

Gibt es die Wechseljahre des Mannes?

Does the male menopause exist?

Bernhard Schwindl

Urologie, Klinikum Weiden

Zusammenfassung

Das „Klimakterium virile“ sensu stricto existiert nicht, der Hypogonadismus des älteren Mannes ist jedoch nicht selten. Er ist gekennzeichnet durch einen persistierenden Mangel an freiem Testosteron, bedingt durch eine Kombination aus primärem und sekundärem bzw. tertiären Hypogonadismus, mit Folgen für Organfunktionen und Lebensqualität. Eine Testosteron-Substitution ist bei laborchemischem und klinischem Defizit für ausgewählte Patienten sinnvoll. Kriterien mit hoher Evidenz sind zu fordern (z.B. Nachlassen der sekundären Geschlechtsmerkmale und der Libido, Osteoporose). Die Testosteronsubstitution ist eine individuelle Entscheidung unter Abwägen von Nutzen und Risiken mit konsequenter Überwachung von Blutviskosität, Blutdruck und der Prostata.

Abstract

The „male menopause“ sensu stricto does not exist; hypogonadism of the elderly man however is not rare. It is characterized by a persistent lack of free testosterone, due to a combination of primary, secondary or tertiary hypogonadism, with effects on organ function and quality of life. A testosterone supplementation can be beneficial and make sense for selected patients in cases of laboratory and/or clinical deficits. Criteria for replacement should follow high scientific evidence (e.g. loss of secondary sexual characteristics and libido, osteoporosis). The indication for testosterone replacement therapy should be made individually and the benefits and risks should be taken into account while continuously monitoring blood viscosity, blood pressure and prostate.

Einleitung

Lieber Leser, vorweg einige wesentliche Grundbemerkungen: Das Altern beschäftigt die Menschheit seit Menschengedenken, seit dem Sündenfall im Paradies ist der Tod immanent. Nach einer Phase des Aufbaues im Kindes- und Jugendalter kommt es schon bald nach Überschreiten des 30. Lebensjahres zu einer kontinuierlichen, letztlich nicht aufhaltbaren Involution. Der Jungbrunnen (in Abwandlung der fons vitae), der so trefflich von Lukas Cranach gemalt wurde, bleibt ewiger Traum. Ziel und Gegenstand der Altersforschung ist es, die molekularen Mechanismen, beeinflusst von genetischen und Umweltfaktoren, zu verstehen und korrigierend eingreifen zu können. Die Erfolge der letzten Jahrhunderte, die zu einer Zunahme der Lebenserwartung der Bevölkerung vor allem in der zivilisierten Welt geführt haben, sind neben allgemeinen Bedingungen (wie Ernährung, Wohn- und Arbeitsbedingungen) vor allem dem medizinischen Fortschritt (Antisepsis, Hygiene, Gesundheitsprophylaxe) zu verdanken.



Betrug die Lebenserwartung eines Mannes in Deutschland vor 150 Jahren noch ca. 35 Jahre (Frau 38 Jahre), hat sich diese nach Angaben des Statistischen Bundesamtes mittlerweile mehr als verdoppelt (2010: Mann 77, Frau 82 Jahre). Dass im Jahre 2012 jedes 69. Kind einen über 50 Jahre alten Vater hat, ist unter anderem auch dieser Entwicklung geschuldet. Während das reproduktive Alter der Frau mit der Menopause um das 50. Lebensjahr endgültig erlischt, kann also beim Mann in Hinblick auf die Fertilität nicht von einer „Andropause“ sensu strictu gesprochen werden. Damit kommen wir bereits in medias res.

Definition

Gibt es die Wechseljahre des Mannes, das Klimakterium virile in Analogie zur Menopause der Frau überhaupt? Man kann dies mit einem klaren „Nein“ beantworten, womit der Artikel etwas kurz gerät. Fakt ist jedoch, dass es ab dem 40. Lebensjahr zu einem kontinuierlichen Rückgang des Testosterons, insbesondere des freien (wirksamen) Testosterons, von 0,2 bis

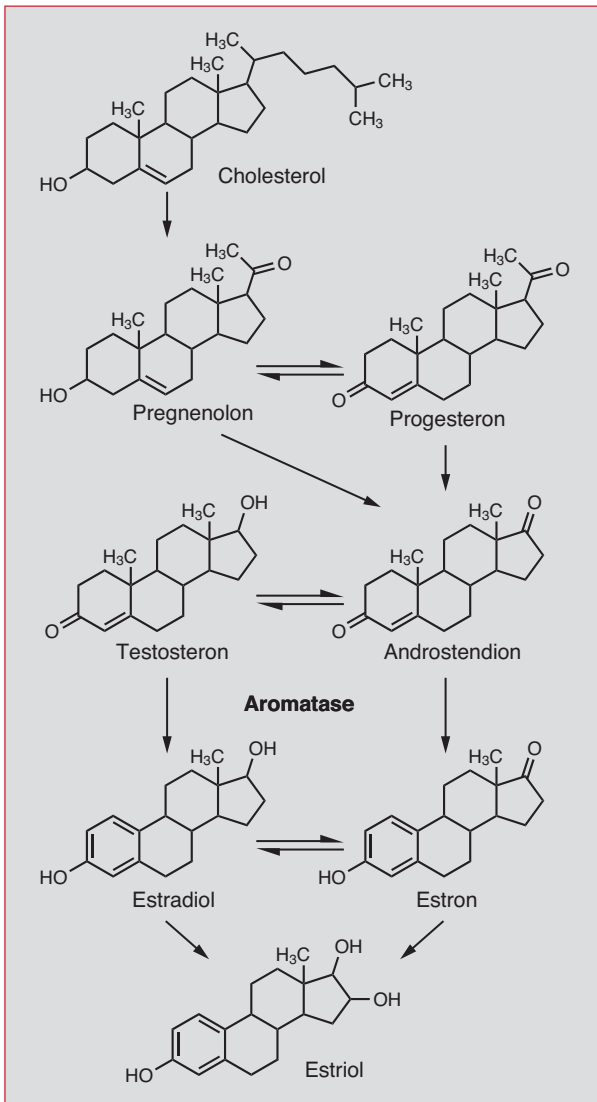


Abb. 1 Testosteronsynthese aus Cholesterin.

