patienten kam es allerdings in einer Studie bereits unter einer Dosierung von 50-100 mg täglich zu Leberwerten oberhalb des Normbereichs (Atkinson et al., 1985; Allen et al., 1985).

Unter 25 mg Naltrexon pro Tag kam es auch in dieser Studie zu keinen signifikanten Leberwerterhöhungen (Anstieg der GOT-Werte in der Verumgruppe: Vorlauf 9.7U/l±2.8, Naltrexon 10.8U/l±4.6); die Serumwerte der Gamma-GT sanken sogar unter der Medikation in nicht signifikantem Maß ab.

Nach den bisherigen Studien zur Lebertoxizität, in denen sich die erhöhten Ausgangswerte Opiatabhängiger unter Naltrexon sogar signifikant verringert hatten, war

bei der gewählten Dosis von 25 mg Naltrexon pro Tag nicht mit erheblichen Leberwerterhöhungen zu rechnen (Brahen et al., 1988; Vereby und Mule, 1986). Die Ergebnisse bisheriger Studien zu Leberwertveränderungen unter Naltrexon konnten somit durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

Während Studien an Tieren bewiesen haben, daß die sexuelle Aktivität durch exogene und endogene Opiate gehemmt oder unterdrückt und das Kopulationsverhalten durch Opiatrezeptorblocker gesteigert wird, waren die bisherigen Ergebnisse von Studien an Menschen mit Opiatrezeptorblockern nicht eindeutig.

In mehreren Studien an Ratten führte die Verabreichung von Opiaten zu einer Abnahme oder totaler Unterdrückung der Kopulationen. Diese Wirkung wurde anschließend durch Opiatrezeptorblocker vollständig antagonisiert. Naloxon wie auch Naltrexon ließen bei den Kontrolltieren die Paarungen und die Ejakulationen sogar signifikant zunehmen (Hetta, 1977; Meyerson and Terenius, 1977; Pellegrini Quarantotti et al., 1978; Myers und Baum, 1979; Gessa et al., 1979; McIntosh et al., 1979).

Mendelson et al. berichteten erstmals 1979 über das Auftreten spontaner Erektionen bei drei von acht Probanden, die unter doppelblinden Bedingungen einmalig 50 mg Naltrexon oder Plazebo erhalten hatten. In einer weiteren Studie an sieben Patienten mit erektiler Dysfunktion ohne spontane nächtliche Erektionen ließ sich bei sechs Patienten die erektile Funktion unter der gleichen Naltrexondosierung (25 mg/die) wie sie in der vorliegenden Studie gewählt wurde, vollständig wiederherstellen (Goldstein, 1986). Unter einer Dosierung von 50 mg Naltrexon pro Tag kam es in einer randomisierten Studie an 30 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Erektionen und bei 11 von 15 Patienten zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr (Fabbri et al., 1989).

Die Pilotstudie zu der vorliegenden Studie von van Ahlen et al. (1995) zeigte dagegen, daß sowohl 50 mg als auch 25 mg Naltrexon/die zwar zu einer statistisch signifikanten Zunahme der morgendlichen Erektionen führte; eine statistisch deutliche Verbesserung der erektilen Funktion insgesamt konnte diese Untersuchung jedoch nicht nachweisen. Da 50 mg Naltrexon pro Tag nach van Ahlen et al. zu keiner weiteren Verbesserung der erektilen Funktion führt als eine Dosis von 25 mg Naltrexon, und da Goldstein et al. bereits unter 25 mg Naltrexon pro Tag eine deutliche Besserung der Erektionen beobachtet hatten, wurde für die hier vorliegende Studie eine

Dosierung von 25 mg Naltrexon pro Tag gewählt. Studien an Patienten mit erektiler Dysfunktion wurden allerdings bisher nicht mit mehr als 50 mg Naltrexon pro Tag durchgeführt; Größere Erfolgsraten können daher unter deutlich höheren Dosierungen nicht ausgeschlossen werden.

Weder in dieser, noch in den oben zitierten früheren Untersuchungen, hat der Opiat-rezeptorblocker Naltrexon Libido oder Ejakulationen der Probanden verändert. Die Libido wurde von den Probanden beider hier untersuchter Gruppen als „kleines“ bis „mäßiges“ Problem angesehen. Das von den Patienten angegebene Problemempfinden stimmte dabei mit den Antworten zur Stärke der Libido überein, die im Mittel ebenfalls als „mäßig“ eingeschätzt wurde.

Wie in den bisherigen Studien mit Naltrexon klagten die hier untersuchten Patienten kaum über Ejakulationsprobleme und verneinten einen Einfluß der Medikation auf die Ejakulation.

In dieser Studie wurde die Fähigkeit, eine Erektion zu bekommen und zu halten von allen Probanden im Vorlauf als großes Problem eingestuft. Nach vierwöchiger Naltrexontherapie schätzten die Probanden der Kontrollgruppe ihr Problem im Vergleich zur Plazebothherapie statistisch signifikant geringer ein. In der Verumgruppe nahm durch die Naltrexonmedikation die Problemeinschätzung bezüglich der Erektionen in nicht statistisch signifikantem Umfang ab. Aus dieser Einschätzung der Patienten kann daher allenfalls auf eine leichte Besserung der erektilen Funktion durch Naltrexon geschlossen werden.

Die kombinierte Auswertung aller Antworten zu den drei Fragen nach Häufigkeit und Güte der Erektionen ergab einen Anstieg der Mittelwerte vom Vorlauf zur Med-II-Phase, was für eine leichte Besserung der erektilen Funktion unter regelmäßiger Einnahme von Naltrexon spricht. Diese Verbesserung erreichte allerdings in der Verumgruppe keine statistische Signifikanz. Innerhalb der Kontrollgruppe trat im Vergleich zum Vorlauf ohne Medikation eine statistisch signifikante Besserung sowohl unter der Plazebothherapie als auch unter der Naltrexontherapie auf. Hier zeichnete sich also nur ein Trend zu einer Besserung der erektilen Funktion durch die Naltrexonmedikation ab, da Naltrexon dem Plazebo in der Wirkung nicht statistisch signifikant überlegen war.

Die für den Geschlechtsverkehr ausreichenden Erektionen waren nach achtwöchiger Therapie mit Naltrexon im Vergleich zur medikamentfreien Vorlaufphase statis-

tisch signifikant häufiger. In der Kontrollgruppe waren für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen nach vierwöchiger Verummedikation, aber auch nach Plazeboverabreichung signifikant häufiger als im Vorlauf. Auch die nach achtwöchiger Therapie aufgetretene deutliche Verbesserung in der Verumgruppe war gegenüber der Verbesserung unter Plazebothherapie in der Kontrollgruppe nicht signifikant. Somit führte die Therapie mit Naltrexon 25 mg/die auch bei der Frage nach für den Geschlechtsverkehr ausreichenden Erektionen zu keiner signifikant größeren Verbesserung als eine Plazebomedikation.

Eine Verstärkung der Naltrexonwirkung mit der Dauer der Einnahme wurde in den bisherigen Studien an Patienten mit erektiler Dysfunktion nicht beschrieben, wobei die längste Therapieperiode sechs Wochen betrug. In dieser Untersuchung war die Verbesserung der erektilen Funktion nach achtwöchiger Naltrexoneinnahme größer als nach vierwöchiger Therapie, erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz (Fabbri et al., 1989; Goldstein, 1986; Van Ahlen et al., 1995). In Tierversuchen gab es keinerlei Hinweise auf eine Akkumulation der Wirkstoffe nach Langzeitgabe von Naltrexon. Da keine Daten zur Verteilung und Speicherung von Naltrexon in den verschiedenen Geweben des Menschen vorliegen (Gonzales und Brodgen, 1988), kann eine Akkumulation von Wirkstoffen mit einer Wirkverstärkung bei Langzeittherapie jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Betrachtet man nur die Kontrollgruppe, so kam es hier zu einer signifikant befriedigenderen Einschätzung des Sexuallebens unter Naltrexon als unter Plazebo und zu einem signifikanten Unterschied zwischen Plazebo und Naltrexon in der Einstufung der Medikamentwirkung auf die erektile Dysfunktion.

In der Verumgruppe wurde das Erektionsproblem signifikant geringer unter Naltrexon als in der Kontrollgruppe unter Plazebo eingeschätzt.

Es gab aber auch hier nur eine Tendenz zu einer Verbesserung der Erektionen und der Einschätzung des Sexuallebens nach vier und acht Wochen Naltrexontherapie (nicht statistisch signifikant).

Insgesamt führte Naltrexon in beiden Untersuchungsgruppen zu einer leichten Verbesserung der erektilen Funktion, die gemessen am Plazebo nicht statistisch signifikant war. Die hohe Zahl an Patienten, die sich am Ende der Med-II-Phase unzufrieden über den Grad der Besserung der Erektionen äußerte und die daraufhin Naltrexon und Afrodor 2000® erhielten, zeigt zudem, daß die gemessene positive Wirkung von den meisten Patienten als unzureichend angesehen wurde. Hierfür spricht

auch die hohe Rate von Studienabbrechern am Ende der Med-II-Phase (11 Patienten).

Da wegen der schlechten Ansprechraten auf Naltrexon der Nachlauf nicht wie geplant medikamentfrei durchgeführt wurde, ergaben sich Schwierigkeiten bei der statistischen Auswertung des Nachlaufs. Die relativ geringe Patientencompliance führte dazu, daß am Ende des Nachlaufs nur noch 29 Patienten die Fragebögen beantworteten.

Für eine korrekte statistische Auswertung musste das Patientenkollektiv in vier Gruppen eingeteilt werden (-Patienten der Verumgruppe, die keine Medikation erhielten; -Patienten der Verumgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000 einnahmen; -Patienten der Kontrollgruppe, die keine Medikation erhielten und -Patienten der Kontrollgruppe, die Naltrexon und Afrodor 2000 einnahmen). Es ergaben sich somit sehr kleine Fallzahlen in den einzelnen Gruppen, so daß ein statistischer Vergleich zwischen den Gruppen nicht sinnvoll erschien.

Zu hinterfragen ist auch die Methode der Einteilung der Patienten am Ende der Med-II-Phase. Aufgrund der subjektiv nicht ausreichend empfundenen Besserung der erektilen Funktion erhielten insgesamt 21 Patienten im Nachlauf die Medikamentenkombination aus Naltrexon und Afrodor 2000®. Die Auswertung der Fragebögen am Ende der Med-II-Phase hätte zu einer anderen Auswahl der Patienten geführt, falls man nur Patienten für die Therapie mit der Medikamentenkombination ausgesucht hätte, deren Punktzahlen zu den Fragen bezüglich der erektilen Funktion, der Zufriedenheit mit dem Sexualleben und der Medikamentwirkung gar nicht oder geringfügig angestiegen waren.

Im Nachlauf war bei den Patienten, die keine Medikation erhielten, ein Trend zu einer erneuten Verschlechterung der Erektionen abzulesen. Diese Patienten (n = 8) empfanden ihr Sexualleben auch wieder unbefriedigender als nach vier oder acht Wochen Naltrexontherapie.

Widersprüchlich waren dagegen die Ergebnisse des Nachlaufs bei den Patienten, die Naltrexon und Afrodor 2000® eingenommen hatten. Die zwölf Patienten, die vor dem Nachlauf über acht Wochen Naltrexon eingenommen hatten, gaben insgesamt eine leichte Verschlechterung ihrer erektilen Funktion unter der Kombinationstherapie im Vergleich mit der Naltrexon-Monotherapie an. Diese Patienten empfanden ihr Sexualleben im Nachlauf nicht befriedigender als nach achtwöchiger Naltrexonbehandlung.

Bei den neun Patienten aus der Kontrollgruppe, die nur vier Wochen das Verum eingenommen hatten, kam es durch Naltrexon und Afrodor 2000® zu einer weiteren Verbesserung der Häufigkeit und Güte der Erektionen sowie zu einem befriedigenden Sexualleben.

Die Medikamentwirkung wurde von allen Patienten nach der Kombinationstherapie größer eingestuft als nach vier- oder achtwöchiger Naltrexontherapie.

Ein eindeutiger Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Naltrexontherapie wurde an diesem Patientengut mit erektiler Dysfunktion nicht ersichtlich.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen nicht mit denen von Fabbri et al., Mendelson et al. und Goldstein erhobenen Ergebnissen überein, da es zu keiner statistisch signifikanten Besserung der Erektionen unter 25 mg Naltrexon pro Tag im Vergleich mit einem Placebo kam. Eine Besserung der morgendlichen Erektionen, wie sie von van Ahlen et al. dokumentiert wurden, gaben viele Patienten während der Studie an. Auf die Dokumentation und Auswertung dieser Besserung war jedoch verzichtet worden, da sich in Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen besseren morgendlichen Erektionen und der allgemeinen erektilen Funktion ergeben hatte (O'Leary et al., 1995). Fabbri et al. und Mendelson et al. verabreichten ihren Probanden 50 mg Naltrexon/die. In der Studie von Goldstein führte Naltrexon jedoch in der Dosierung von 25 mg/die zu einer signifikanten Besserung der erektilen Funktion. Van Ahlen et al. konnten keine unterschiedliche Wirkung von 25 und 50 mg Naltrexon pro Tag feststellen, so daß davon ausgegangen werden darf, daß die voneinander abweichenden Studienergebnisse nicht auf die unterschiedlichen Dosierungen von Naltrexon zurückzuführen sind.

Ursachen einer geringfügigeren Verbesserung der erektilen Funktion in der vorliegenden Studie bestehen möglicherweise im relativ hohen Durchschnittsalter (46 Jahre) und in der langen Erkrankungsdauer (4,35 Jahre). Die positiveren Ergebnisse der Voruntersuchungen könnten allerdings auch auf die sehr kleinen Fallzahlen und systematische Fehler durch fehlende Doppelblindbedingungen und nicht reliable und valide Messinstrumente zurückzuführen sein.

Weitere Studien mit der Kombinationstherapie aus Naltrexon und Afrodor 2000® an einem größeren Patientenkollektiv und statistischer Auswertung wären notwendig, um eine klare Aussage bezüglich des Wirkungsgrads dieser Therapieform zu erhalten. Nach diesen bisherigen Studienergebnissen ist jedoch nicht mit einer adäqua-

ten Wirksamkeit, insbesondere im Vergleich zu vorhandenen Therapiealternativen, zu rechnen.

Wie auch in der Pilotstudie zu dieser Untersuchung (van Ahlen et al., 1995), verbesserte Naltrexon verglichen mit einem Plazebo die erektile Funktion der Probanden nur in nicht signifikantem Ausmaß. Angesichts der aktuellen Therapieoptionen mit Medikamenten, die oral oder intraurethral verabreicht werden können und über eine gute Wirksamkeit verfügen, erscheinen Therapieversuche mit Naltrexon oder weitere Studien mit diesem Medikament zur Therapie der erektilen Dysfunktion nicht sinnvoll.

8. Literaturverzeichnis

- Abber JC, Lue TF, Luo J et al. (1987) Priapism induced by chlorpromazine and trazodone : Mechanism of action. *J Urol* 137: 1039-1042
- Aghajanian GK (1978) Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 276: 186-188
- van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, Hertfelder HJ (1994) Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol* 151: 1227-1230
- van Ahlen H, Piechota HJ, Kias HJ, Brennemann W, Klingmüller D (1995) Opiate antagonists in erectile dysfunction: a possible new treatment option? Results of a pilot study with naltrexone. *Eur Urol* 28(3): 246-50
- van Ahlen H, Wahle K, Kupper W, Yassin A, Reblin T, Neureither M (2005) Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med* 2(6): 856-64
- van Ahlen H, Zumbe J, Stauch K, Landen H (2005) The real-life safety and efficacy of vardenafil: an international post-marketing surveillance study—results from 29358 German patients. *J Int Med Res* 33(3): 337-48
- Albo M, Steers WD (1993) Oral trazodone as initial therapy for management of impotence (abstract no. 524). *J Urol* 149: 344A.
- Allen JI, Mitchell J, Knopman D, Levine AS, Morley JE (1985) High dose naltrexone and hepatic enzyme abnormalities. *Gastroenterology* 88, No.5: Part 2
- Ambrosi B, Bara R, Travaglini P, Weber G, Beck Peccoz P, Rondena M, Elli R, Faglia G (1977) Study of the effects of Bromocriptine on sexual impotence. *Clin Endocrin* 7: 417-421
- Andersson KE, Wagner G (1995) Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 75: 191-218
- Atkinson RL (1984) Endocrine and metabolic effects of opiate antagonists. *J Clin Psychiatry* 45 (9, Sec.2): 20-24
- Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, Bibbs ML, Williams FL, Kaiser DL (1985) Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 38: 419-422

- Atweh SF, Kuhar MJ (1977) Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. the brain stem. *Brain Res* 129: 1-12
- Azizi F, Vagenakis AG, Longcope C, Ingbar SH, Braverman LE (1973) Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadon addicts. *Steroids* 22: 467-471
- Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM (1998) Effects of Sildefanil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 159: 2164-2171
- Bancroft J (2000) Effects of alpha-2 blockade on sexual response: experimental studies with delquamine. *Int J Impot Res* 12 Suppl 1S64-69
- Bardo MT, Bhatnagar RK, Gebhart GF (1983) Chronic naltrexone increases opiate binding in brain and produces supersensitivity to morphine in the locus coeruleus of the rat. *Br Res* 289:223-234
- Beitins IZ, Dufau ML, O'Loughlin K, Catt KJ, McArthur JW (1977) Analysis of biological and immunological activities in the two pools of LH released during constant infusion of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in men. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 605-608
- Benet AE, Melman A (1995) The epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 22, No 4: 699-705
- Benkert O, Witt W, Adam W, Leitz A. (1979) Effect of testosterone-undecanoate on sexual potency and the hypothalamic pituitary gonadal axis of impotent males, *Arch Sex Behav* 8: 471-479
- Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. (1991) An improved vasoactive drug combination for pharmacological erection program. *J Urol* 146: 1564-1568.
- Berendson HHG, Gower AJ (1986) Opiate-androgen interactions in drug-induced yawning and penile erections in the rat. *Neuroendocrinol* 42: 185-190
- Berner MM, Kriston L, Harms A. (2006) Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed dose regimen randomized controlled trials administering the international Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. *Int J Impot Res* 18(6): 229-35
- Bhanot R, Wilkinson M (1983) Opiatergic control of gonatropin secretion dur-

- ing puberty in the rat: a neurochemical basis for the hypothalamic 'Gonadostat?' *Endocrinol* 113, No.2: 596-602
- Bhargava HN (1978) The effects of naltrexone on the development of physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol* 50(3): 193-202
 - Blank MS, Fabbri A, Catt KJ, Dufau ML (1986) Inhibition of luteinizing hormone release by morphine and endogenous opiates in cultured pituitary cells. *Endocrinol* 118, No 5: 2097-2101
 - Blank MS, Roberts DL (1982) Antagonist of gonadotropin-releasing hormone blocks naloxone-induced elevations in serum luteinizing hormone. *Neuroendocrinol* 35: 309-312
 - Blumberg H, Dayton HB (1974) Naloxone, naltrexone and related noroxymorphones; in Brande, Harris, Smith, Villarreal, *Narcotic antagonists. Adv. biochem. Psychopharmacol.*, Vol 8, p 33 (Raven Press, New York)
 - Brahen LS, Capone TJ, Capone DM (1988) Naltrexone : lack of effect on hepatic enzymes. *J Clin Pharmacol* 28: 64-70
 - Brensing KA, Nacken G, Bidlingmaier F, Klinmüller D. (1990) Prolonged naltrexone-treatment affects differently the pulsatile secretion pattern of LH and FSH in young males. *Acta Endocrinologica (Suppl 1)* 122: abstr.8
 - Briganti A, Salonia A, Gallina A, Sacca A, Montorsi P, Rigatti P, Montorsi F (2006) Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2(5): 239-47
 - Bruhn TO, Plotsky PM, Vale WW (1984) Effect of paraventricular lesions on corticotropin-releasing factor (CFR)- like immunoreactivity in the stalk-median eminence : studies on the adrenocorticotropin response to ether stress and exogenous CRF. *Endo* 114, No1: 57-61
 - Bruni JF, van Vugt D, Marshall S, Meites J (1977) Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone. *Life sciences* 21: 461-466
 - Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA (1983) Clinical Pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. *Clin Pharm* 8: 332-340
 - Buvat J, van Ahlen H, Schmitt H, Chan M, Kuepfer C, Varanese L (2006) Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual

activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries. *J Sex Med* 3(3): 512-20

- Buvat J, Costa P, Morlier D et al. (1996) Erectile response to intracavernosal injection of alprostadil compared with moxisylyte chlorhydrate in chronic erectile dysfunction: a double-blind, multi-centre study in 156 patients. *Int J Imp Res* 8: 114
- Campbell M, Overall JE, Small AM, Sokol MS, Spencer EK, Adams P, Foltz RL, Monti KM, Perry R, Nobler M, Roberts E (1989) Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 200-206
- Carey PO, Howards SS, Vance ML. (1988) Transdermal testosterone treatment of hypogonadal men. *J Urol* 140: 76-79.
- Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF (1993) Pathophysiology of erectile Dysfunction. *Urol* 42, 4: 468-481
- Carrier S, Zyara P, Lue TF (1994) Erectile Dysfunction. *Clinical Andrology* 23, No 4: 773-782
- Charney DS, Riordan CE, Kleber HD, Murburg M, Braverman P, Sternberg DE, Heninger GR, Redmond DE (1982) Clonidine and naltrexone: a safe, effective, and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1327-1332
- Charney DS, Redmond DE, Galloway MP, Kleber HD, Heninger GR, Murburg M, Roth RH (1984) Naltrexone precipitated opiate withdrawal in methadone addicted human subjects: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Life Sciences* 35: 1263-1272
- Chew KK, Earle CM, Stuckley BGA, Keogh EJ (1996) Penile fibrosis in intracavernosal PGE1 injection therapy for erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 8: 143
- Chew KK, Stuckey BG, Thompson PL (2000) Erectile dysfunction, sildenafil and cardiovascular risk. *Med J Aust* 172: 279-83
- Cicero TJ, Wilcox CE, Bell RD, Meyer ER (1976) Acute reductions in serum testosterone levels by narcotics in the male rat: stereospecificity. Blockade by naloxone and tolerance. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*

198, No 2: 340-346

- Cicero TJ, Badger TM, Wilcox C, Bell RD, Meyer ER (1977) Morphine decreases luteinizing hormone by an action on the hypothalamic-pituitary axis. *J Pharmacol and Experimental Therapeutics* 203, No 3: 548-555
- Cicero TJ, Schainker BA, Meyer ER (1979) Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone's negative feedback control of luteinizing hormone*. *Endocrin* 104, No 5: 1286-1291
- Cooper CS, MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD (1996) The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 156: 438-442
- Cone EJ, Gorodetzky CW, Yeh SY (1974) The urinary excretion profile of naltrexone and metabolites in man. *Drug Metab Disp* 2: 506-512
- Cone EJ, Gorodetzky CW, Darwin WD (1978) The identification and measurement of two new metabolites of naltrexone in human urine. *Research Communications in Clin Path Pharm* 20: 413-422
- Crespo E, Soltanik E, Bove D, Farrell G (1982) Treatment of vasculogenic sexual impotence by revascularizing cavernous and/or dorsal arteries using mikrovascular techniques. *Urol* 20, No 3: 271-275
- Crowley TJ, Wagner JE, Zerbe G, MacDonald M (1985) Naltrexone-induced dysphoria in former opioid addicts. *Am J Psychiatry* 142:1081-1084
- Degli Uberti EC, Trasforini G, Salvatori S, Margotti A, Tomatis R, Bianconi M, Rotola C, Pansini R (1983) Responses of plasma renin activity, aldosterone, adrenocorticotropin, and cortisol to dermorphin, a new synthetic potent opiate-like peptide, in man. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1179-1185
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB (2000) Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urol* 56(2): 302-306
- Derouet H, Zehl, U (1993) Die Behandlung der erektilen Dysfunktion mittels Vakuumsaugpumpen (EHS). *Urol* 32: 312-315
- Djamilian M, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U (1993) Follow up results of a combination of calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E1 in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 149: 1296-8.

- Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O`Neil J, Buttler S (2000) Efficacy and safety of fixed dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. *Urol* 56(1):130-135
- Eardley I (1998) New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 81: 122-127
- Ellingboe J, Mendelson JH, Kuehnle JC (1980) Effects of heroin and naltrexone on plasma prolactin levels in man. *Pharmacol Biochem Behav* 12(1): 163-165
- Ellingboe J, Veldhuis JD, Mendelson JH, Kuehnle JC, Mello NK (1982) Effect of endogenous opioid blockade on the amplitude and frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal men. *J Clin Endocrin Metab* 54: 854-857
- Engel JD, McVary KT (1998) Transurethral Alprostadil as therapy for patients who withdrew from or failed prior intracavernous injection therapy. *Urol* 51: 687-692
- Fabbri A, Knox G, Buczko E, Dufau ML (1988) β -endorphin production by the fetal Leydig cells: regulation and implications for paracrine control of Sertoli cell function. *Endocrinol* 122: 749-755
- Fabbri A, Jannini EA, Gnessi L, Ulisse S, Moretti C, Isidori A (1989) Neuroendocrine control of male reproductive function. The opioid system as a model of control at multiple sites. *J steroid Biochem* 32: 145-150
- Fabbri A, Jannini EA, Gnessi L, Ulisse S, Moretti C, Francese A, Lazzari R, Fraioli F, Frajese G, Isidori A (1989) Endorphins in male impotence: evidence for naltrexone stimulation of erectile activity in patient therapy. *Psychoneuroendocrin* 14: 103-111
- Feldmann HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 151: 54-61
- Fraioli F, Moretti C, Paolucci D, Alicicco E, Crescenzu F, Fortunio F (1980) Physical exercise stimulates marked concomitant release of beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man. *Experientia* 36: 987-989

- Fraioli F, Panerai AE, Santoro C, Fabbri A, Santoro F, Isidori A (1982) Control of gonadotropin secretion in man: role of opioid peptides. *Horm Metabol Res* 14: 312-316
- Fraioli F, Fabbri A, Gnassi L, Moretti C, Bonifacio V (1985) Naloxone increases bioactive LH in man: evidence for selective release of early LH pool. *J Endocrinol Invest* 8: 513-517
- Freye E, Hartung E, Schenk GK (1983) Effects of three narcotic antagonists (naltrexone, diprenorphine, and S-20682) on blood pressure, heart rate and electrical cortical activity. *Pharmacol* 26: 110-116
- Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky MC, Clark A, Roehrborn CG (1998) Disappointing results with transurethral alprostadil in men with erectile dysfunction (ED) in an urology practice setting. *J Urol (Suppl)* 159: A905.
- Galea G, Britanico J, Vapnek JM (1998) Disappointing results for transurethral alprostadil in a V.A. impotence clinic. *J Urol (Suppl)* 159: A903.
- Gerendai I, Shaha C, Gunsalus GL, Bardin CW (1986) The effects of opioid receptor antagonists suggest that testicular opiates regulate Sertoli and Leydig cell function in the neonatal rat. *Endocrin* 118: 2039-2044
- Gerstenberg TC, Metz P, Ottesen B, Fahrenkrug J (1992) Intracavernous self-injection with vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. *J Urol* 147: 1277-1279.
- Gessa GL, Paglietti E, Pellegrini-Quarantotti B (1979) Induction of copulatory behaviour in sexually inactive rats by naloxone. *Science* 204:203-205
- Gianoulakis C, Beliveau D, Angeloeianni P (1989) Different pituitary β -endorphin and adrenal cortisol response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. *Life Sci* 45: 1097-1109
- Gibson A, Ginsburg M, Hall M, Hart SL (1979) The effects of opiate receptor agonists and antagonists on the stress-induced secretion of corticosterone in mice. *Br J Pharmac* 65: 139-146
- Gingell JC (1998) New developments in self-injection therapy for erectile dysfunction. *Br J Urol* 81: 599-603
- Gingell CJC, Jardin A, Olsson AM et al. (1996) UK-92.480, a new oral treatment for erectile dysfunction: a double blind placebo-controlled, once daily

- dose response study. *J Urol (Suppl)* 155: 495A.
- Gilbert und Martin 1976
 - Ginzburg HM, MacDonald MG (1987) The role of naltrexone in the management of drug abuse. *Med Toxicol* 2: 83-92
 - Giuliano F, Rampin O (2000) Central noradrenergic control of penile erection. *Int J Impot Res* 12 Suppl 1S13-19
 - Gold MS, Donabedian RK, Dillard M, Slobetz FW, Riordan CE, Kleber HD (1977) Antipsychotic effect of opiate agonists letter. *Lancet* 2:398-399
 - Goldberg SR, Morse WH, Goldberg DM (1981) Acute and chronic effects of naltrexone and naloxone on schedule-controlled behavior of squirrel monkeys and pigeons. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 216: 500-509
 - Goldstein I (1986) Arterial revascularization procedures. *Sem Urol* 4: 252-8.
 - Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA for the Sildenafil Study Group (1998) Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 338, No 20: 1397-1404
 - Goldstein I (2000) Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2-adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 12 Suppl 1S75-80
 - Goldstein JA (1986) Erectile function and naltrexone. *Ann Intern Med* 105: 799
 - Gonzales JP, Brogden RN (1988) Naltrexone, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 35: 192-213
 - Goren LJG (1994) A ten-year-safety-study of the oral androgen testosterone-undecanoate. *J Andrology* 15: 212-216
 - Gritz ER, Shiffman SM, Jarvik ME, Schlesinger J, Charuvastra VC (1976) Naltrexone: physiological and psychological effects of single doses. *Clin Pharmacol Therap* 19: 773-776
 - Grossman A (1983) Brain opiates and neuroendocrine function. *Clin. Endocr. Metab.* 3:725-46
 - Grossmann A, Besser GM (1982) Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism. *Clin Endocrinol* 17: 287-290
 - Grossmann A, Rees LH (1983) The neuroendocrinology of opioid peptides.

Br Med Bull 39: 83-88

- Hanno PM, Lopez R, Wein AJ (1988) Trazodone-induced priapism. Br J Urol 61: 94.
- Hartmann U (1997) Psychological subtypes of erectile dysfunction: results of statistical analyses and clinical practice. World J Urol 15: 56-64
- Hatzichristou D, Haro JM, Martin-Morales A, von Keitz A, Riley A, Bertsch J, Belger M, Wolka AM, Beardsworth A (2007) Patterns of switching phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results from the Erectile Dysfunctional Observational Study. Int J Clin Pract 61(11): 1850-62
- Heaton JPW, Morales A, Owen J, Saunders FW, Fehemore J (1990) Topical glyceryltrinitrate causes measurable penile arterial dilation in impotent men. J Urol 143: 729-731
- Heaton JPW, Morales A, Adams MA, Johnston B, El-Rashidy R (1995) Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. Urol 45: 200-206
- Heaton, JP. Adams, MA. Morales, A. Brock, G. Shabsigh, R. Lue, TF (1996) Apomorphine SL is effective in the treatment of non-organic erectile dysfunction. Int J Impotence Res 8: 115
- Herman BH, Hammock MK, Arthur-Smith A, Kuehl K, Appelgate K (1989) Effects of acute administration of naltrexone on cardiovascular function, body temperature, body weight and serum concentrations of liver enzymes in autistic children. Dev Pharmacol Ther 12: 118-127
- Hetta J (1977) Effects of morphine and naltrexone on sexual behavior of the male rat. Acta Pharmac Toxi 41: 53
- Hwang TI, Yang CR, Wang SJ, Chang CL, Tzai TS, Chang CH, Wu HC (1989) Impotence evaluated by the use of prostaglandin E1. J Urol 141: 1357-1359
- Hyman BT, Eslinger PJ, Damasio AR (1985) Effect of naltrexone on senile dementia of the Alzheimer Type. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 48: 1169-1171
- Informationen zu Sildenafil, Pfizer GmbH, 1998 ; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hinweise zur sicheren Verordnung von Sildenafil (Vi-

- agra®) Dtsch Ärztebl. 2000; 24: C-1280.
- Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, Kikuchi Y, Kubota Y, Kawamura S, Suzuki K, Chiba R, Tokiwa M, Shirai M (1989) Intracavernous injection of prostaglandin E1 for the treatment of erectile impotence. *J Urol* 141: 323-325
 - Janowski D, Judd L, Huey L, Roitman N, Parker D, Segal D (1978) Negative naloxone effects on serum-prolactin. *Lancet* 2: 637
 - Jezova D, Vigas M, Jurcovicova J (1982) ACTH and corticosterone response to naloxone and morphine in normal, hypophysectomized and dexamethason-treated rats. *Life Sci* 31:307-314
 - Judson BA, Goldstein A (1982) Symptom complaints of patients maintained on methadone, LAAM and naltrexone at different times of their addiction careers. *J Drug Alc Dependence* 10:269-282
 - Kiely EA, Bloom SR, Williams G. (1989) Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents. *Br J Urol* 64: 191.
 - Kim ED, El-Rashidy R, Mc Vary KT. (1995) Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 153: 361-5.
 - Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE (1948) Sexual behaviour in the human male. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
 - Kirby RS (1994) Impotence: diagnosis and management of male erectile dysfunction. *BMJ* 308: 957-961
 - Kogan MJ, Vereby K, Mule SJ (1977) Estimation of the systemic availability and other pharmacokinetic parameters of naltrexone in man after acute and chronic oral administration. *Res Comm in Chem Path Pharmacol* 18: 29-34
 - Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE (1997) Naltrexone in young autistic children :replication study and learning measures *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(11)1570-1578
 - Korf J, Bunney S, Aghajanian K (1974) Noradrenergic neurons: morphine inhibition of spontaneous activity. *European Journal of Pharmacol* 25: 165-169
 - Kornet M, Goosen C, Van Ree JM (1991) Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after abstinence in free choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmac Berl* 104: 367-76
 - Kurt Ü, Özkardes H, Altug U, Germiyanoglu C, Gürdal M, Erol D (1994) The

efficacy of antiserotonergic agents in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 152 : 407-409

- Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil IK (1989) Apomorphine: clinical studies on erectile impotence and yawning. *Neuropsychopharm Biol Psych* 13: 329-39.
- Lamberts SWJ, Wessens ENW, Bons, EG, Uitterlinden P, Zuidelco JM, Del Pozo E (1983) The met-enkephalin analog FK 33-824 directly inhibits ACTH release by the rat pituitary glans in vitro. *Life Sciences* 32: 1167-1173
- Latasch L, Christ R (1986) Opiatrezeptoren. *Anaesthesist* 35: 55-65
- Lavery R, Roth RH (1980) Clonidine reverses the increased norepinephrine turnover during morphine withdrawal in rats. *Brain Res* 182: 482-485
- Lee LM, Stevenson RW, Szasz G. Prostaglandin (1988) E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence : a double blind comparison. *J Urol* 141: 54-57
- Levin ER, Sharp B, Meyer NV, Carlson HE (1981) Morphine and naloxone: Effects on β -endorphin immunoreactivity in canine plasma and secretions from rat pituitaries. *Endocrinol* 109: 146- 151
- Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI (1989) Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 141: 54-57
- Lewis RW, Witherington R (1997) External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 15: 78-82
- Loew G, Toll L, Lawson J, Frenking G, Polgar W (1989) Opiate receptor heterogeneity: Relative ligand affinities and molecular determinants of high affinity binding at different opiate receptors. Alan R. Liss, Inc.: 411-432
- LoPachin RM, Reigle TG (1978) The effects of several narcotic analgesics on brain levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol sulfate in the rat. *J Pharmacol and Experimen* 207: 151
- Ludden TM, Malspeis L, Baggot JT, Sokoloski TD, Frank SG et al. (1976) Titrated naltrexone binding in plasma from several species and tissue distribution in mice. *J Pharmac Sci* 65: 712-716
- Lue TF (1992) Physiology of erection and pathophysiology of impotence. In Walsh, PC, Retik, AB, Stamey, TA et al. (eds): *Campbell's Urology*, ed 6. Philadelphia, WB Saunders: 709-728.

- Lue TF, Tanagho EA (1987) Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 137: 829-836
- Malloy TR, Wine AJ, Carpiello VL (1986) Reliability of AMS M700 inflatable penile prosthesis. *Urol* 5: 385-387
- Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA (1973) Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiat* 28: 784-91
- Mauras N, Veldhuis JD, Rogol AD (1986) Role of endogenous opiates in pubertal maturation : Opposing actions of naltrxone in prepubertal and late pubertal boys. *J Clin Endocrin Met* 62: 1256-1263
- Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD (1987) Appraising the instantaneous secretory rates of luteinizing hormone and testosterone in response to selective mu opiate receptor blockade in late pubertal boys. *J Androl* 8: 203-209
- Mayer G, Wessel J, Koebberling J (1980) Failure of naloxone to alter exercise-induced growth hormone and prolactin release in normal men. *Clin Endocrin* 13: 413-416
- McIntosh TK, Vallano ML, Barfield RJ (1980) Effects of morphine, β -endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. *Pharm Biochem Behav* 13: 435-441
- Meihardt W, Kropman RF, de la Fuente RF, Lycklama A, Nijeholt GAB, Zwartendijk J (1996) Oral treatment of impotence, trazodone versus placebo. *Int J Imp Res* 8: A67
- Melis M R, Argiolas A, Gessa G L (1989) Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 164: 565-570
- Mendelson JH, Meyer RE, Ellingboe J, Mirin SM, McDougale M (1975) Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharm Exp Ther* 195: 296-302
- Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK (1979) Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal and adult males. *Psychoneuroendocrin* 3: 231-236
- Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK (1980) Heroin and naltrexone effects on pituitary-gonadal hormones in man: Interaction of steroid feedback effects, tolerance and supersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther*

214: 503-506

- Mendelson JH, Mello NK, Cristofaro P, Skupny A, Ellingboe J (1986) Use of naltrexone as a provocative test for hypothalamic-pituitary hormone function. *Pharm Biochem Behav* 24: 309-313
- Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC (1984) Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J Clin Psych* 45: 15-19
- Meyerson B, Terenius L (1977) β -Endorphin and male sexual behavior. *Eur J Pharmac* 42: 191-192
- Mirin SM, Mendelson JH, Ellingboe J, Meyer RE (1976) Acute effects of heroin and naltrexone on testosterone and gonadotropin secretion : a pilot study. *Psychoneuroendocrinol* 1: 359-369
- Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G (1995) Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* 50: 465-479
- Montorsi, F., Ferini Strambi, L., Guazoni, G (1994) Effect of yohimbine-tradozone on psychogenic impotence: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Urol* 44: 732-6
- Morales A, Condra M, Owen J A, Surridge D H, Fenemore J, Harris C (1987) Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence ? Results of a controlled trial. *J Urol* 137: 1168-1172
- Morales A, Heaton JP, Johnston B, Adams M (1995) Oral and topical treatment of erectile dysfunction. *J Impot Res* 22: 879-886
- Morales A (2000) Yohimbine in erectile dysfunction: the facts. *Int J Impot Res* 12 Suppl 1S70-74
- Morley JE, Baranetzky NG, Wingert TD, Carlson HE, Hershman JM (1980) Endocrine effects of naloxone-induced opiate receptor blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 251-257
- Morley JE (1981) The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 30: 195-209
- Moretti C, Fabri A, Gnessi L, Cappa M, Calzolari A, Fra ioli F, Grossman A, Besser GM (1983) Naloxone inhibits exercise-induced release of PRL and GH in athletes. *Clin Endocrin* 18: 135-138
- Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, Payton TR,

- Krane RJ, Goldstein I (1997) Intracavernosal forskolin : role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol* 158 : 1572-9.
- Myers B, Baum M. (1979) Facilitation by opiate antagonists of sexual performance in the male rat. *Pharmac. Biochem. Behav.* 10: 615-618
 - Nieschlag E, von Eckardstein S (2000) Therapie mit Sexualhormonen beim alternden Mann. *Dt Ärztebl* 97: A 3175-3182 (Heft 47).
 - NIH Consensus Conference (1993) Impotence. *JAMA* 270 :83-90
 - O`Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, Barry MJ (1995) A brief male function inventory for urology. *Urol* 46(5): 697-706
 - O`Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ (1992) Hard measures of subjective outcomes: validating symptom indexes in urology. *J Urol* 148: 1546-1548
 - O`Malley SS, Jaffe A, Chang G (1993) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: six months follow-up findings. Presented at the Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism; June 19-24, San Antonio Tex
 - Orth JM (1986) FSH-induced sertoli cell proliferation in the developing rat is modified by β -endorphin produced in the testis. *Endocrin* 119: 1876-1877
 - Padma-Nathan H, Hellstrom W, Kaiser E, Labasky F, Lue F et al. (1997) Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 336: 1-6
 - Paick JS, Won Lee S (1994) The neuralmechanism of apomorphine-induced erection: an experimental study by comparison with electrostimulation induced erection in the rat model. *J Urol* 152: 2125-8.
 - Pellegrini Quarantotto B, Corda MG, Paglietti E, Bigio G, Gessa GL (1978) Inhibition of copulatory behavior in male rats by D-Ala²-met-enkephalinamide. *Life Sci* 23: 673-678
 - Pfeiffer A, Pasi A, Mehraein P, Herz A (1982) Opiate receptor binding sites in human brain. *Brain Res* 248: 87-96
 - Pfeiffer A, Herz A (1984) Endocrine actions of opioids. *Horm metabol Res* 16: 386-397
 - Pickel VM, Joh TH, Reis DJ, Leeman SE, Miller RJ (1979) Electron micro-

- scopic localization of substance P and enkephalin in axon terminals related to dendrites of catecholaminergic neurons. *Brain Res* 160: 387-400
- Pini LA, Ferretti C, Trenti T, Ferrari A, Sternieri E (1991) Effects of long-term treatment with naltrexone on hepatic enzyme activity. *Drug Metab Drug Inter* 9(2): 161-172
 - Porst H (2004) Erectile dysfunction. New drugs with special consideration of the PDE 5 inhibitors. *Urologe A* 43(7): 820-8
 - Porst H, van Ahlen H, Block T et al. (1989) Intracavernous self injection of prostaglandine E1 in the therapy of erectile dysfunction. *VASA (Suppl.)*; 28: 50-6
 - Porst H, Buvat J, Hauri D, Krototovsky GS, Meulemann EJH, Michael V, Wagner G, Wespes E (1994) Self injection therapy with prostaglandine E1- long-term results of an international multicenter study according to the GCP-standard. *Int J Impotence Res* 6: D108
 - Radomski SB, Herscorn S, Rangaswamy S (1994) Topical minoxidil in the treatment of male erectile dysfunction. *J Urol* 151: 1225-1226.
 - Reid RL, Hoff JD, Yen SSC, Li CH (1981) Effects of exogenous β -Endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrin Met* 52: 1179-1184
 - Reid K, Morales A, Harris C, SurrIDGE DHC, Condra M, Owen J (1987) Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. *Lancet*: 421-423
 - Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M (1974) Studies of EN-1639A (Naltrexone) : A new narcotic antagonist. *Am J Psych* 131: 646-650
 - Riley AJ, Goodman RE, Kellett JM et al.(1989) Double blind trial of yohimbine hydrochloride in the treatment of erection inadequacy. *Sex Marit Ther* 4: 17-26
 - Seikowski K (1997) Psychologische Aspekte der erektilen Dysfunktion. *WMW*: 105-108
 - Schuldes H, Jonas D (1994) Erektile Dysfunktion. *Psycho* 20: 267-275
 - Schulz R, Wilhelm A, Pirke KM, Gramsch C, Herz A (1981) β -Endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats. *Nature* 294: 757-759

