

## DE BETEKENIS VAN DE INTRACAVERNEUZE PAPAVERINE-INJECTIE BIJ MANNEN MET ERECTIE-PROBLEMEN<sup>o</sup>

E.J.H. Meuleman\* en K.P.J. Delaere\*\*

SB 6.11

Potentieproblemen  
Papaverine-injecties

*Diagnostiek en behandeling van mannen met erectiestoornissen mogen zich in een toenemende belangstelling verheugen. Vele nieuwe methoden en technieken zijn en worden ontwikkeld. Aan de hand van een analyse van 41 patiënten met erectiestoornissen worden onze ervaringen met enkele diagnostische methoden beschreven. Wij hebben getracht om de diagnose te baseren op eenvoudige, reproduceerbare en in de dagelijkse praktijk hanteerbare methoden. Hierin staat de papaverinetest (PT) centraal.*

Alvorens een patiënt met een erectiestoornis te kunnen behandelen moet een klassiek diagnostisch probleem worden opgelost: Is de oorzaak van de erectiestoornis psychisch of organisch of is er een combinatie van beide in het spel? Wanneer de diagnose louter op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek gesteld moet worden, wordt deze te zeer afhankelijk van de subjectieve interpretatie van de onderzoeker. Illustratief hiervoor zijn de grote verschillen die in de literatuur worden opgegeven voor het aandeel van organische erectiestoornissen, van 5% tot 85% (Bennett, 1982). Oplossing van dit diagnostisch probleem heeft lange tijd weinig aandacht gehad door het gebrek aan therapeutische mogelijkheden. Recentelijk echter zijn deze aanzienlijk uitgebreid door de toepassing van vasculair-chirurgische technieken, de papaverine-autoinjectie, gedrags- en psychotherapie en de ontwikkeling van erectieprothesen. Wanneer behandelingen ingrijpend en vaak irreversibel zijn, moet de indicatie steunen op objectieve diagnostische gegevens. Vele van de nieuwe diagnostische methoden, gericht op vasculaire en neurologische afwijkingen van het zwellichaam, zijn nog weinig gestandaardiseerd en hun praktische waarde moet veelal nog bewezen worden. Omdat ze belastend zijn voor de patiënt is het van belang om in een vroeg stadium van diagnostiek het juiste 'onderzoekspakket' te kiezen. Op grond van onze ervaringen met

\* E.J.H. Meuleman, uroloog, Academisch Ziekenhuis Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

\*\* Dr. K.P.J. Delaere, uroloog, De Wever Ziekenhuis, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen.

<sup>o</sup> Geaccepteerd 25 oktober 1988

impotentiediagnostiek bij 41 mannen wordt een beslisboom beschreven waarin de papaverinetest (PT) een sleutelfunctie vervult. Aan de hand van het resultaat van de PT wordt de patiënt aan verdere specifieke diagnostiek onderworpen.

### Patiënten en methoden

In de periode 1985 tot 1987 bezochten 41 mannen de urologische polikliniek van het De Wever Ziekenhuis te Heerlen in verband met erectiestoornissen: 8 waren jonger dan 40 jaar, 21 tussen 40 en 60 jaar, en 12 waren ouder dan 60 jaar. De gemiddelde leeftijd bedroeg 50 jaar. (24-65). De gemiddelde klachteduur was 48 maanden (2-240).

Bij het eerste bezoek werden de patiënten op grond van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek, en meting van de peno-brachiale index (PBI) ingedeeld in drie groepen: psychogene oorzaak, organische oorzaak en onbekende oorzaak. Bij de classificatie op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek werd uitgegaan van de door Hengeveld en Jonas (1982) beschreven criteria. De PBI is het quotiënt van de aan de arteria dorsalis penis en de arteria brachiales gemeten bloeddruk, waarbij groter dan 0.7 als normaal beschouwd wordt. Het laboratoriumonderzoek bestond uit bepaling van het totale testosteron, luteïniserend hormoon (LH), prolactine en glucose in het serum van een nuchtere patiënt, afgenomen tussen 9.00 en 12.00 uur. Alle patiënten werden aan een PT onderworpen, waarbij 50 mg papaverine langzaam in het zwellichaam werd gespoten. Na injectie werd de papaverine gedurende een minuut door middel van massage over de beide zwellichamen verdeeld. Het resultaat van de PT werd na 10 minuten afgelezen, waarbij de erectiehoek bij de staande patiënt als maat werd gebruikt. De erectiehoek is de hoek tussen de lengteas van het lichaam en de ventrale zijde van de penis. Wanneer de erectiehoek binnen 10 minuten groter was dan 90° werd de PT als positief geklassificeerd. Alle patiënten met een negatieve PT werden aan een tweede test onderworpen.