- Schwartz AN, Wang KY, Mack LA, Lowe M, Berger RE, Cyr DR, Feldman M (1989) Evaluation of normal erectile function with color flow doppler sonography. *Imaging*:188-189
- Sicora R, Sohn M, Bosshardt R, Jakse G. (1992) Trazodone in diagnosis and therapy of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 4: A100
- Spivack AP, Peterson CA, Cowley C et al. (1997) Long-term safety profile of transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 157: 203A.
- Stackl W, Hasun R, Marberger M (1988) Intracavernous injection of prostaglandin E1 in impotent men. *J Urol* 140: 66-68
- Strahlendorf HK, Strahlendorf JC, Barnes CD (1980) Endorphin-mediated inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res* 191: 284-288
- Stubbs WA, Jones A, Edwards CR, Delitala G, Jeffcoate WJ, Ratter SJ (1978) Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet* 9: 1225-1227
- Susset JG, Tessier CD, Wincze J, Bansal S, Malhotra C, Schwacha MG (1989) Effect of yohimbine hydrochloride on erectile impotence : A double-blind study. *J Urol* 141: 1360-1363
- Swift RM (1995) Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *J Clin Psych* 56: 24-29
- Taylor SM, Rodgers RM, Lynn RK, Gerber N (1980) The seminal excretion, plasma elimination, tissue distribution and metabolism of naltrexone in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 213: 289-299
- Tempel A, Zukin RS, Gardner EL (1982) Supersensitivity of brain opiate receptor subtypes after chronic naltrexone treatment. *Life Sci* 31: 1401-1404
- Tolis G, Jukier L, Wiesen M, Krieger DT (1982) Effect of naloxone on pituitary hypersecretory syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 780-784
- Truss MC, Becker AJ, Djamilian MH, Stief CG, Jonas U (1994) The role of the nitric oxide donor linsidomine chlorhydrate (SIN-1) in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Urol* 44: 553-6.
- Truss MC, Becker AJ, Schultheiss D (1997) Intracavernous pharmacotherapy. *World J Urol* 15: 71-77
- Truss M C, Becker A J, Schultheiss D, Machtens S, Jonas U, Stief C G

- (1999) Medikamentöse Therapie der erektilen Dysfunktion. Reproduktionsmedizin 15: 212-219
- Tsong S D, Phillips D, Halmi N, Liotta A S, Margioris A, Bardin C W, Krieger DT (1982) ACTH and β -endorphin-related peptides are present in multiple sites in the reproductive tract of the male rat. *Endocrinol* 110: 2204-2206
 - Turner L A, Althof S E, Levine S B, Tobias R T, Kursh E D, Bodner D, Resnick M I (1990) Treating erectile dysfunction with external vacuum devices: impact upon sexual, psychological and marital functioning. *J Urol* 144: 79-82
 - Uberti ECD, Trasforini G, Salvadori S, Margutti A, Tomatis R, Bianconi M, Rotola C, Pansini R (1983) Responses of plasma renin activity, aldosterone, adrenocorticotropin, and cortisol to dermorphin, a new synthetic potent opiate-like peptide, in man. *JCE & M*, 57, No.6, 1179-1185
 - Uhl GR, Goodman RR, Kuhar MJ, Childers SR, Snyder SH (1979) Immunohistochemical mapping of enkephalin containing cell bodies, fibers and nerve terminals in the brain stem of the rat. *Brain Res* 166: 75-94
 - Ulm RR, Volpicelli JR, Volpicelli LA (1995) Opiates and alcohol self-administration in animals. *J Clin Psychiatry* 56: 5-14
 - Urban RJ, Veldhuis JD, Blizzard RM, Dufau ML (1988) Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. *J Clin Invest* 81:1020-1029
 - Valentino RJ, Katz JL, Medzihratsky F, Woods JH (1983) Receptor binding, antagonist, and withdrawal precipitating properties of opiate antagonists. *Life Sci* 32: 2887-2896
 - Vanderschueren D, Heyrman RM, Keogh EJ, Casey RW, Weiske WH, Ogrinc FG, Koning HJ (1995) A study in patients with erectile dysfunction comparing different formulations of prostaglandin E1. *J Urol* 154: 1744-1747
 - Veldhuis JD, Rogol AD, Johnson ML (1983) Endogenous opiates modulate the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest* 72: 2031-2039
 - Veldhuis JD, Rogol AD, Williams FA, Johnson ML (1983) Do α -adrenergic mechanisms regulate spontaneous or opiate-modulated pulsatile luteinizing hormone secretion in man? *J Clin Endocrin Met* 57: 1292-1296
 - Veldhuis JD, Dufau ML (1983) Estradiol modulates the pulsatile secretion of

- biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest* 80: 631-638
- Veldhuis JD, King JC, Urban RJ, Rogol AD, Evans WS, Kolp SA, Johnson ML (1987) Operating characteristics of the male hypothalamo-pituitary-gonadal axis: Pulsatile release of testosterone and follicle-stimulating hormone and their temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 930-941
 - Vereby K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB (1976) Naltrexone : Disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin Pharm Ther* 20: 315-328
 - Vereby KG, Mule SJ (1986) Naltrexone (Trexan): A review of hepatotoxicity issues. *Natl Inst Drug Abuse Res-Monogr Serv.*67: 73-87
 - Vermeulen A, Deslypere JP, Kaufman JM (1989) Influence of antiopioids on luteinizing hormone pulsatility in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 68-72
 - Virag R, Nollet F, Grco E, Floresco J (1994) Long term evaluation of local complications of self intracavernous injections (SICI) *Int J Impotence Res* 6: A37
 - Virag R, Hodges M, Hollingshead M, Kirkpatrick J, Osterloh I (1996) Sildenafil (Viagra) a new oral treatment for erectile dysfunction: an 8 week double blind, placebo-controlled parallel group study. *J Int Res* 8: A70.
 - Volavka J, Dong C, Ashok M (1979) Naloxone increases ACTH und Cortisol levels in man. *N Engl J Med* 300: 1056-1057
 - Volavka J, Bauman J, Pevnick J, Reker D, James B, Dong C (1980) Short-term hormonal effects of naloxone in man. *Psychoneuroendocrinol* 5: 225-234
 - Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M (1992) Naltrexone in thr treatment of alcohol dependance. *Arch Gen Psychiatry* 49: 876.880
 - Von Heyden B, Donatucci CF, Kaula N, Lue TF (1993) Intracavernous pharmacotherapy for impotence: selection of appropriate agent and dose. *J Urol* 149:1288-1290
 - Wagner G, Saenz de Tejada I (1988) Update on male erectile dysfunction. *BMJ* 316: 678-682
 - Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M (1981) Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Met Disp*

9: 369-375

- Wespes E, Schulman C (1993) Venous impotence: Pathophysiology, diagnosis and treatment. J Urol 149: 1238-1244
- Wilkes MM, Yen SSC (1981) Augmentation by naltrexone of efflux of LRF from superfused medial basal hypothalamus. Life Sci 28, 2355-2359
- Wilson SK, Wahman GE, Lange JL (1988) Eleven years of experience with the inflatable penile prosthesis. J Urol 139: 951-952
- Witherington R (1989) Vacuum constriction device for management of erectile impotence. J Urol 141: 320-322
- Zorogniotti, AW(1993) „On demand“ oral drugs for erection on impotent men. J Urol 147: 308 A
- Zorogniotti, AW (1994) Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. Int J Impot Res 6: 37-41
- Zverina J (1997) Zur Therapie von Erektionsstörungen. Urologe 37: 48-51

Danksagung

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Herman van Ahlen dafür, daß er mir diese Arbeit anvertraut und mich während der Untersuchung in jeder Hinsicht betreut, beraten und wissenschaftlich unterstützt hat.

Meinem Mann und meiner Mutter möchte ich für die angeregten Diskussionen und die ausführliche Auseinandersetzung mit dem Thema dieser Arbeit und das Lektorat danken.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinem Vater für das Interesse, die Geduld und den technischen Beistand.

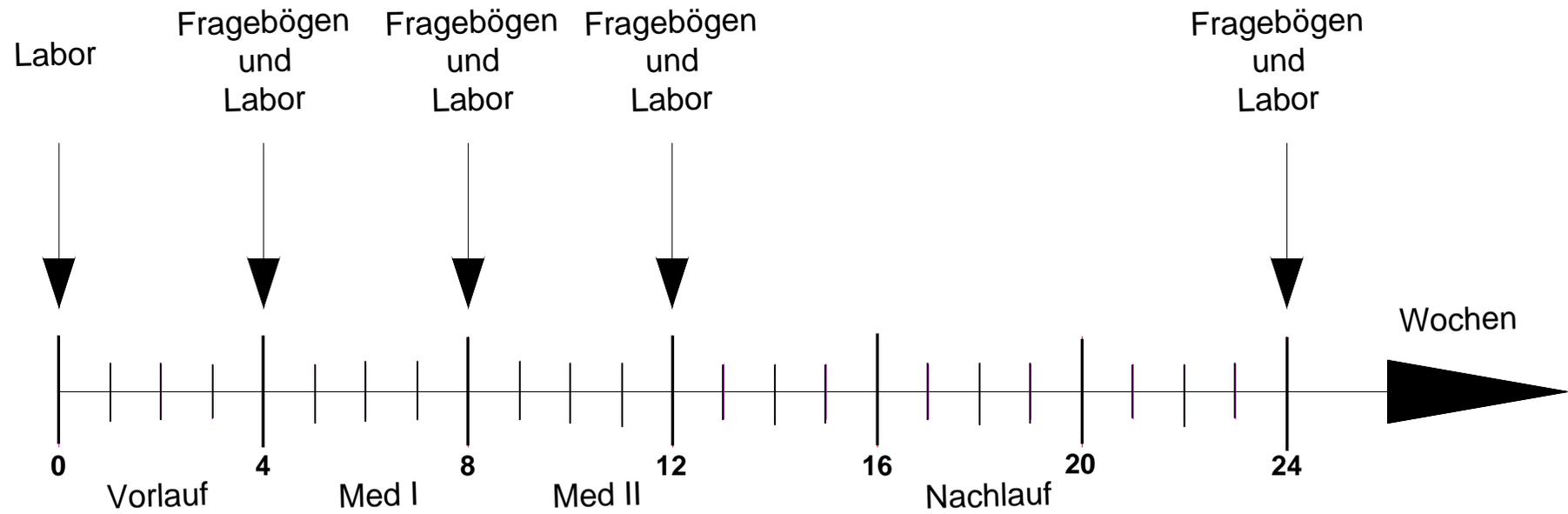
Mein herzlicher Dank gilt zudem Herrn Priv. Doz. Christian Wülfing, der bereit war die Begutachtung dieser Arbeit zu übernehmen.

Anhang A

Diagramm Studiendesign

Fragebogen zur Sexualfunktion

Fragebogen zur Lebensqualität



Med I = Plazebo versus Verum (Naltrexon 25 mg/die)

Med II = Verum (Naltrexon 25 mg/die)

Nachlauf = Naltrexon 25 mg/die und Afrodor 2000® oder keine Medikation

Fragebogen zur Sexualfunktion, O'Leary et al. 1995

1. Definiert man Sexualität als Wunsch nach sexueller Betätigung (Selbstbefriedigung oder Geschlechtsverkehr), Gedanken an sexuelle Aktivität, oder auch als Frustration infolge fehlender sexueller Aktivität; wie oft hatten sie während der letzten dreißig Tage ein Bedürfnis nach Sexualität?

- an keinem Tag
- an wenigen Tagen
- an einigen Tagen
- an den meisten Tagen
- an fast jedem Tag

2. Wie würden Sie ihren sexuellen Antrieb in den letzten vier Wochen einstufen?

- kein Antrieb
- wenig Antrieb
- mäßiger Antrieb
- starker Antrieb
- sehr starker Antrieb

3. Die Erektion ist definiert als das Anschwellen und Steifwerden des Penis als Antwort auf eine mechanische oder psychische sexuelle Erregung. Wie oft hatten Sie in den letzten dreißig Tagen nach sexueller Stimulation – egal welcher Art – eine teilweise oder vollständige Erektion?

- nie
- selten
- des öfteren
- meistens
- immer

4. Wie oft war ihre Erektion in den vergangenen dreißig Tagen ausreichend, um Geschlechtsverkehr zu haben?

- nie
- selten
- des öfteren
- meistens
- immer

5. Hatten Sie in den letzten vier Wochen Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen?

- hatte keine Erektion
- hatte große Schwierigkeiten
- hatte einige Schwierigkeiten
- hatte leichte Schwierigkeiten
- hatte keine Schwierigkeiten

6. Hatten Sie in den letzten dreißig Tagen Probleme nach sexueller Stimulation einen Samenerguß zu haben?
- keine Probleme
 - leichte Probleme
 - einige Probleme
 - große Probleme
 - wurde nicht stimuliert
7. Inwieweit war in den letzten vier Wochen das Fehlen von sexuellem Antrieb für Sie problematisch?
- großes Problem
 - mäßiges Problem
 - kleines Problem
 - sehr kleines Problem
 - kein Problem
8. In welchem Ausmaß haben Sie während der letzten dreißig Tage Ihre Fähigkeit eine Erektion zu erlangen und zu halten als ein Problem empfunden?
- großes Problem
 - mäßiges Problem
 - kleines Problem
 - sehr kleines Problem
 - kein Problem
9. Inwieweit stellte der Samenerguß in den letzten vier Wochen für Sie ein Problem dar?
- großes Problem
 - mäßiges Problem
 - kleines Problem
 - sehr kleines Problem
 - kein Problem
10. Wie befriedigend empfanden Sie Ihr Sexualleben während des vergangenen Monats?
- sehr unbefriedigend
 - meistens unbefriedigend
 - weder unbefriedigend noch befriedigend
 - meistens befriedigend
 - sehr befriedigend
11. Haben Sie selber den Eindruck, dass durch die Einnahme der Medikamente eine Besserung Ihrer Beschwerden eingetreten ist?
- keine Besserung
 - leichte Besserung
 - mäßige Besserung
 - gute Besserung
 - weiß nicht

Vertraulich**Fragebogen zur gesundheitlichen Verfassung (EORTC-QLQ-C30)**

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	<u>NEIN</u>	<u>JA</u>
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit – entweder im Beruf oder im Haushalt – eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	<u>gar nicht</u>	<u>wenig</u>	<u>mäßig</u>	<u>sehr</u>
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

bitte wenden →

Anhang B

Tabellen und Grafiken zur Sexualfunktion

Alter bei Studienbeginn

	Verumgruppe	Kontrollgruppe
N	22	20
Mittelwert	47	45
Standardabweichung	10,81	12,12
Maximum	64	68
Minimum	25	24
T-Test für Mittelwertgleichheit für unverbundene Stichproben	p = 0,707	

Dauer der erektilen Dysfunktion in Jahren

	Verumgruppe	Kontrollgruppe
N	22	20
Mittelwert	5,45	3,25
Standardabweichung	5,65	1,83
Maximum	8	20
Minimum	0,5	0,5
T-Test für Mittelwertgleichheit für unverbundene Stichproben	p = 0,113	

Einschätzung des Antriebs

(Mittelwerte der Punktzahlen aus Frage Nr. 1 und 2)

Verumgruppe

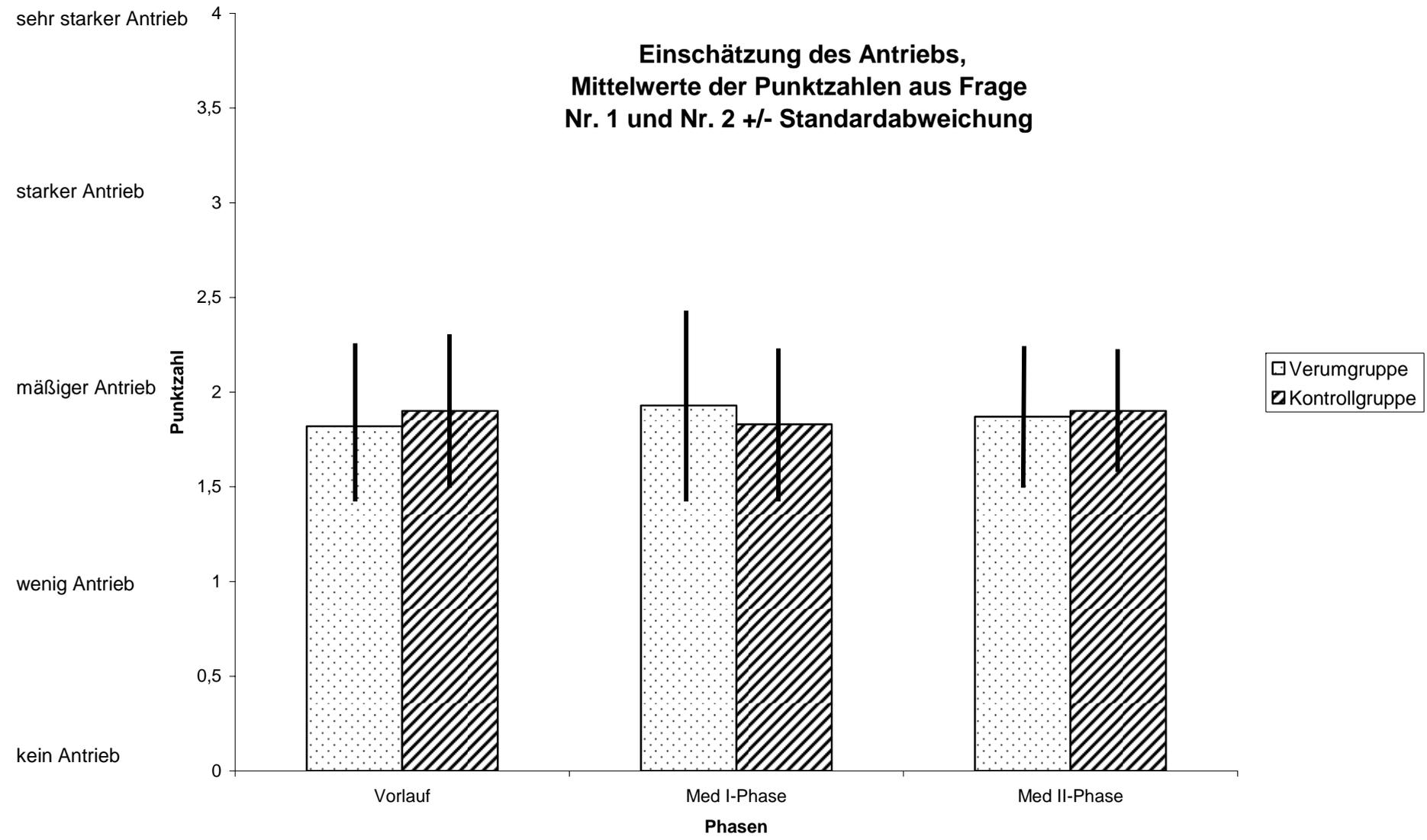
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,82	0,82	P = 0,573
Med I-Phase	22	1,93	0,95	
Med II-Phase	20	1,87	0,70	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,90	0,82	P = 0,291
Med I-Phase	20	1,83	0,73	
Med II-Phase	20	1,90	0,72	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,82	0,749
	Kontrollgruppe	20	1,90	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,93	0,688
	Kontrollgruppe	20	1,83	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,87	0,891
	Kontrollgruppe	20	1,90	



Häufigkeit teilweiser oder vollständiger Erektionen (Frage Nr. 3)

Verumgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,27	0,88	p = 0,69
Med I-Phase	22	1,45	1,01	
Med II-Phase	20	1,58	1,12	

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	12	1,42	0,90
Nachlauf	12	1,50	0,90

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	2	3,50	0,71
Nachlauf	2	3,00	1,41

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,35	0,81	p = 0,073
Med I-Phase	20	1,45	0,83	
Med II-Phase	20	1,80	0,77	

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	9	1,56	0,53
Nachlauf	9	1,78	0,97

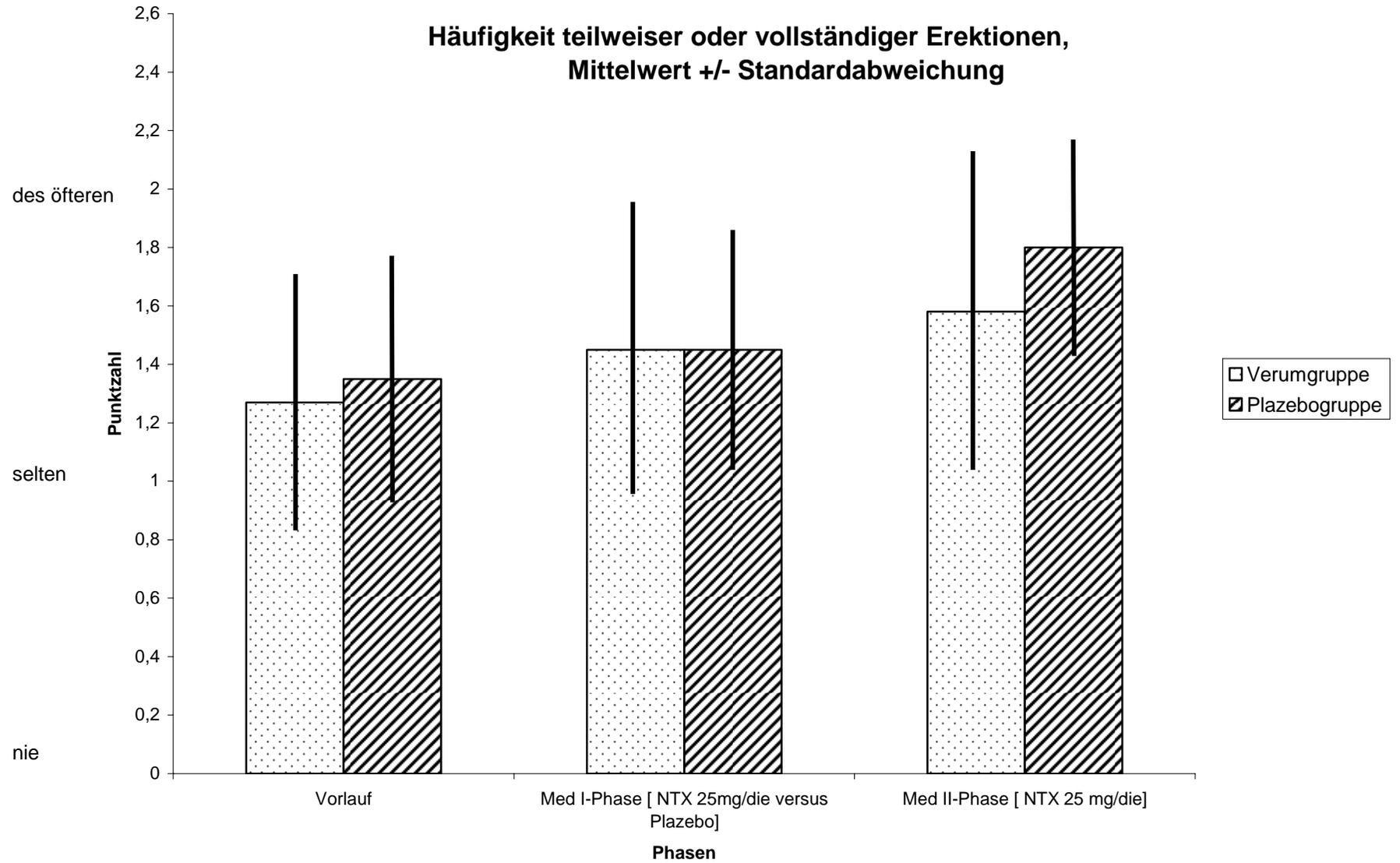
Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	6	2,33	0,52
Nachlauf	6	1,33	1,03

Häufigkeit teilweiser oder vollständiger Erektionen (Frage Nr. 3)

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,27	0,770
	Kontrollgruppe	20	1,35	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,45	0,987
	Kontrollgruppe	20	1,45	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,58	0,475
	Kontrollgruppe	20	1,80	



Häufigkeit ausreichender Erektionen für Geschlechtsverkehr (Frage Nr. 4)

Verumgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	22	0,64	0,49		p = 0,056
Med I-Phase	22	0,91	0,81	p = 0,005	p = 0,019
Med II-Phase	20	1,32	1,20		p = 0,137

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	12	1,33	0,98
Nachlauf	12	0,92	0,79

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	2	3,50	0,71
Nachlauf	2	3,00	0,00

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	20	0,60	0,60		p = 0,005
Med I-Phase	20	0,95	0,76	p = 0,019	p = 0,031
Med II-Phase	20	0,95	0,69		p = 1,0

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	9	0,78	0,67
Nachlauf	9	1,11	1,05

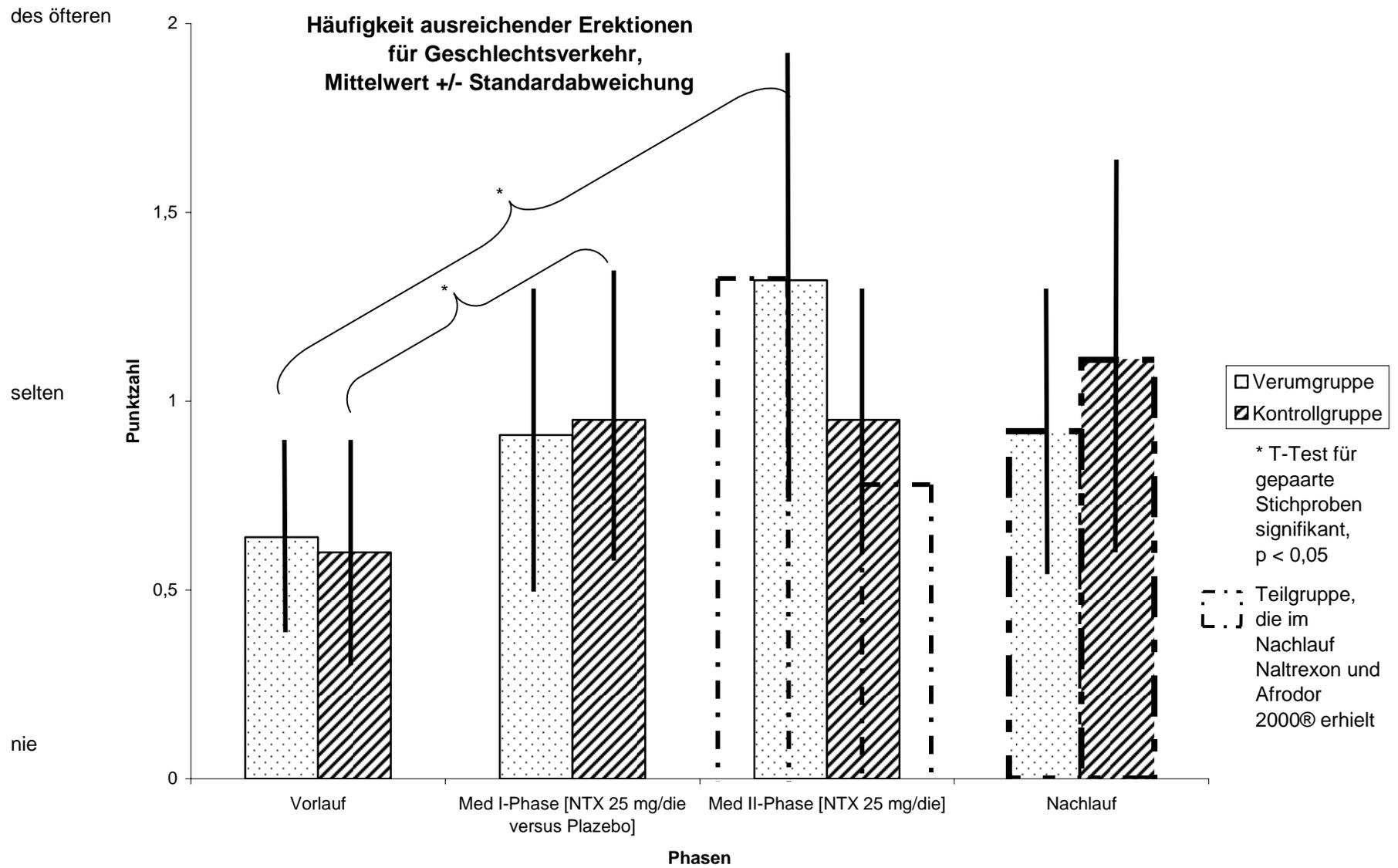
Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	6	1,17	0,75
Nachlauf	6	1,00	0,63

Häufigkeit ausreichender Erektionen für Geschlechtsverkehr (Frage Nr. 4)

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	0,64	0,83
	Kontrollgruppe	20	0,60	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	0,91	0,867
	Kontrollgruppe	20	0,95	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,32	0,248
	Kontrollgruppe	20	0,95	



Häufigkeit und Güte der Erektionen gesamt

(Mittelwerte aus Punktzahlen zu Frage 3, 4 und 5)

Verumgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	22	1,12	0,49	p = 0,027	p = 0,118
Med I-Phase	22	1,35	0,70		p = 0,092
Med II-Phase	20	1,53	0,97		p = 0,55

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	12	1,47	0,81
Nachlauf	12	1,39	0,79

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	2	3,33	0,94
Nachlauf	2	2,83	0,24

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	20	1,02	0,53	p = 0,007	p = 0,014
Med I-Phase	20	1,35	0,66		p = 0,001
Med II-Phase	20	1,56	0,52		p = 0,148

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	9	1,41	0,57
Nachlauf	9	1,44	0,71

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

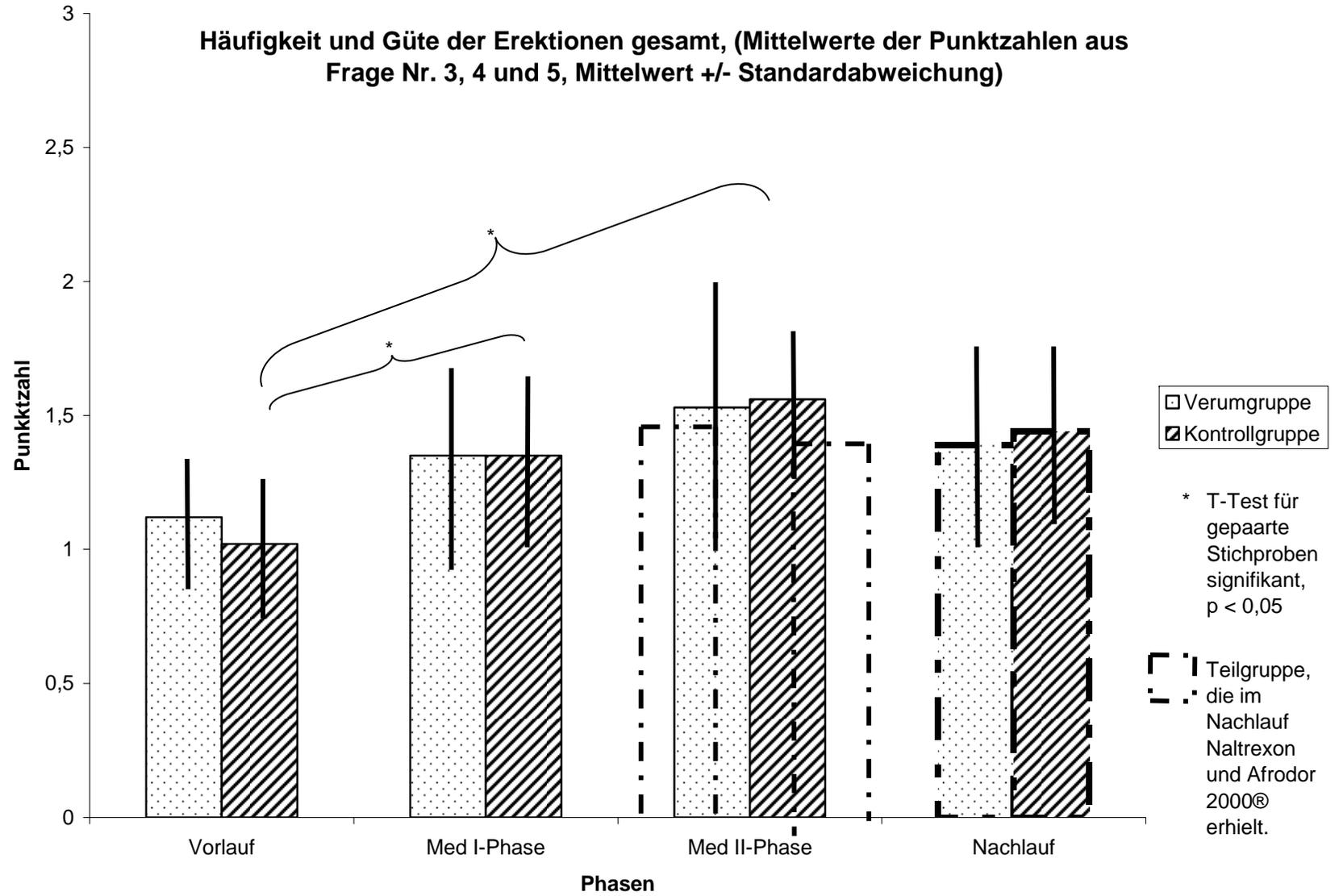
	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	6	1,89	0,34
Nachlauf	6	1,17	0,86

Häufigkeit und Güte der Erektionen gesamt

(Mittelwerte aus Punktzahlen aus Frage 3, 4 und 5)

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,12	0,516
	Kontrollgruppe	20	1,02	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,35	0,994
	Kontrollgruppe	20	1,35	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,53	0,872
	Kontrollgruppe	20	1,56	



Schwierigkeiten bei der Ejakulation und Problemempfinden bezüglich der Ejakulation

(Mittelwerte der Punktzahlen aus Frage Nr.6 und Nr.9)

Verumgruppe

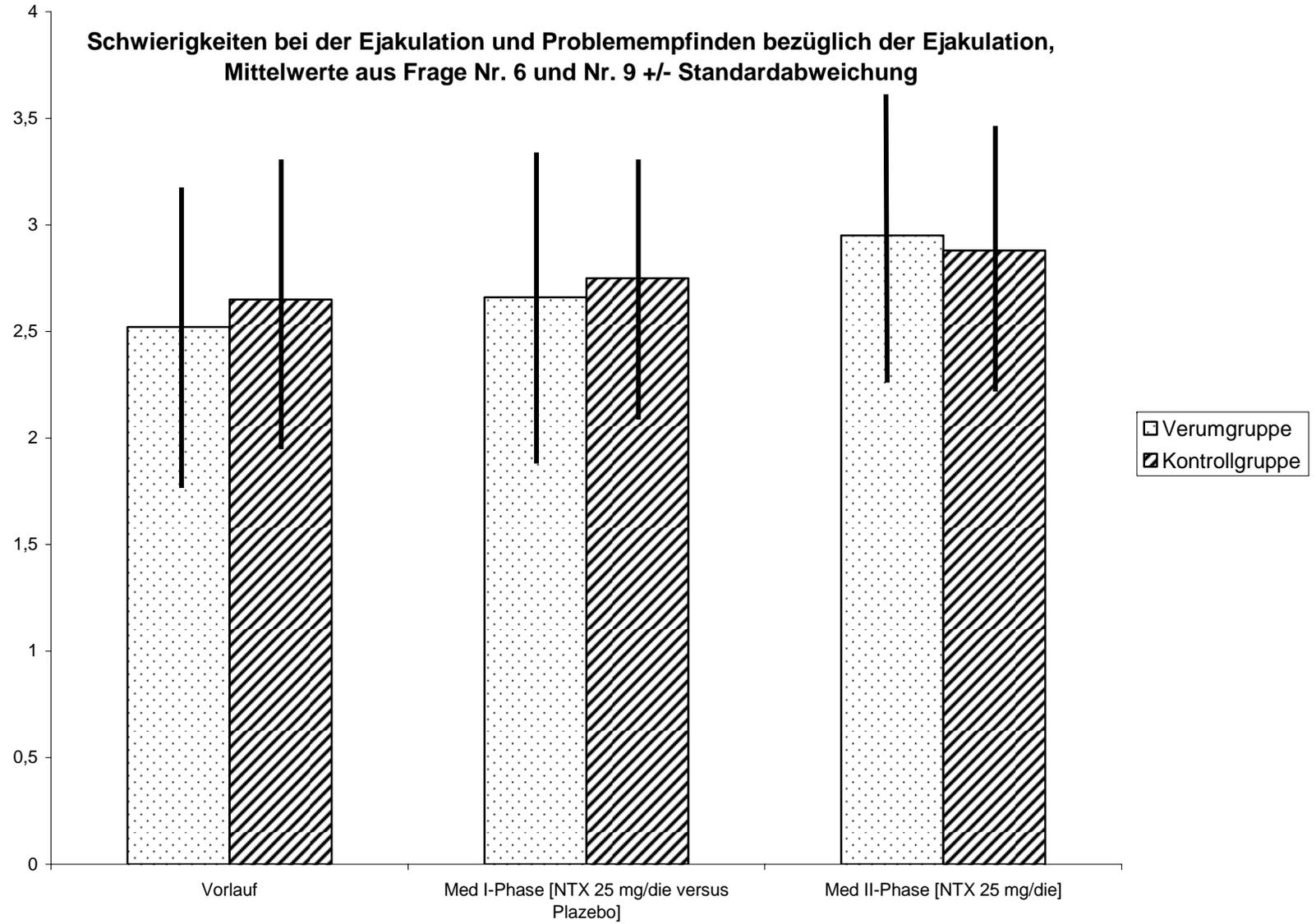
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	2,52	1,38	p = 0,184
Med I-Phase	22	2,66	1,38	
Med II-Phase	20	2,95	1,32	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	2,65	1,33	p = 0,96
Med I-Phase	20	2,75	1,24	
Med II-Phase	20	2,88	1,20	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	2,52	0,763
	Kontrollgruppe	20	2,65	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	2,66	0,824
	Kontrollgruppe	20	2,75	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	2,95	0,859
	Kontrollgruppe	20	2,88	



Problemempfinden bezüglich des Antriebs (Frage Nr. 7)**Verumgruppe**

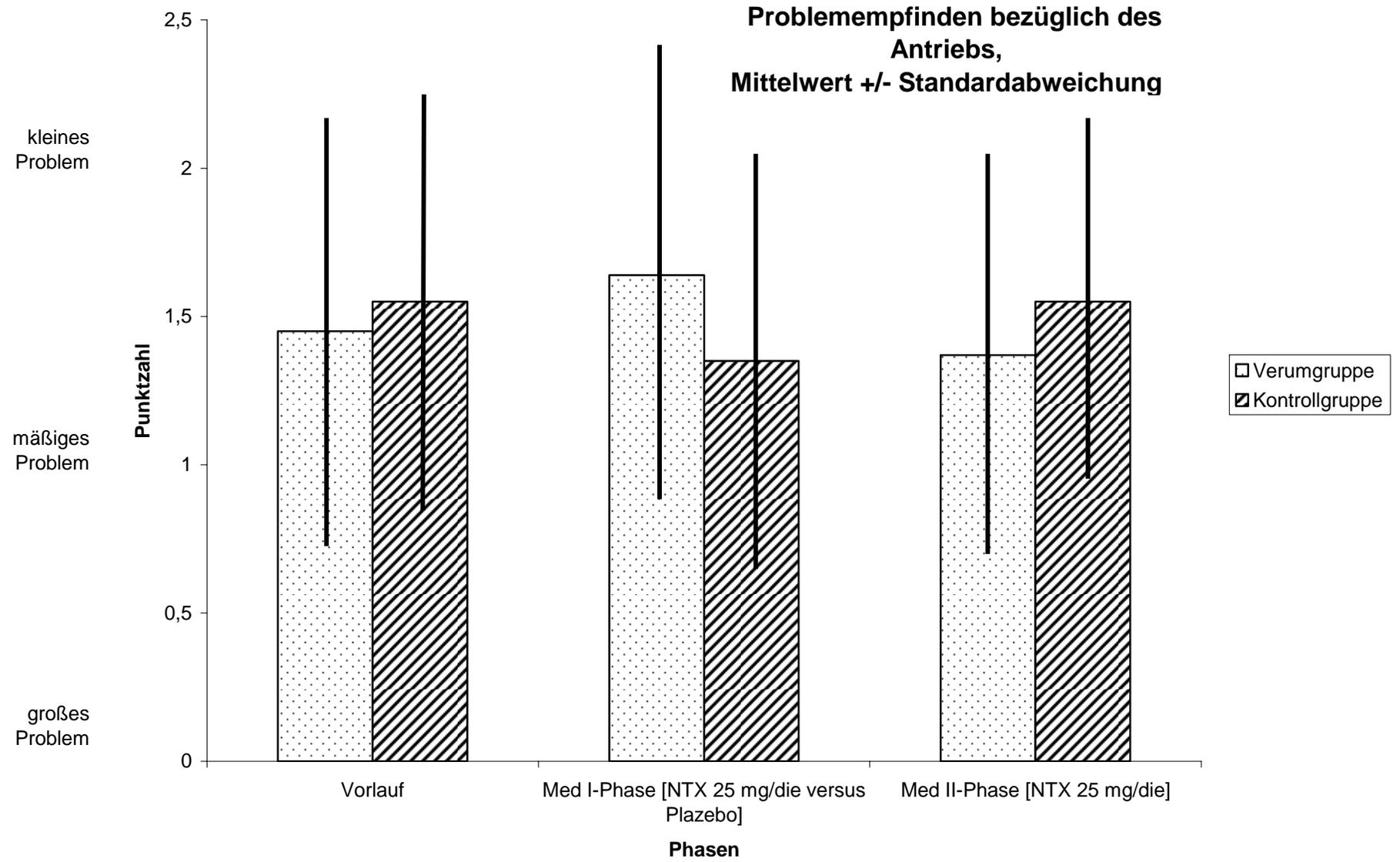
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,45	1,47	p = 0,688
Med I-Phase	22	1,64	1,53	
Med II-Phase	20	1,37	1,38	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,55	1,39	p = 0,799
Med I-Phase	20	1,35	1,39	
Med II-Phase	20	1,55	1,19	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,45	0,831
	Kontrollgruppe	20	1,55	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,64	0,530
	Kontrollgruppe	20	1,35	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,37	0,662
	Kontrollgruppe	20	1,55	