Neurofysiologisch onderzoek waarbij de latentietijden in de sacrale reflexbogen en de centrale lange banen gemeten worden (vesico-anale reflex of VAR, bulbo-cavernosus reflex of BCR, en sacral sensory evoked potentials of S.S.E.P.), werd verricht bij patiënten waarbij op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek en een positieve PT verdenking bestond op neurologische afwijkingen als oorzaak voor de erectiestoornis (Anten, Waalwijk, van Doorn en Debruyne, 1987).

Nadat de patiënten volgens het bovenbeschreven schema onderzocht waren, werden ze opnieuw geklassificeerd. Patiënten waarbij met behulp van

de beschreven diagnostische hulpmiddelen organische afwijkingen niet aannemelijk gemaakt konden worden, werden – nadat ze tevens door de klinisch psycholoog (H. de Voogd) onderzocht waren – in de groep van de psychogeen veroorzaakte impotentie ingedeeld. Omdat bij een herhaling negatieve PT een vasculaire erectiestoornis aannemelijk was, werden deze patiënten meestal onderworpen aan specifiek vasculair onderzoek. Dit onderzoek betrof doorgaans een dynamische cavernosografie om een mogelijke veneuze lekkage aan te tonen, en/of een angiografie van de arteriae pudendae internae om arteriële stenoses in het licht te stellen.

## Resultaten

De etiologische indeling op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek, PBI-meting en laboratoriumonderzoek was als volgt:

Psychogeen	12 patiënten	(29%)
Organisch	14 patiënten	(34%)
Onbekend	15 patiënten	(37%)

De PBI was in alle gevallen groter dan 0.7 (normaal). De eerste PT was bij 23 (56%) patiënten positief; 18 (44%) patiënten vertoonden geen erectie en werden aan een tweede PT onderworpen. Van deze 18 mannen vertoonden er 8 in tweede instantie alsnog een positieve test. Uiteindelijk hadden 31 (76%) patiënten een positieve PT en 10 (24%) patiënten tweemaal een negatieve test. Van 31 patiënten met een positieve PT werd bij 20 op grond van anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek een neurologische afwijking vermoed. Elf van deze patiënten onderwierpen zich aan een neurofysiologisch onderzoek; 9 patiënten weigerden dit onderzoek. Bij 6 van de onderzochte mannen werden verlengde latentietijden waargenomen zodat een neurogene erectiestoornis aannemelijk gemaakt was. De 9 (22%) patiënten die het onderzoek weigerden werden geklassificeerd in de groep 'erectiestoornis met onbekende diagnose'. De diagnose 'hormonale impotentie' werd op basis van een lage testosteronspiegel (0.8 nMol/l) bij 1 patiënt gesteld. Het betrof een patiënt die wegens een gemetastaseerd prostaatcarcinoom een bilaterale orchiëctomie had ondergaan. Bij uitsluiting van organische factoren werd de diagnose 'psychogene impotentie' bij 15 (37%) patiënten gesteld. Etiologische indeling na 2 PT's zag er als volgt uit:

Psychogeen	15 patiënten	(37%)
Organisch	17 patiënten	(41%)
Onbekend	9 patiënten	(22%)

## Beschouwing

De incidentie van erectiestoornissen wordt bij mannen onder de 40 jaar op 2-4%, bij mannen tussen 40 en 60 jaar op 10-20% en bij mannen boven 70 jaar op 50% geschat (Baehren en Altwein, 1988). De verhouding tussen organische en psychogene veroorzaakte erectiestoornis wordt opgegeven als 4:1. Uit oudere statistieken blijkt dat deze verhouding omgekeerd was. De verschuiving trad op toen door betere kennis van de fysiologie van de erectie, een betere detectie van verstoringen in de normale functie mogelijk werd (Baehren en Altwein, 1988). Bovendien beschreven de auteurs veelal verschillende populaties en is de erectiestoornis een klacht die vaak multicausaal bepaald is. De zuiver psychogene en organische erectiestoornis moeten als uiteinden van een continuum gezien worden (Hengeveld en Jonas, 1982). De monocausale vorm komt vooral op jongere leeftijd voor en wordt veroorzaakt door een trauma, operatie, ziekte of psychosociale problematiek. De gemengde vorm van impotentie komt vooral op oudere leeftijd voor waarbij de seksualiteit door een combinatie van organische en psychosociale veranderingen beïnvloed wordt. In onze patiëntengroep was de verhouding psychogene versus organische erectiestoornis 1:1, waarbij de mannen met een gemengde genese, bij aanwezigheid van organische afwijkingen in de organische groep werden ingedeeld. Toepassing van de PT gaf een essentiële verandering in deze verhouding. Wel moest de diagnose bij 8 (20%) patiënten onder invloed van de PT herzien worden en kon bij 6 (15%) alsnog een diagnose gesteld worden.