Problemempfinden bezüglich der Erektion (Frage Nr. 8)**Verumgruppe**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	0,55	0,51	p = 0,062
Med I-Phase	22	0,82	0,73	
Med II-Phase	20	0,89	1,05	

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	12	0,75	0,97
Nachlauf	12	0,67	0,65

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	2	2,5	0,71
Nachlauf	2	1,5	0,71

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	0,35	0,59	p = 0,539
Med I-Phase	20	0,35	0,67	
Med II-Phase	20	0,55	0,76	

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	9	0,44	0,73
Nachlauf	9	0,56	0,73

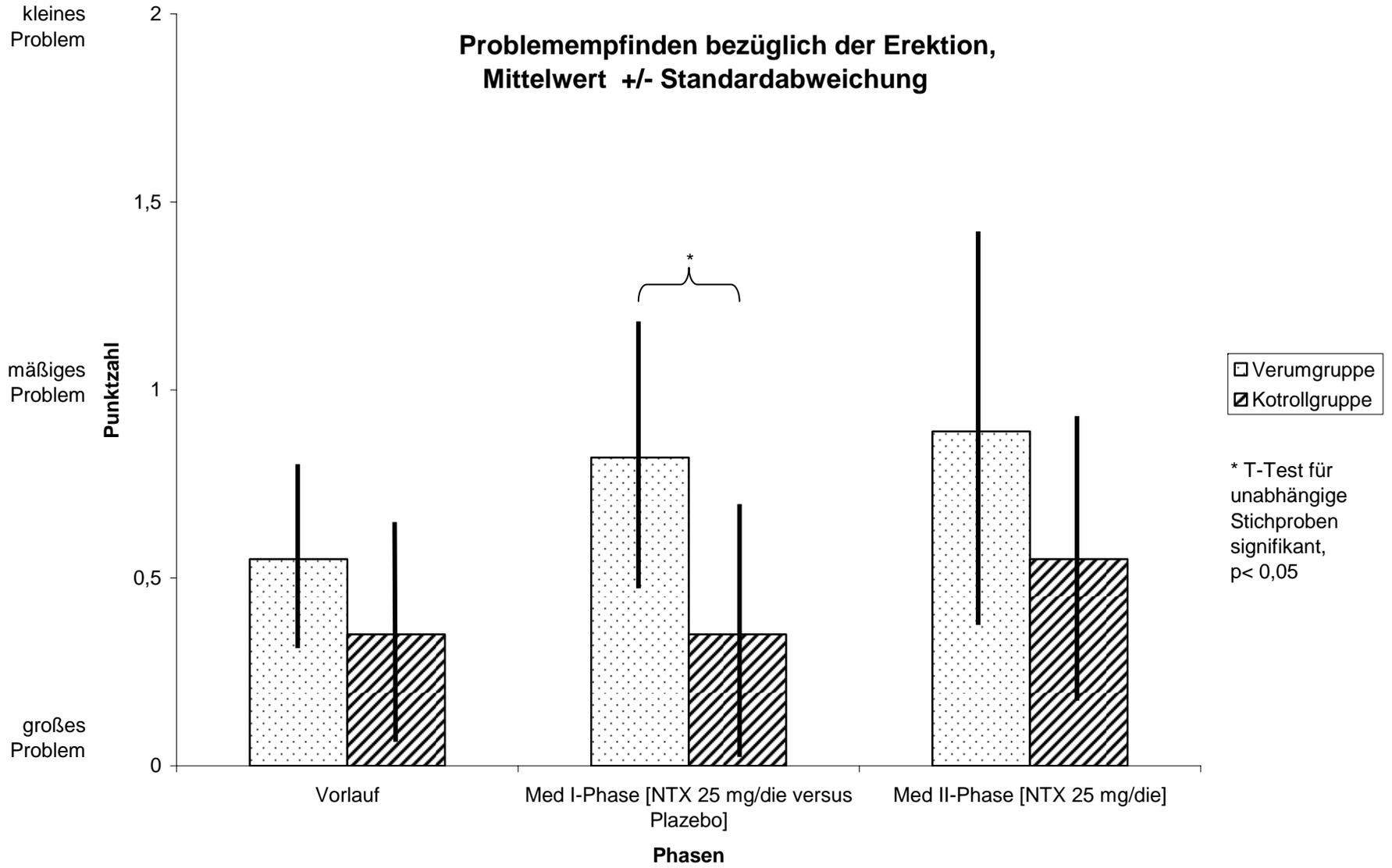
Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	6	1,00	0,89
Nachlauf	6	0,67	0,82

Problemempfinden bezüglich der Erektion (Frage Nr. 8)

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	0,55	0,255
	Kontrollgruppe	20	0,35	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	0,82	0,037
	Kontrollgruppe	20	0,35	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	0,89	0,245
	Kontrollgruppe	20	0,55	



Einschätzung des Sexuallebens (Frage Nr. 10)**Verumgruppe**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	0,77	0,69	p = 0,276
Med I- Phase	22	1,00	0,87	
Med II- Phase	20	1,11	0,94	

**Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000®
erhielten**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung
Med II-Phase	12	1,0	0,74
Nachlauf	12	1,0	0,74

Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standard- abweichung
Med II-Phase	2	3,0	0,00
Nachlauf	2	3,0	0,00

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	20	0,70	0,92	p = 0,023	p = 0,57
Med I- Phase	20	0,80	0,95		p = 0,003
Med II- Phase	20	1,40	1,10		p = 0,014

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000® erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	9	0,78	0,83
Nachlauf	9	1,11	1,05

Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf kein Medikament erhielten

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase	6	2,33	1,03
Nachlauf	6	1,0	1,10

Einschätzung des Sexuallebens (Frage Nr. 10)

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	0,77	0,772
	Kontrollgruppe	20	0,70	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,00	0,481
	Kontrollgruppe	20	0,80	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,11	0,373
	Kontrollgruppe	20	1,40	

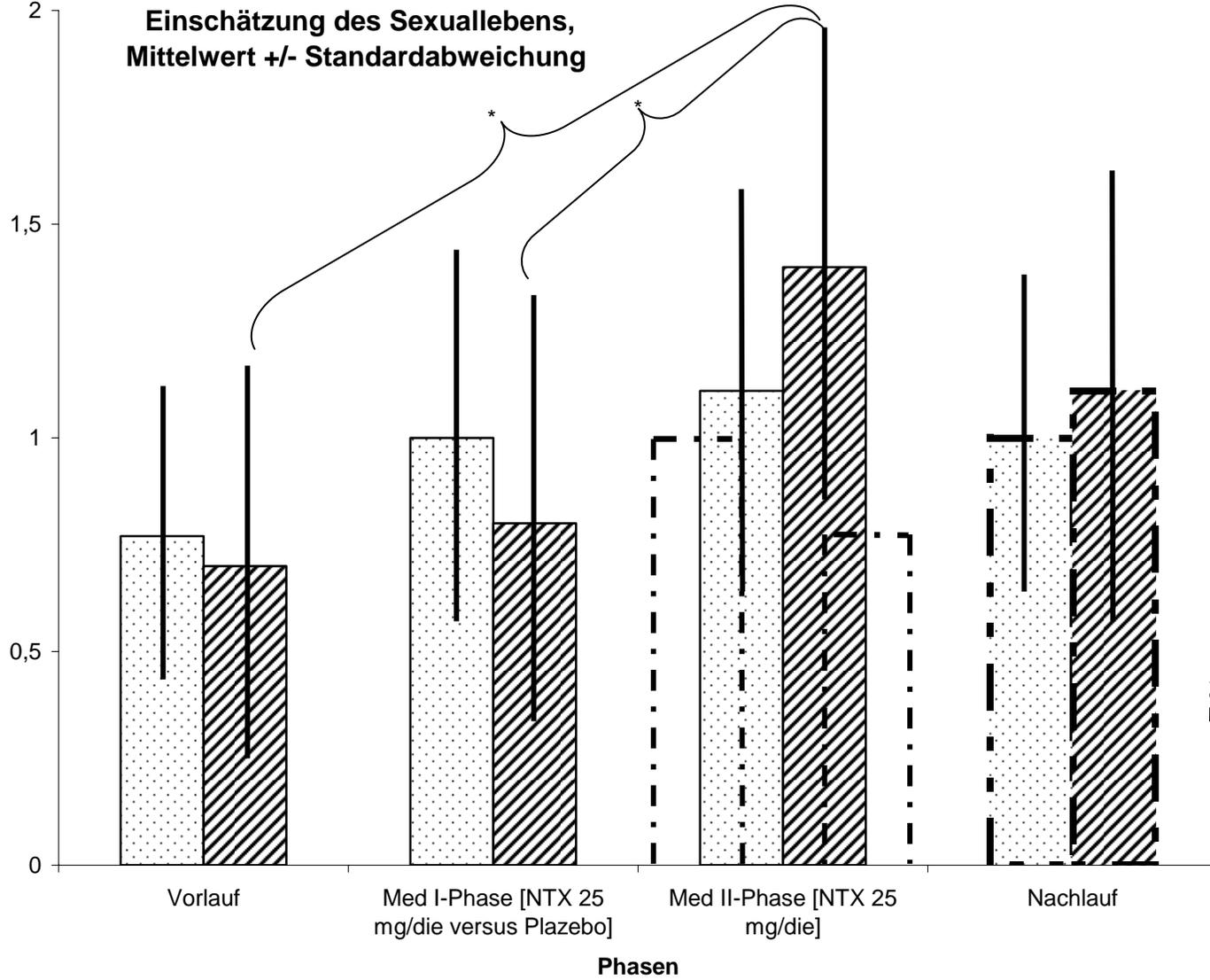
weder befriedigend,
noch unbefriedigend

**Einschätzung des Sexuallebens,
Mittelwert +/- Standardabweichung**

meistens
unbefriedigend

Punktzahl

sehr
unbefriedigend



□ Verumgruppe
▨ Kontrollgruppe

* T-Test für
gepaarte
Stichproben
signifikant,
 $p < 0,05$

⋯ Teilgruppe,
die im
Nachlauf
Naltrexon
und Afrodor
2000®
erhielt

Medikamentwirkung (Frage Nr. 11)**Verumgruppe**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	T-Test für gepaarte Stichproben
Med I-Phase [Verum]	22	0,53	0,84	p = 0,334
Med II-Phase [Verum]	20	0,68	0,89	

**Patienten der Verumgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000®
erhielten:**

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase [Verum]	12	0,75	0,75
Nachlauf	12	1,25	1,22

Kontrollgruppe

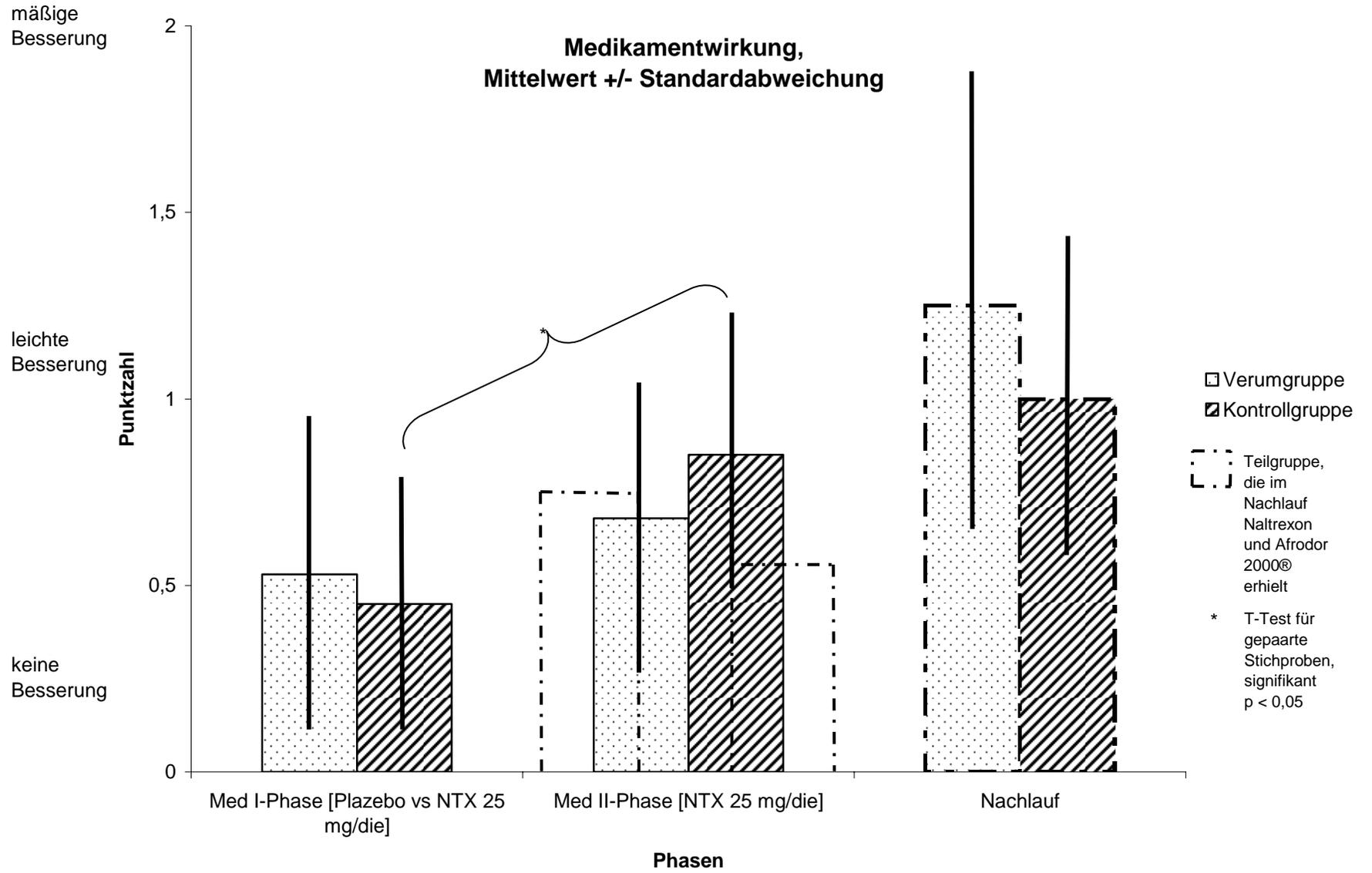
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	T-Test für gepaarte Stichproben
Med I-Phase [Plazebo]	20	0,45	0,69	p = 0,036
Med II-Phase [Verum]	20	0,85	0,75	

**Patienten der Kontrollgruppe, die im Nachlauf Naltrexon + Afrodor 2000®
erhielten**

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Med II-Phase [Verum]	9	0,56	0,73
Nachlauf	9	1,00	0,87

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Med I-Phase	Verumgruppe	22	0,53	0,517
	Kontrollgruppe	20	0,45	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	0,68	0,530
	Kontrollgruppe	20	0,85	



Anhang C

Tabellen und Grafiken zum körperlichen Befinden und zur Lebensqualität

Konzentrationsstörungen (Frage Nr. 20, EORTC-QLQ-C30)

Verumgruppe

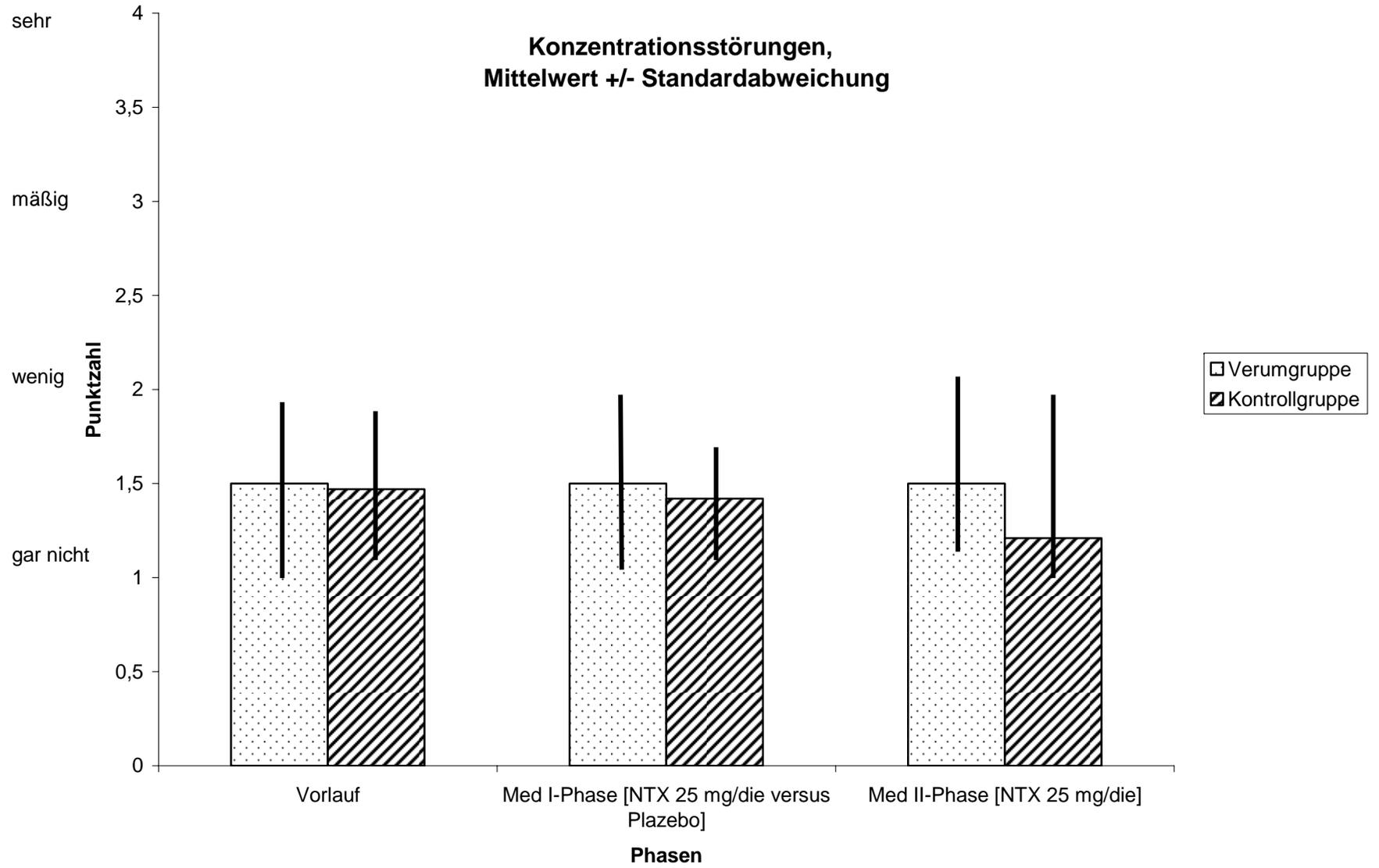
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,5	0,91	p = 0,788
Med I-Phase	22	1,5	0,91	
Med II-Phase	20	1,5	0,99	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,47	0,77	p = 0,121
Med I-Phase	20	1,42	0,60	
Med II-Phase	20	1,21	0,42	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,5	0,922
	Kontrollgruppe	20	1,47	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,5	0,750
	Kontrollgruppe	20	1,42	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,5	0,261
	Kontrollgruppe	20	1,21	



Angespanntheit (Frage Nr. 21, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

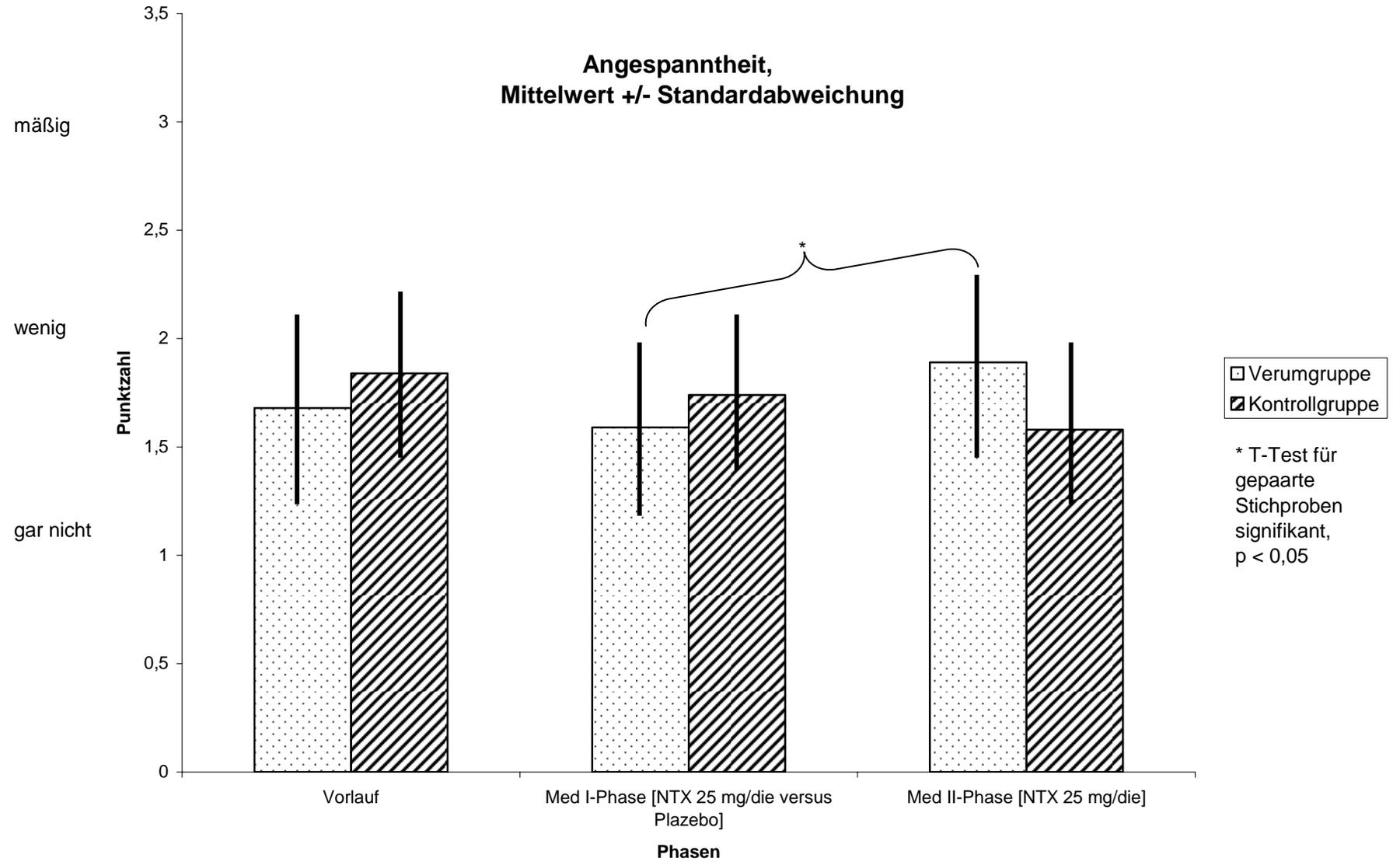
	N	Mittelwert	Standard-abweichun g	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	22	1,68	0,84	p = 0,048	p = 0,492
Med I-Phase	22	1,59	0,80		p = 0,43
Med II-Phase	20	1,89	0,90		p = 0,042

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,84	0,79	p = 0,18
Med I-Phase	20	1,74	0,71	
Med II-Phase	20	1,58	0,70	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,68	0,544
	Kontrollgruppe	20	1,84	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,59	0,529
	Kontrollgruppe	20	1,74	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,89	0,247
	Kontrollgruppe	20	1,58	



Besorgtheit (Frage Nr. 22, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

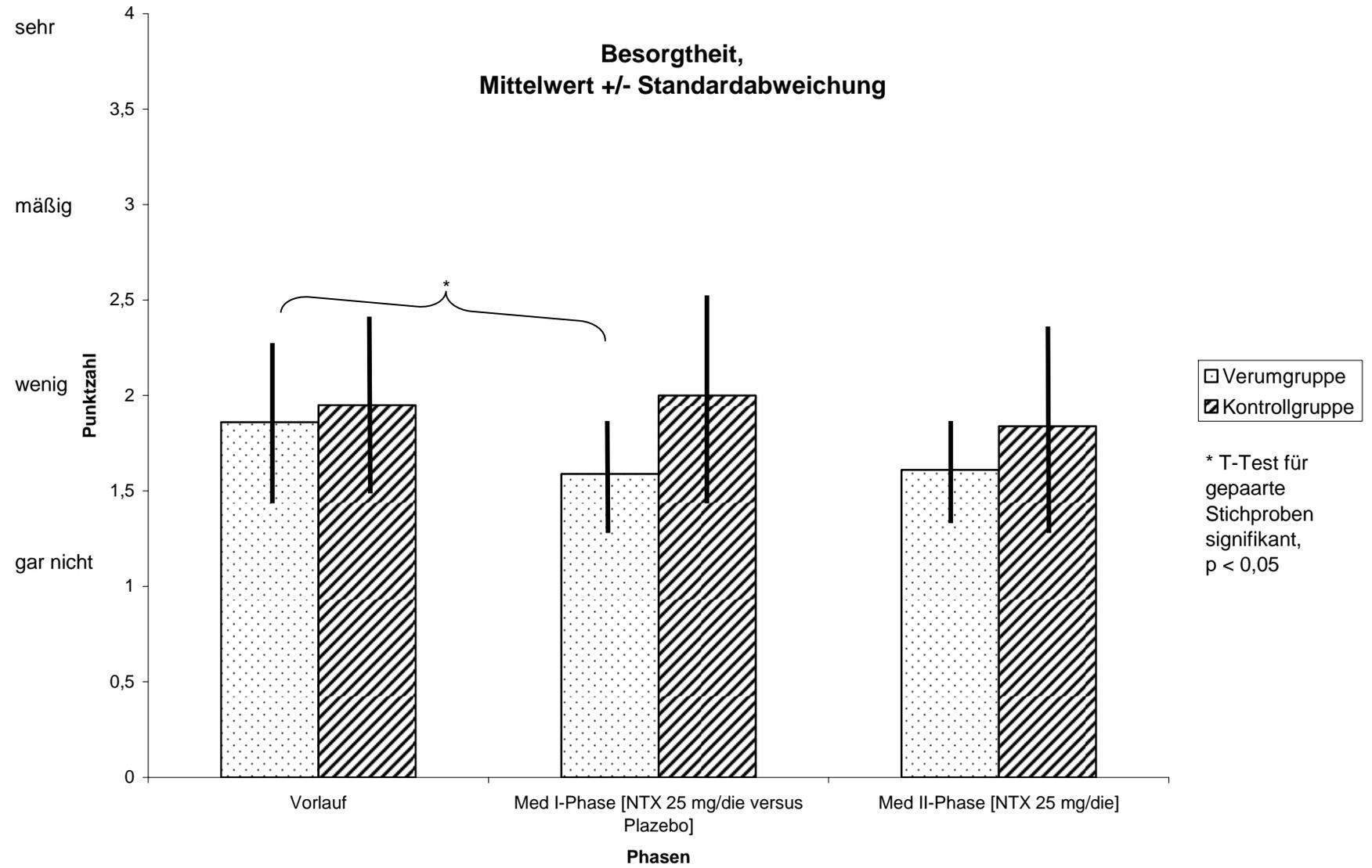
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte	T-Test für gepaarte Stichproben
Vorlauf	22	1,86	0,83		p = 0,03
Med I-Phase	22	1,59	0,59	p = 0,045	p = 0,056
Med II-Phase	20	1,61	0,50		p = 0,579

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,95	0,91	p = 0,428
Med I-Phase	20	2,00	1,05	
Med II-Phase	20	1,84	1,07	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,86	0,76
	Kontrollgruppe	20	1,95	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,59	0,145
	Kontrollgruppe	20	2,00	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,61	0,404
	Kontrollgruppe	20	1,84	



Gereiztheit (Frage Nr. 23, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

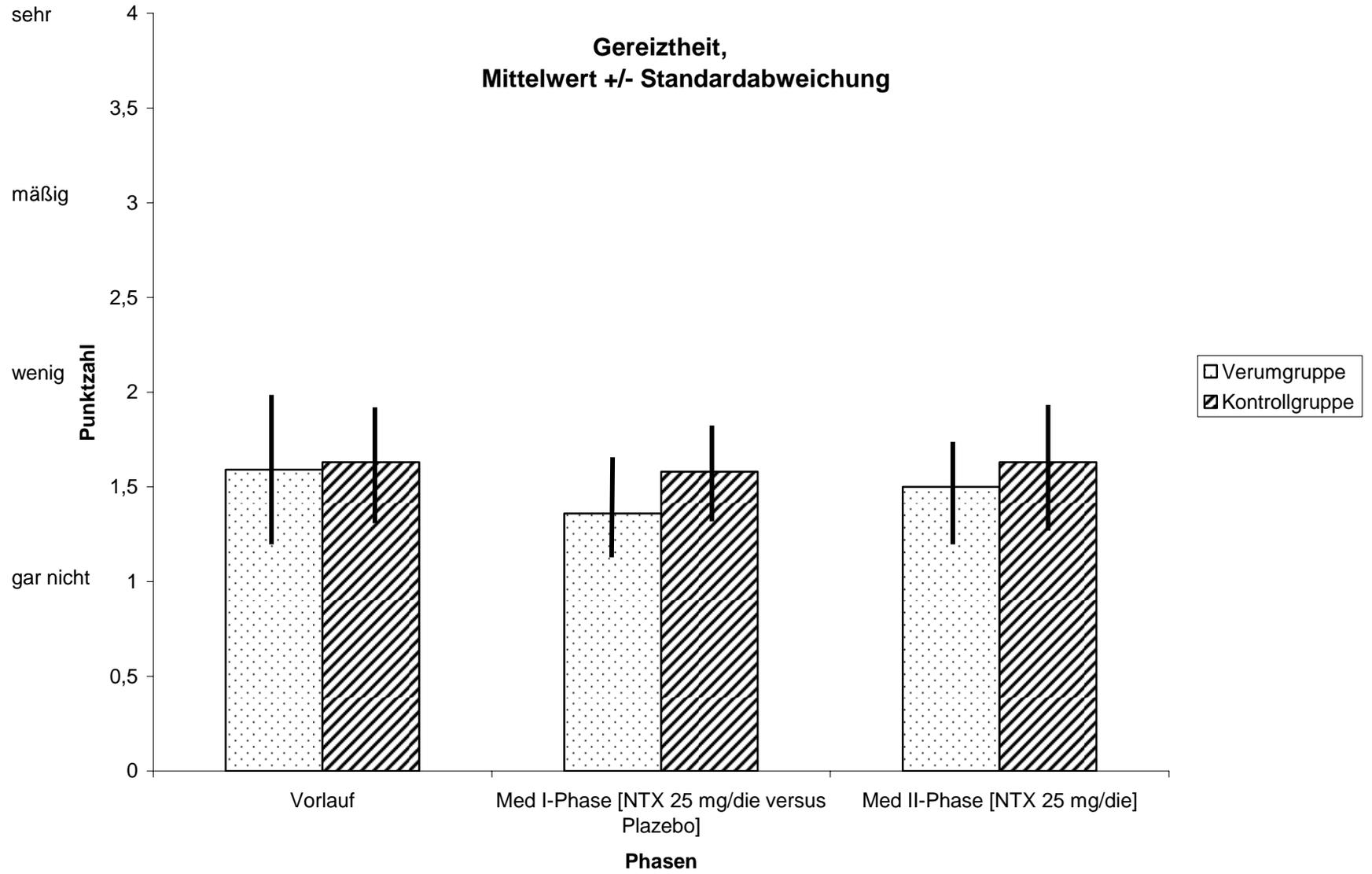
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,59	0,80	p = 0,472
Med I-Phase	22	1,36	0,49	
Med II-Phase	20	1,50	0,51	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,63	0,60	p = 0,93
Med I-Phase	20	1,58	0,51	
Med II-Phase	20	1,63	0,68	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,59	0,859
	Kontrollgruppe	20	1,63	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,36	0,176
	Kontrollgruppe	20	1,58	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,50	0,515
	Kontrollgruppe	20	1,63	



Niedergeschlagenheit (Frage Nr. 24, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

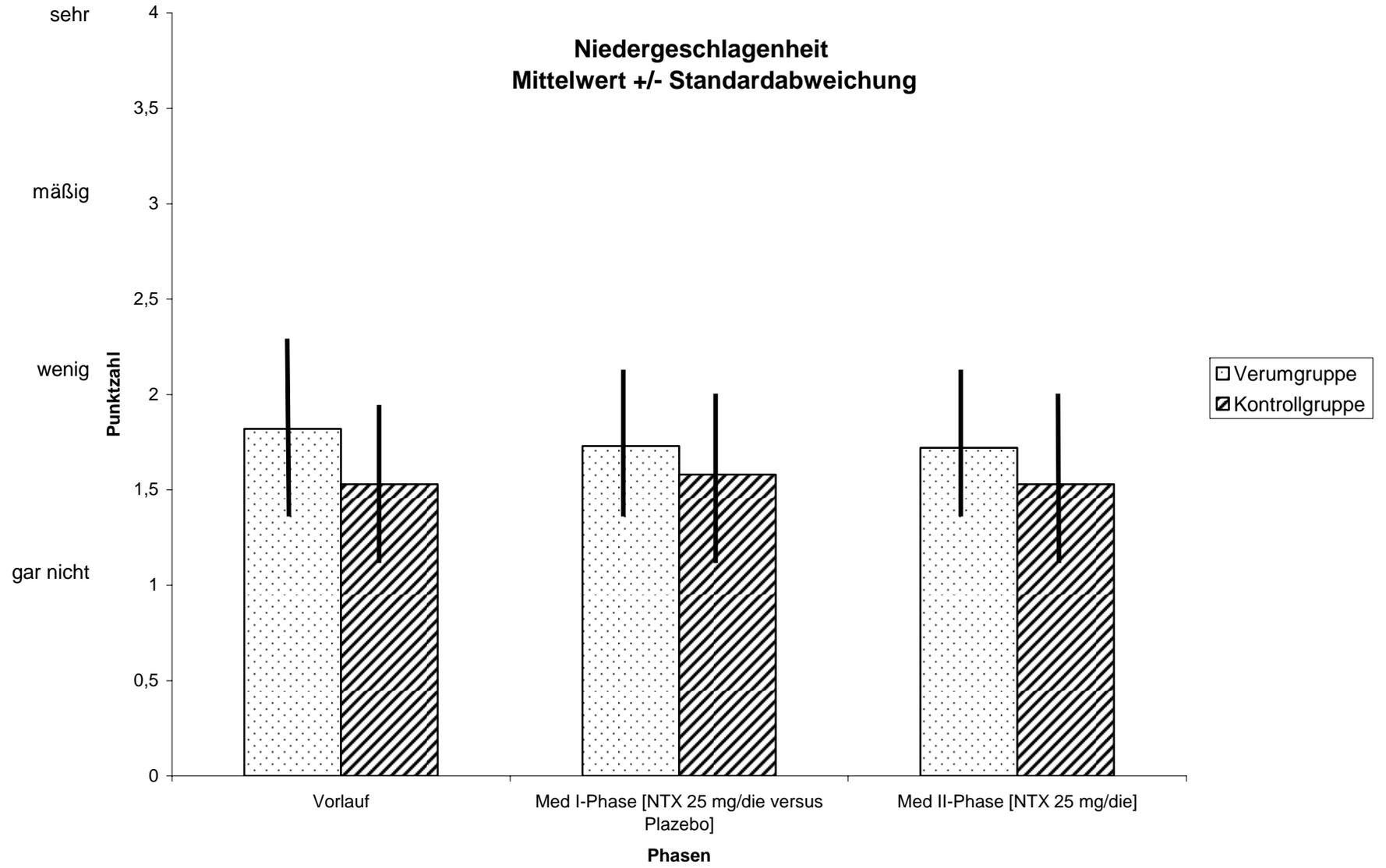
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,82	0,96	p = 0,935
Med I-Phase	22	1,73	0,77	
Med II-Phase	20	1,72	0,75	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,53	0,84	p = 0,909
Med I-Phase	20	1,58	0,90	
Med II-Phase	20	1,53	0,90	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,82	0,310
	Kontrollgruppe	20	1,53	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,73	0,572
	Kontrollgruppe	20	1,58	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,72	0,480
	Kontrollgruppe	20	1,53	



Beeinträchtigung Familienleben (Frage Nr. 26, EORTC-QLQ-C30)

Verumgruppe

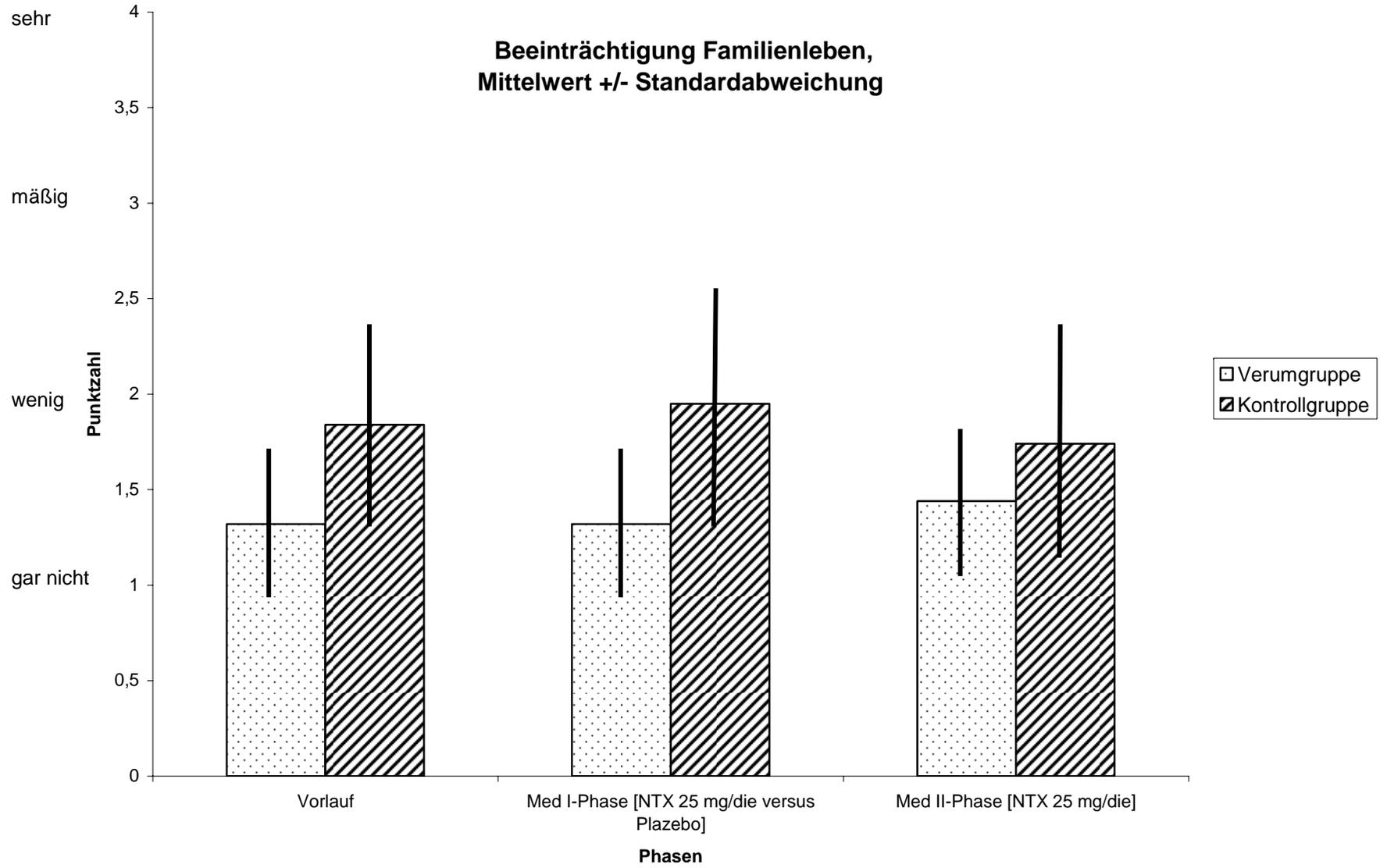
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,32	0,78	p = 0,827
Med I-Phase	22	1,32	0,78	
Med II-Phase	20	1,44	0,78	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,84	1,07	p = 0,544
Med I-Phase	20	1,95	1,27	
Med II-Phase	20	1,74	1,20	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,32	0,086
	Kontrollgruppe	20	1,84	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,95	0,071
	Kontrollgruppe	20	1,32	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,74	0,383
	Kontrollgruppe	20	1,44	



Beeinträchtigung Zusammensein mit anderen Menschen**Frage Nr. 27, EORTC-QLQ-C30)****Verumgruppe**