Virag ontdekte dat inspuiting van papaverine in het zwellichaam een erectie veroorzaakt. Door deze ontdekking veranderde de impotentiediagnostiek en -behandeling wezenlijk, omdat op een eenvoudige manier een artificiële erectie verkregen kan worden buiten de psychogene, neurogene en hormonale invloeden om. Voorwaarde hierbij is een intacte peniele bloed toe- en afvoer en een normaal zwellichaam (Virag, Frijdman, Legman en Virag, 1984).

Met behulp van de PT kunnen de patiënten onderverdeeld worden in 2 voor therapie belangrijke groepen: een groep die *wel* en een groep die *niet* reageert met een erectie op toediening van papaverine. In de groep die *wel* reageert (positieve PT) is een vasculaire genese van de erectiestoornis onwaarschijnlijk en is verder neurologisch en psychosexueel onderzoek geïndiceerd. Onderzoek gericht op afwijkingen van het arteriële en veneuze systeem van het zwellichaam kan toegespitst worden op de niet op papaverine reagerende groep. Omdat de PT hierdoor een sleutelrol toebedeeld krijgt in de impotentiediagnostiek, is het van belang de betrouwbaarheid van de test aan een nadere beschouwing te onderwerpen. In onze groep van 41 patiënten hadden 8 (29%) patiënten pas in tweede instantie een positieve PT. De verklaring hiervoor is dat

een verhoogde sympathicotonus (angst) de werking van papaverine op het zwellichaam kan remmen. Hiermee wordt het belang van herhaalde testen in een geruststellende omgeving onderstreept (Nelson, 1988). Daarnaast moet men altijd rekening houden met een injectie waarbij het farmacon ongemerkt subcutaan of in het corpus spongiosum gespoten werd (Buvat, Lemaire, Marcolin, et al., 1987). Drie (7%) patiënten ontwikkelden na papaverine-injectie een verlengde erectie (langer dan 6 uur) welke vlot te couperen was met 5 microgram noradrenaline intracaverneus (Block, Sturm, Ernst en Schmiedt, 1987).

Omdat de PBI bij onze patiënten altijd normaal was, leverde bepaling daarvan geen bijdrage tot het stellen van de diagnose. Ook in de literatuur bestaan er twijfels omtrent de waarde van de PBI als functionele test van de bloedvoorziening van het zwellichaam (Elliott, Collins, Joukey, et al., 1986). De belangrijkste argumenten tegen de PBI zijn: 1) Arteriosclerosis flateert de bloeddruk gemeten in de arteria dosalis penis. 2) De arterie waaraan wordt gemeten (a. dorsalis penis) is niet de arterie die het zwellichaam van bloed voorziet (arteria cavernosa). 3) Het onderzoek wordt verricht aan een niet erecte penis waardoor de functionele capaciteit van het arteriële systeem niet beoordeeld kan worden. PBI-meting in combinatie met een belastingsproef op de loopbrug, lange tijd gepropageerd als functionele test van de circulatie van het zwellichaam, laat slechts beoordeling van de functionele reserve van de centrale iliacale arteriën toe (Kempczinski, 1979). Een nieuw perspectief biedt duplex-scanning, een onderzoek waarbij door middel van een combinatie van echografisch en doppler onderzoek de bloedstroom in de arteria cavernosa op een niet-invasieve wijze gemeten kan worden.

Verdere evaluatie van de wel op papaverine reagerende groep richtte zich op differentiatie tussen neurogeen en psychogeen veroorzaakte erectiestoornis. De meest betrouwbare methode om neurogene factoren aan te tonen is registratie van nachtelijke erecties onder gelijktijdige EEG-registratie (noodzakelijk om slaapstoornissen als causale faktor voor het uitblijven van nachtelijke erecties uit te sluiten). Deze methode is kostbaar omdat zij een slaaplaboratorium vereist. Een alternatief is tumescentie-registratie met de 'rigiscan', waarbij de patiënt in zijn eigen omgeving nachtelijke volumetoenames van de penis kan registreren middels om de penis aangebrachte rekkoordjes (Giesbers, Bruins, Kramer en Jonas, 1987).