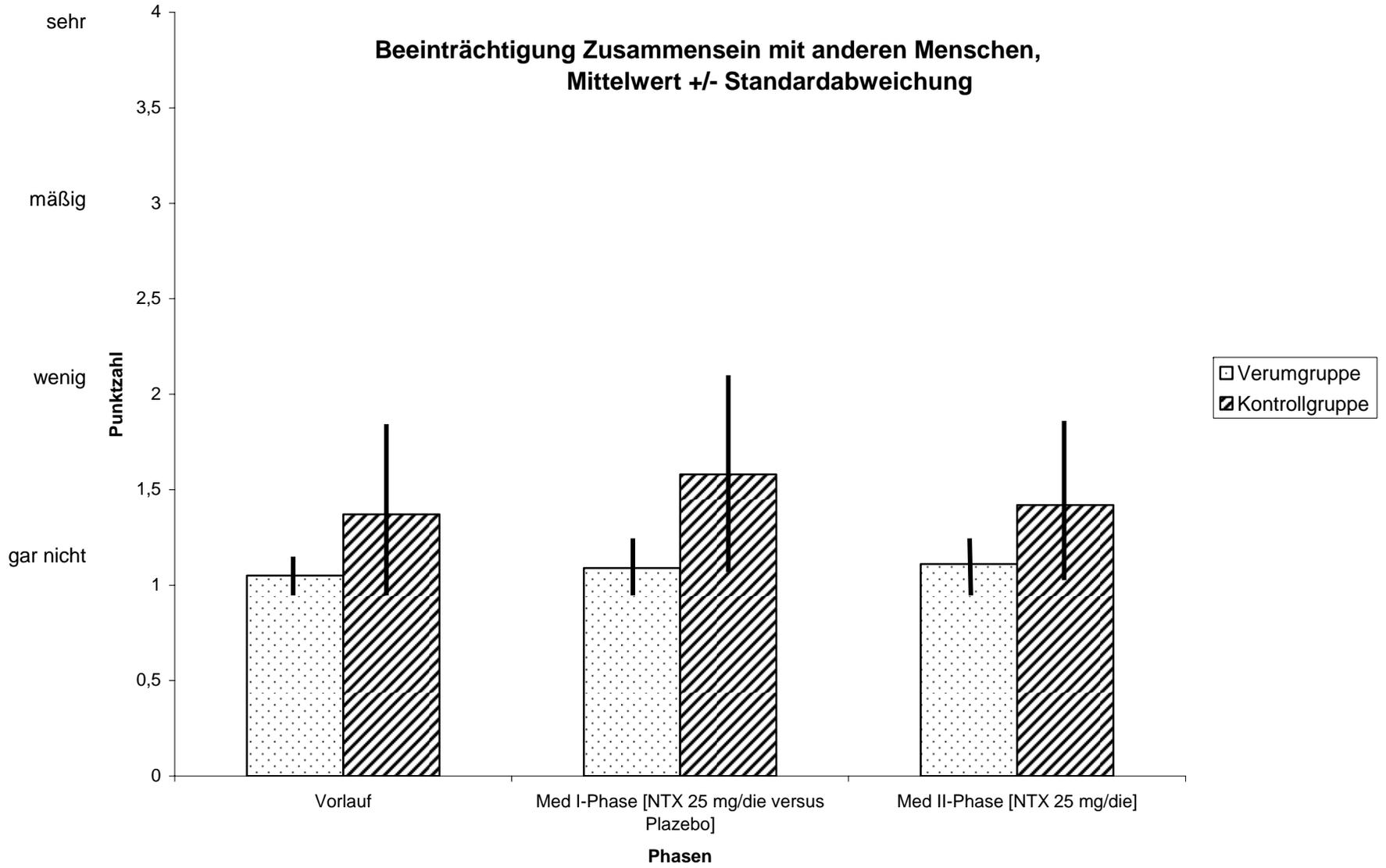
	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i>	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	1,05	0,21	p = 0,788
Med I-Phase	22	1,09	0,30	
Med II-Phase	20	1,11	0,32	

Kontrollgruppe

	<i>N</i>	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	1,37	0,90	p = 0,378
Med I-Phase	20	1,58	1,02	
Med II-Phase	20	1,42	0,84	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	1,05	0,14
	Kontrollgruppe	20	1,37	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	1,09	0,057
	Kontrollgruppe	20	1,58	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	1,11	0,147
	Kontrollgruppe	20	1,42	



Körperlicher Zustand (Frage Nr. 29, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

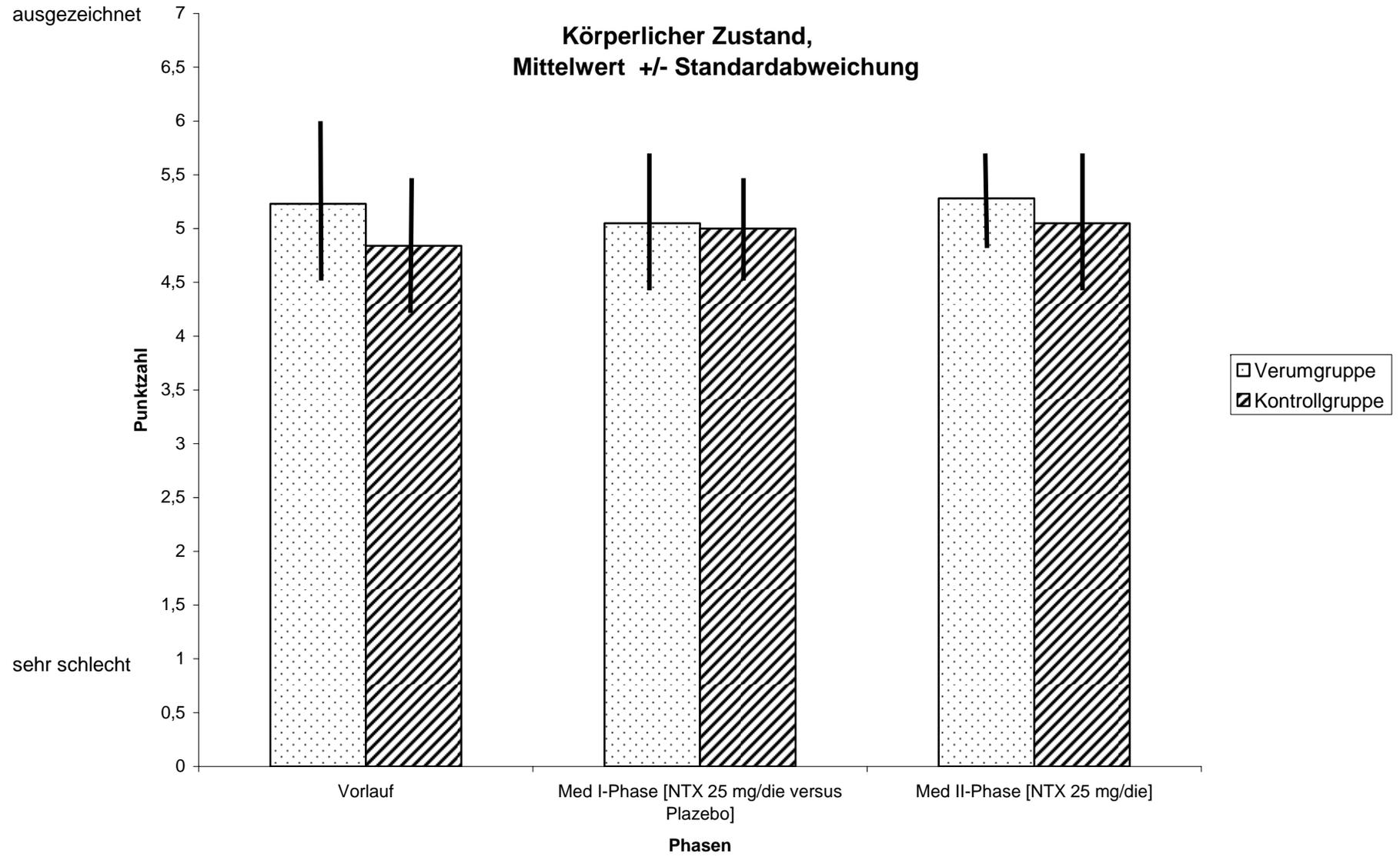
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	5,23	1,45	p = 0,728
Med I-Phase	22	5,05	1,33	
Med II-Phase	20	5,28	0,89	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	4,84	1,26	p = 0,469
Med I-Phase	20	5,00	1,00	
Med II-Phase	20	5,05	1,27	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	5,23	0,299
	Kontrollgruppe	20	4,84	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	5,05	0,780
	Kontrollgruppe	20	5,00	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	5,28	0,649
	Kontrollgruppe	20	5,05	



Lebensqualität (Frage Nr. 30, EORTC-QLQ-C30)**Verumgruppe**

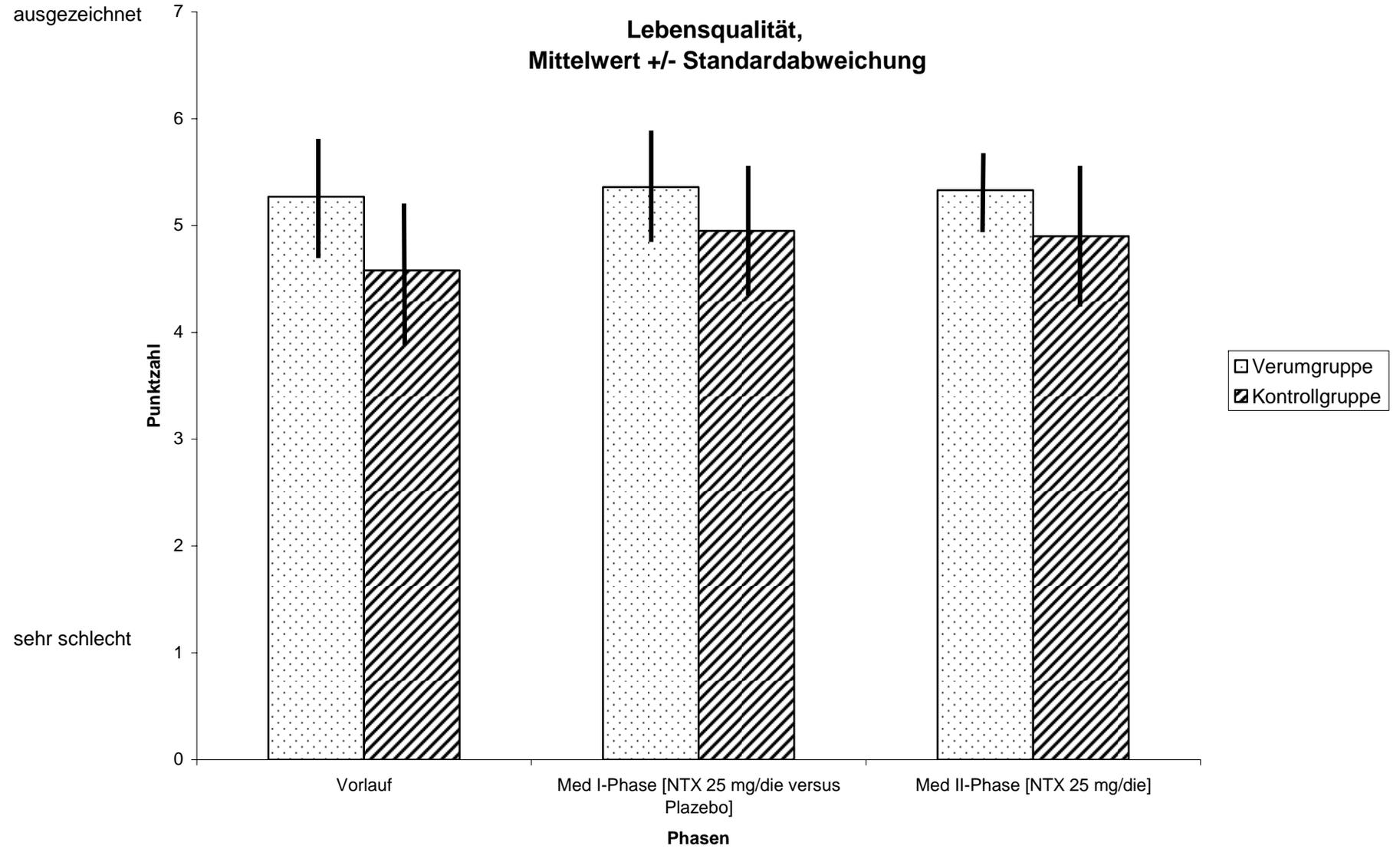
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	5,27	1,08	p = 0,704
Med I-Phase	22	5,36	1,05	
Med II-Phase	20	5,33	0,69	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	4,58	1,50	p = 0,563
Med I-Phase	20	4,95	1,18	
Med II-Phase	20	4,90	1,24	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

Phasen	Gruppen	N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	5,27	0,094
	Kontrollgruppe	20	4,58	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	5,36	0,238
	Kontrollgruppe	20	4,95	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	5,33	0,196
	Kontrollgruppe	20	4,90	



Anhang D

Tabellen und Grafiken zu den Laborparametern

LH-basal (n = 2-18 U/l)**Verumgruppe**

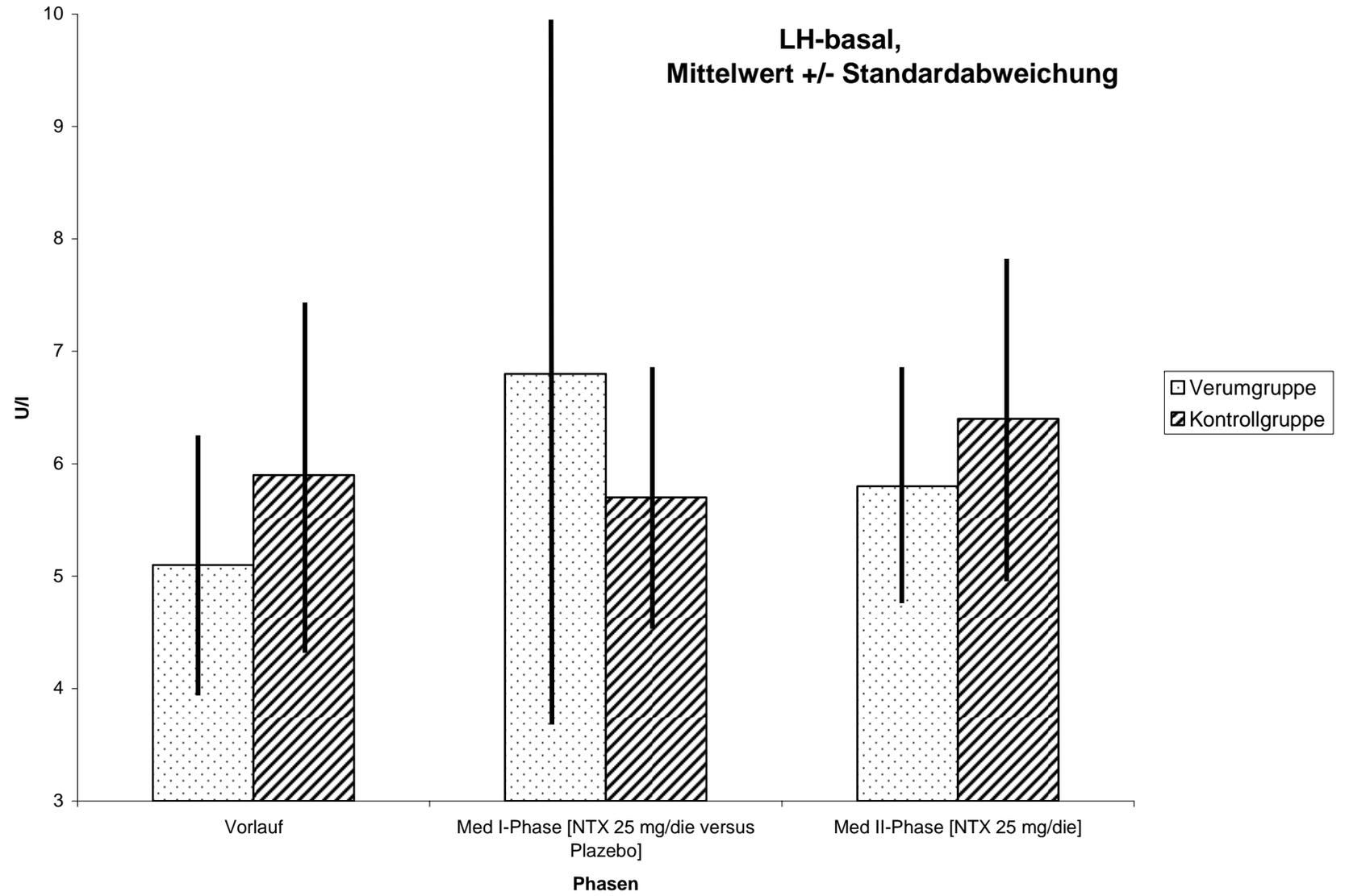
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	5,1	2,3	p = 0,302
Med I-Phase	22	6,8	6,3	
Med II-Phase	20	5,8	2,1	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	5,9	3,1	p = 0,386
Med I-Phase	20	5,7	2,3	
Med II-Phase	20	6,4	2,9	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	5,1	0,376
	Kontrollgruppe	20	5,9	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	6,8	0,466
	Kontrollgruppe	20	5,7	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	5,8	0,479
	Kontrollgruppe	20	6,4	



FSH-basal (n = 3-7 U/l)**Verumgruppe**

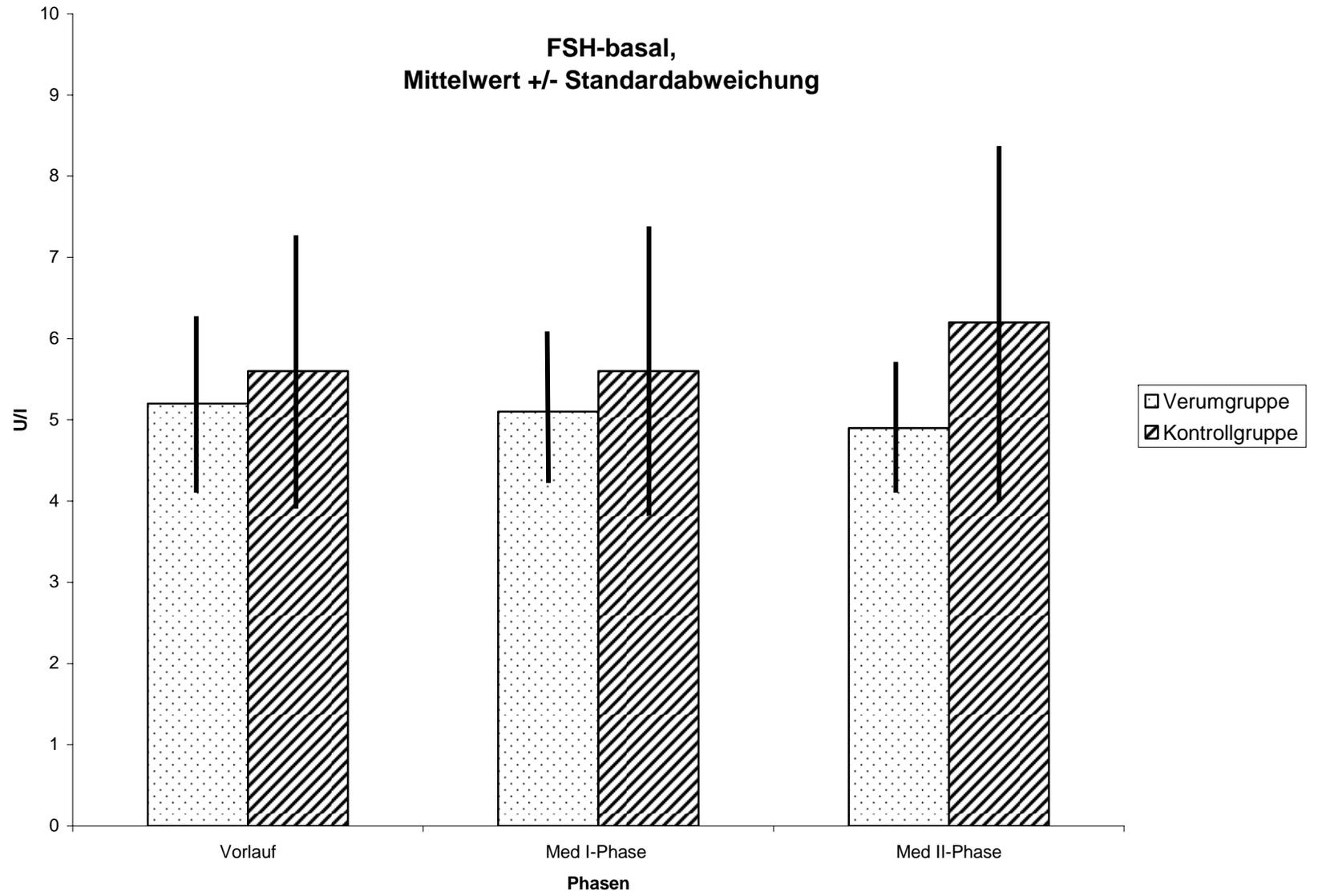
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	5,2	2,2	p = 0,857
Med I-Phase	22	5,1	1,9	
Med II-Phase	20	4,9	1,6	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	5,6	3,5	p = 0,098
Med I-Phase	20	5,6	3,6	
Med II-Phase	20	6,2	4,5	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	5,2	0,636
	Kontrollgruppe	20	5,6	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	5,1	0,568
	Kontrollgruppe	20	5,6	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	4,9	0,243
	Kontrollgruppe	20	6,2	



Testosteron(n = 2,8 – 8,4 ng/ml)**Verumgruppe**

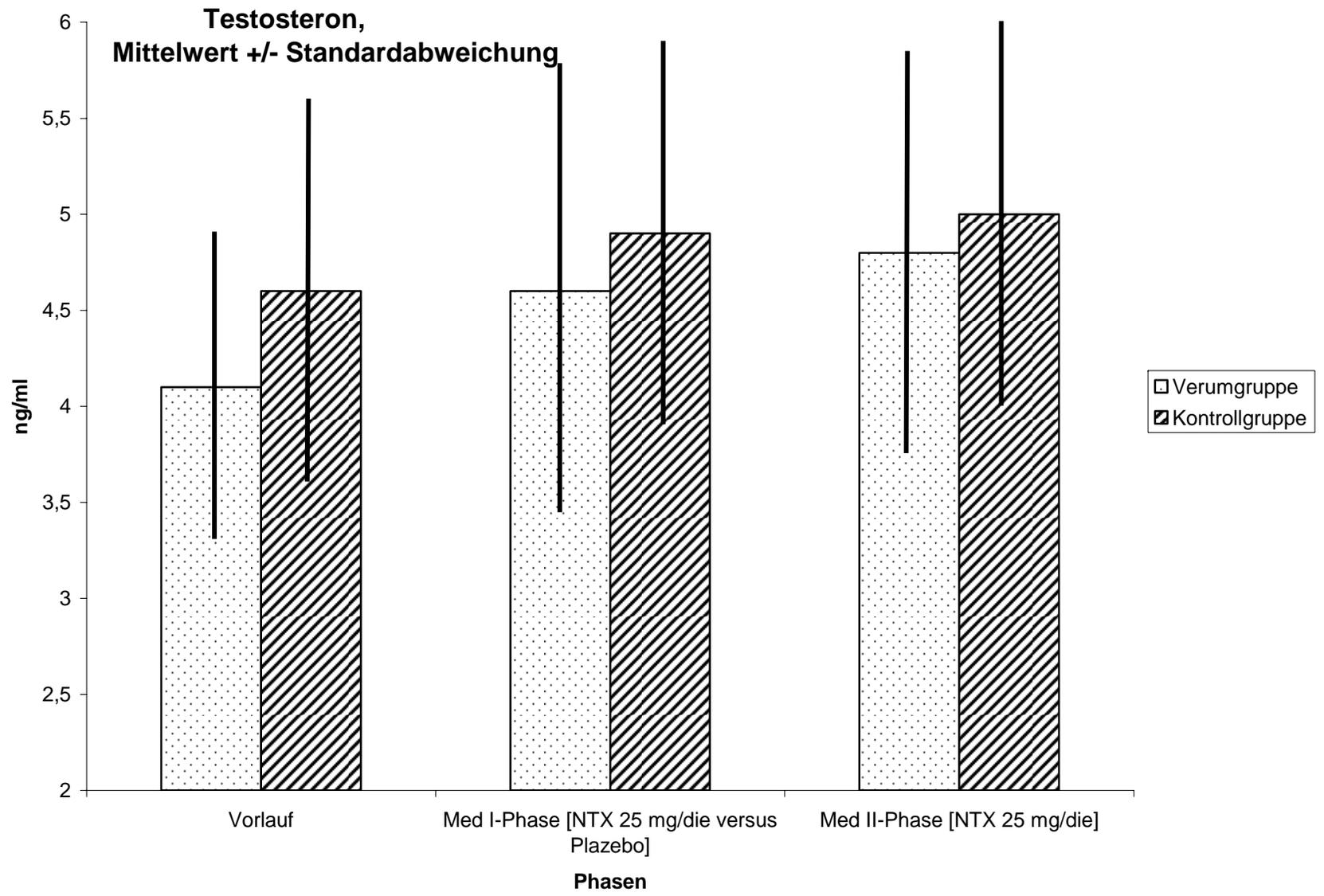
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	4,1	1,6	p = 0,124
Med I-Phase	22	4,6	2,3	
Med II-Phase	20	4,8	2,1	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	4,6	2,0	p = 0,489
Med I-Phase	20	4,9	2,0	
Med II-Phase	20	5,0	2,0	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	4,1	0,384
	Kontrollgruppe	20	4,6	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	4,6	0,633
	Kontrollgruppe	20	4,9	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	4,8	0,772
	Kontrollgruppe	20	5,0	



GPT (n ≤ 22 U/l)**Verumgruppe**

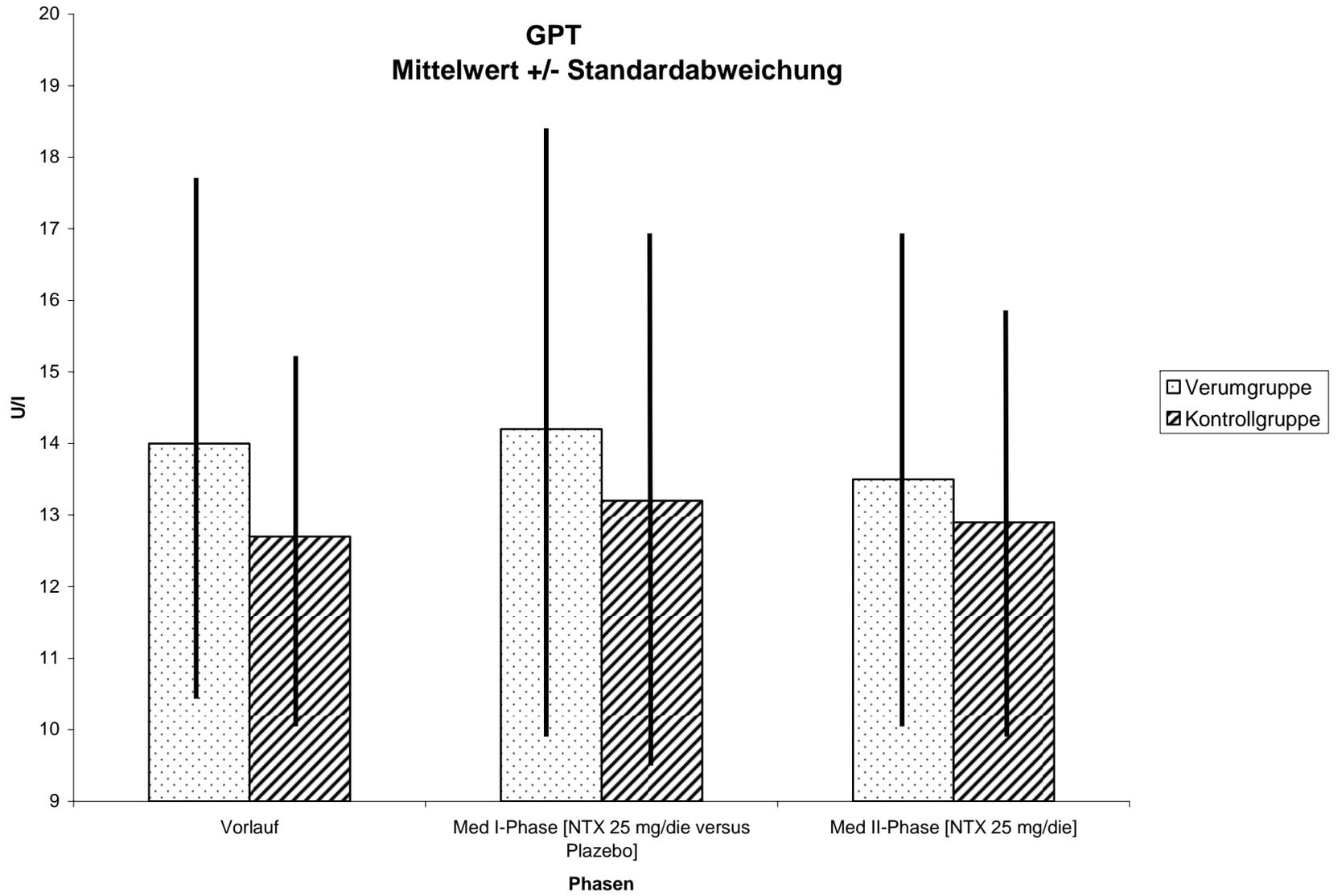
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	14,0	7,1	p = 0,824
Med I-Phase	22	14,2	8,5	
Med II-Phase	20	13,5	6,9	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	12,7	5,1	p = 0,931
Med I-Phase	20	13,2	7,4	
Med II-Phase	20	12,9	5,9	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	14,0	0,502
	Kontrollgruppe	20	12,7	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	14,2	0,688
	Kontrollgruppe	20	13,2	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	13,5	0,784
	Kontrollgruppe	20	12,9	



GOT (n ≤ 18 U/l)**Verumgruppe**

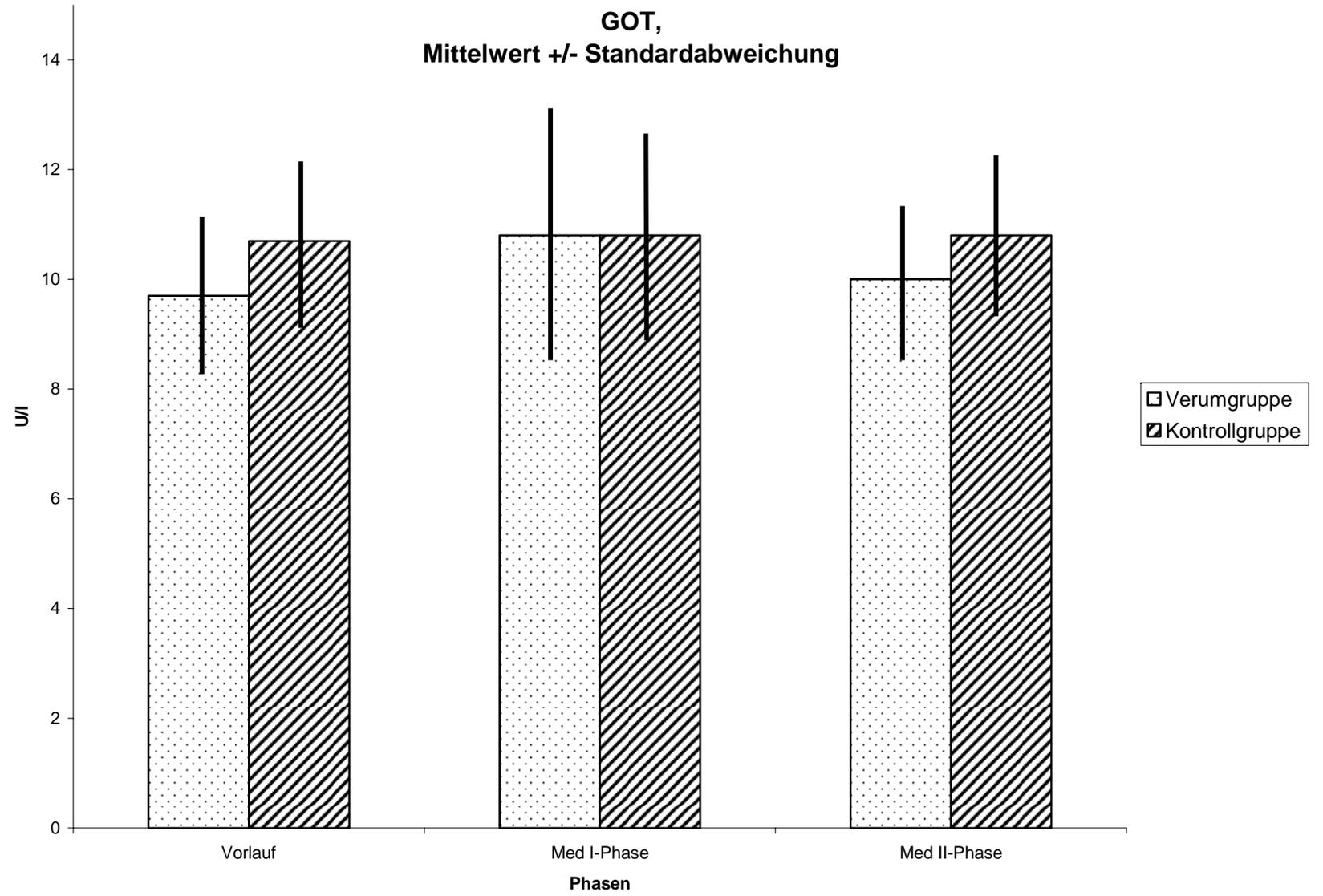
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	9,7	2,8	p = 0,262
Med I-Phase	22	10,8	4,6	
Med II-Phase	20	10,0	2,9	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	10,7	3,0	p = 0,949
Med I-Phase	20	10,8	3,8	
Med II-Phase	20	10,8	3,1	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	9,7	0,303
	Kontrollgruppe	20	10,7	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	10,8	0,986
	Kontrollgruppe	20	10,8	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	10,0	0,405
	Kontrollgruppe	20	10,8	



Gamma-GT (n ≤ 28 U/l)

Verumgruppe

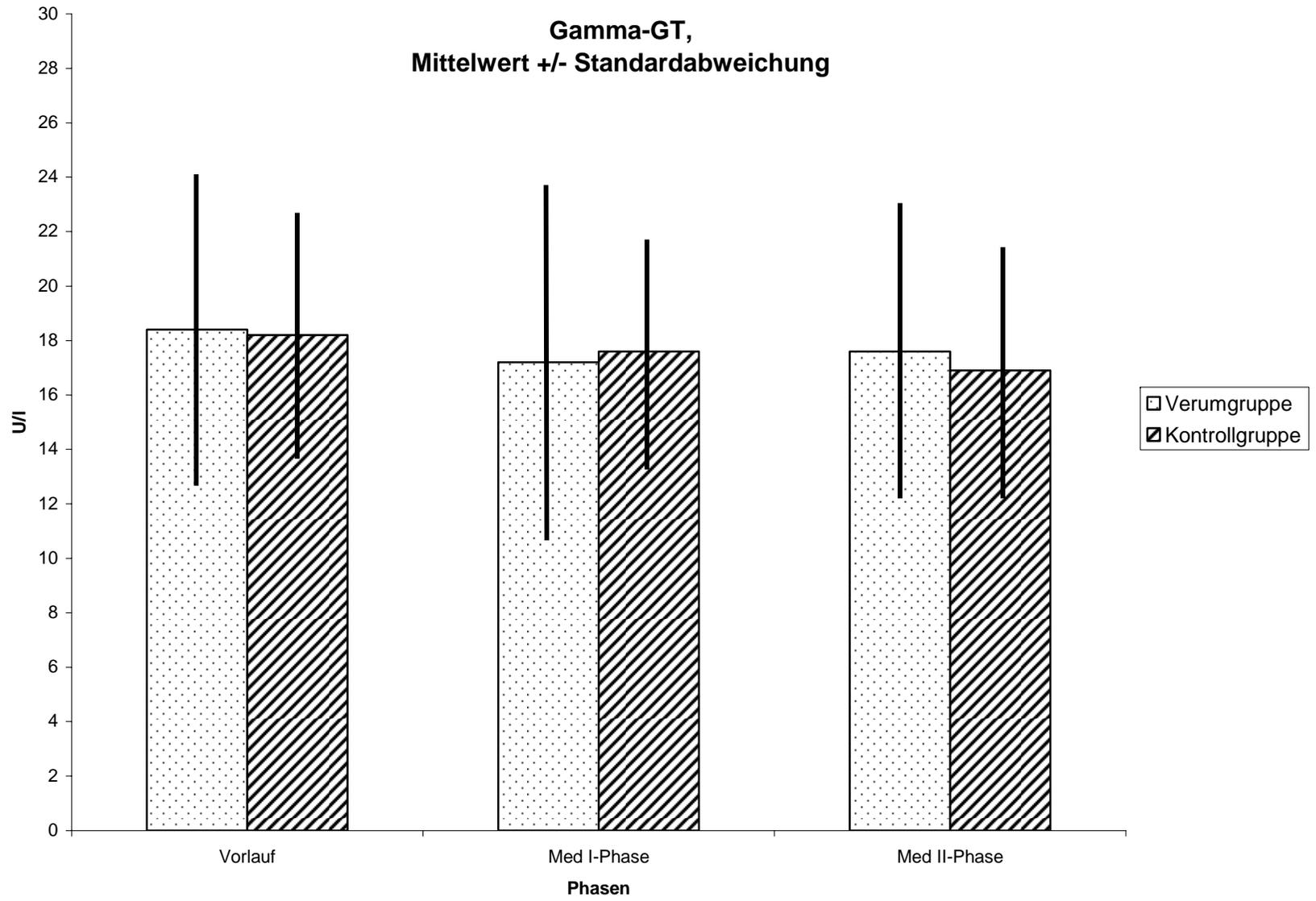
	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	18,4	11,5	p = 0,534
Med I-Phase	22	17,2	13,2	
Med II-Phase	20	17,6	10,9	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	18,2	9,1	p = 0,089
Med I-Phase	20	17,6	8,7	
Med II-Phase	20	16,9	9,1	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	18,4	0,963
	Kontrollgruppe	20	18,2	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	17,2	0,900
	Kontrollgruppe	20	17,6	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	17,6	0,849
	Kontrollgruppe	20	16,9	



LDH ($n \leq 240$ U/l)**Verumgruppe**

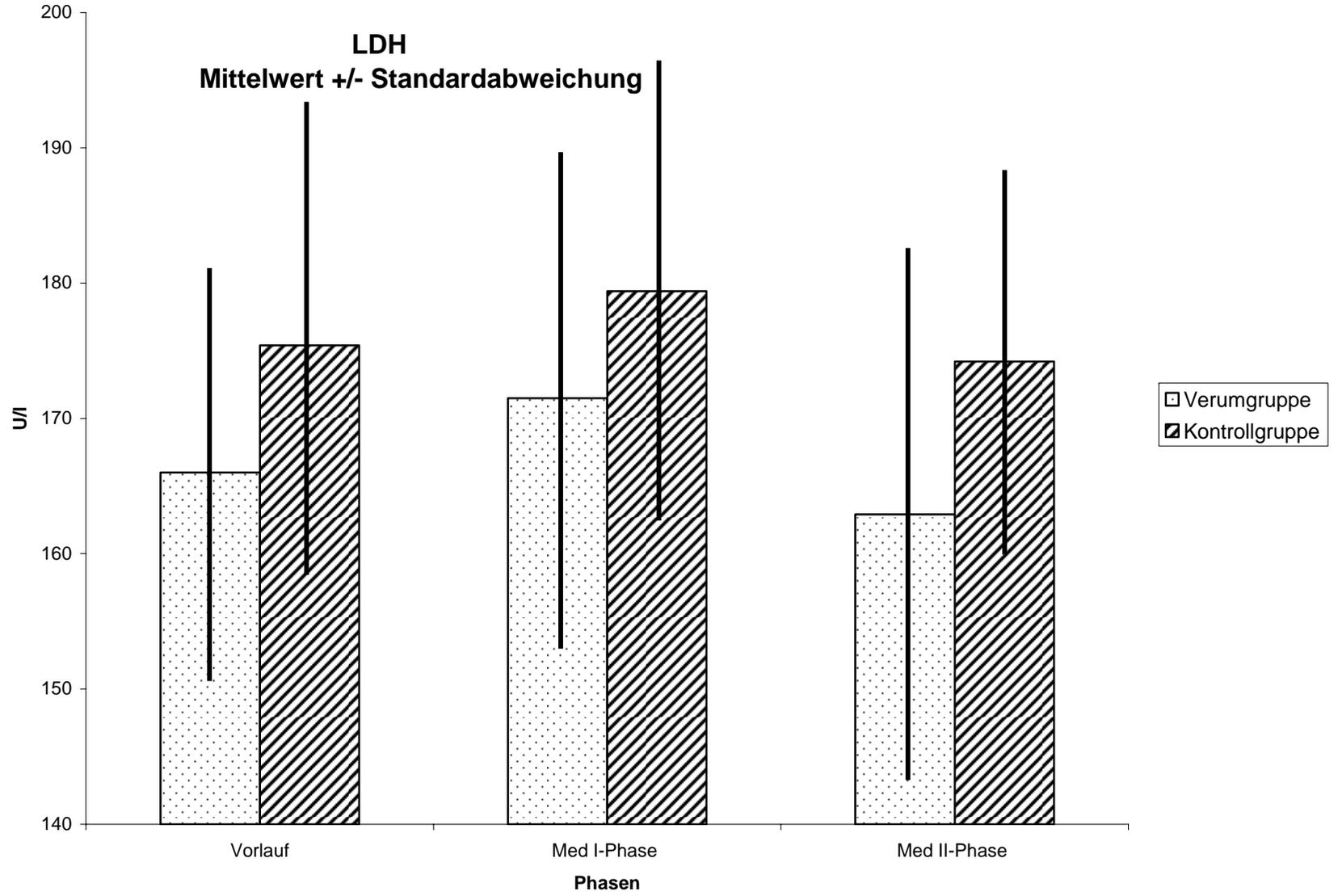
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	166,0	30,4	p = 0,551
Med I-Phase	22	171,5	37,1	
Med II-Phase	20	162,9	39,2	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	175,4	34,4	p = 0,77
Med I-Phase	20	179,4	34,4	
Med II-Phase	20	174,2	28,4	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	166,0	0,362
	Kontrollgruppe	20	175,4	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	171,5	0,487
	Kontrollgruppe	20	179,4	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	162,9	0,328
	Kontrollgruppe	20	174,2	



Alkalische Phosphatase (n ≤ 170 U/l)**Verumgruppe**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	122,3	26,2	p = 0,414
Med I-Phase	22	123,9	27,6	
Med II-Phase	20	127,2	34,9	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	129,5	37,3	p = 0,377
Med I-Phase	20	134,0	49,6	
Med II-Phase	20	131,8	38,2	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	122,3	0,477
	Kontrollgruppe	20	129,5	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	123,9	0,415
	Kontrollgruppe	20	134,0	
Med II-Phase	Verumgruppe	22	127,2	0,700
	Kontrollgruppe	20	131,8	

Bilirubin (n ≤ 1,0 mg/dl)**Verumgruppe**

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	22	0,5	0,3	p = 0,144
Med I-Phase	22	0,6	0,3	
Med II-Phase	20	0,5	0,2	

Kontrollgruppe

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Varianzanalyse über 3 Meßzeitpunkte
Vorlauf	20	0,5	0,2	p = 0,684
Med I-Phase	20	0,5	0,4	
Med II-Phase	20	0,5	0,3	

T-Test bei unabhängigen Stichproben

		N	Mittelwert	p
Vorlauf	Verumgruppe	22	0,5	0,418
	Kontrollgruppe	20	0,5	
Med I-Phase	Verumgruppe	22	0,6	0,451
	Kontrollgruppe	20	0,5	
Med II-Phase	Verumgruppe	20	0,5	0,496
	Kontrollgruppe	20	0,5	