Bij onze patiënten trachten wij door middel van een combinatie van reeds langer bestaande testen, stoornissen in de peniele innervatie aan te tonen en te lokaliseren. Resultaten van het neurofysiologisch onderzoek worden in de literatuur vooral beschreven aan de hand van ervaringen met erectiestoornissen bij diabetes mellitus (Desai, Dembny, Morgan, et al., 1988). De gegevens

roepen enkele vragen op: 1) De uitkomsten van neurofysiologisch onderzoek bij diabetici met erectiestoornissen worden niet vergeleken met die van een controlegroep diabetici zonder erectiestoornissen. 2) De veelal als indicator voor neuropathie gebruikte bulbocavernosus reflex (BCR) laat geen uitspraak toe omtrent autonome neuropathie, omdat deze verloopt over snel-geleidende gemyeliniseerde somatische vezels, die gewoonlijk pas in een later stadium door diabetische neuropathie worden aangetast. Ook wanneer de vesico-anale reflex (VAR), die over autonome afferente vezels (nervus pelvicus) verloopt, als test wordt gebruikt, blijkt de voorspellende waarde gering te zijn (Parys, Evans en Parsons, 1988).

Concluderend kan aan de hand van neurofysiologisch onderzoek van sacrale reflexbogen een neuropathie aangetoond worden; een causaal verband met de erectiestoornis kan echter niet bewezen worden.

### **Conclusie**

Bij de ontrafeling van het ingewikkelde samenspel van verschillende factoren die bijdragen tot een erectiestoornis, speelt de PT een zeer belangrijke rol als screeningstest. Bij de beoordeling van de uitkomst van de test is het van belang rekening te houden met het feit dat psychogene inhibitie en/of een technisch niet goed uitgevoerde injectie, tot een foutieve interpretatie (vals negatieve PT) aanleiding kan geven. Herhaling van de test kan dit euvel gedeeltelijk wegnemen. Niet-invasief vasculair onderzoek (duplex-scanning) van de peniele vaten, blijkt een steeds grotere bijdrage te leveren tot de specifiek vasculaire diagnostiek.

Algemeen kan gesteld worden dat in geval van een positieve PT, de oorzaak van de erectiele dysfunctie ofwel psychogeen ofwel neurogeen is. Als de PT tot tweemaal toe negatief is, is een vasculaire origine van de potentiestoornis zeer aannemelijk.

## Literatuur

- Anten, H.W.M., E.S.C. Waalwijk van Doorn en F.M.J. Debruyne (1987). Localisatie van kleine stoornissen in de innervatie van het urogenitale systeem. *Klinische Fysica*, 1: 28-34.
- Baehren, W. en J.E. Altwein (1988). *Impotenz*. G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Bennett, A.H. (1982). *Management of male impotence*. Williams en Wilkins, Baltimore.
- Block, T., W. Sturm, G. Ernst en E. Schmiedt (1987). The intracavernous application of alpha-adrenergic drugs in the treatment of priapism. *World Journal of Urology*, 5: 178-181.
- Buvat, J., A. Lemaire, G. Marcolin, J.L. Dehaene en M. Buvat-Herbaut (1987). Intracavernous injection of papaverine. *World Journal of Urology*, 5: 150-155.
- Desai, K.M., K. Dembny, H. Morgan, J.C. Gingell en D. Prothero (1988). Neurophysiological investigation of diabetic impotence. Are sacral response studies of value? *British Journal of Urology*, 61: 68-73.
- Elliott, B.M., G.J. Collins, J.R. Youkey, J.M. Salander en N.M. Rich (1986). The noninvasive diagnosis of vasculogenic impotence. *Journal of Vascular Surgery*, 3: 493-497.
- Giesbers, A.A.G., J.L. Bruins, A.E.J. Kramer en U. Jonas (1987). New methods in the diagnosis of impotence: RigiScan penile tumescence and rigidity monitoring and diagnostic papaverine hydrochloride injection. *World Journal of Urology*, 5: 173-176.
- Hengeveld, H.W. en U. Jonas (1982). Impotentie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 126: 103-110.
- Kempczinski, R.F. (1979). Role of the vascular diagnostic laboratory in the evaluation of male impotence. *American Journal of Surgery*, 138: 278-282.
- Nelson, R.P. (1988). Nonoperative management of impotence. *Journal of Urology*, 139: 2-5.
- Parys, B.T., C.M. Evans en K.F. Parsons (1988). Bulbocavernosus reflex latency in the investigation of diabetic impotence. *British Journal of Urology*, 61: 59-62.
- Virag, R., D. Frydman, M. Legman en H. Virag (1984). Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile dysfunction. *Angiology*, 35: 79-87.

## Summary

*The significance of intracavernosal papaverine injections in men with erection difficulties.*

As more insight is gained into the etiology of male impotence and the treatment modalities have become more varied, new diagnostic methods have been developed to allow for a rational treatment choice. Diagnostic assessment of 41 patients with erectile dysfunction is presented with emphasis on simple and reproducible tests, among which papaverine (50 mg injected intracorporeally) appears to be a useful clinical diagnostic tool.