2 % pro Jahr kommt. Damit einher geht ein Abfall des Estradiols, welches über die Aromatase aus dem Testosteron gebildet wird (Abb. 1). Deshalb sind Begrifflichkeiten wie das partielle Androgendefizit des älteren Mannes (PADAM), das Testosteronmangelsyndrom des Mannes im Alter oder der *Late-Onset Hypogonadism* (LOH) vorzuziehen.

Gemeint ist damit in erster Linie ein überproportionaler Abfall des Testosterons, welcher den physiologischen Abfall des Testosteron-Spiegels übertrifft und Auswirkungen auf Organfunktionen und Lebensqualität hat. Dabei darf Testosteron nicht als eine Art Biomarker für den Alterungsprozess (analog zu glomerulärer Filtrationsrate und Lungenfunktion) gelten, denn zu variabel sind die individuellen Serumspiegel. Ein Testosteronmangel wird in der Leitlinie zum Hypogonadismus der *European Association of Urology* bei Absinken unter den am Morgen (zwischen 7 und 11 Uhr) gemessenen,

für jüngere Männer geltenden Normwert von 12,1 nmol/L (350 ng/dL) konstatiert. Es herrscht unter den Experten breiter Konsens, dass bei 8 nmol/L (230 ng/dL) die Schwelle liegt, bei deren Unterschreiten in Verbindung mit klinischen Symptomen (siehe unten) eine Substitution zum Vorteil gereicht. Dazwischen liegt eine Grauzone. Ein niedriger Testosteron-Spiegel allein ist kein Grund zur Substitution, genau wie ein hoher Wert kein Freibrief für Vitalität darstellt. Zu beachten gilt, dass jeder 4. Mann jenseits der 40 einen Testosteron-Spiegel unter 350 ng/dL aufweist. Entscheidend ist neben dem Leidensdruck die Höhe des biologisch verfügbaren Testosterons (frei bzw. an Albumin gebunden) – eine durchschnittliche Rezeptorsensitivität am Erfolgsorgan vorausgesetzt.

Die Bestimmung der Rezeptorkompetenz (u.a. ausgedrückt in Form so genannter *CAG-Repeats* im Rezeptorgen) erlangt erst langsam Eingang in die Klinik [1]. Während eine Verminderung der *CAG-Repeats* (weniger als 17-malige Sequenzwiederholung) im Exon 1 des Androgenrezeptor-Gens mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom assoziiert ist, beeinträchtigt eine leichte Erhöhung der *CAG-Repeats* die Spermatogenese des Mannes. Eine starke Erhöhung (40–52 *Repeats*) führt zur spinalen Muskelatrophie vom Typ Kennedy.

Das freie Testosteron beträgt im Serum nur 1 bis 2 %. Überwiegend ist das Testosteron auf dem Weg zum Erfolgsorgan an Transportproteine gebunden, in erster Linie locker an Albumin (>40 %) und zu >50 % hochaffin an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG). Das SHBG steigt mit dem Alter an (Tab. 1, Abb. 2). Es sollte im Grenzbereich mitbestimmt werden; in Beziehung zum Gesamt-Testosteron gesetzt wird daraus der präzisere freie Androgen-Index nach Vermeulen berechnet: $\text{Testosteron (nmol/L)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/L)}$; die Norm ist laborabhängig [2]. Auf die Bestimmung des (in Folge von Aktivität etc.) schwankenden, freien Testosterons (Schwelle 225 pmol/L bzw. 65 pg/mL) kann zu meist verzichtet werden.

Das Testosteron wird zu 95 % im Hoden (5 % in Nebenniere) aus Cholesterin synthetisiert, das SHBG überwiegend in der Leber. Der Hypogonadismus des Alters

SHBG-Erhöhung	SHBG-Erniedrigung
Alter	Übergewicht
Leberfunktionsstörung	Diabetes mellitus, Insulinresistenz
Estrogen-Einnahme	Androgen-Substitution
Antiepileptika	Steroid-Einnahme, Hypercortisolismus
Hyperthyreose	Hypothyreose
Anorexie	Hyperprolaktinämie
	Nephrotisches Syndrom
	Akromegalie

Tab. 1 Einflüsse auf die Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins.

umfasst die Involution des gesamten Regelkreises mit den Steuerungsorganen in Hypothalamus und Hypophyse als auch dem Erfolgsorgan, den Leydigzellen des

Hodens gleichermaßen (Abb. 3). Die Gonadotropine LH (+FSH) können im Gegensatz zum Anstieg bei der postmenopausalen Frau oder beim primären Hodenschaden unterschiedlich ausfallen.

Übergeordnete Stimulationstests (z.B. GnRH-Test) führen bei verminderter Reservekapazität des Hodens und der Hypophyse zu nicht adäquatem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) und des Testosterons. Die Amplitude und Frequenz (ca. 1,5- bis 2-stündlich) von LH und die Pulsatilität des Gonadotropin-Freisetzungshormons (GnRH) lässt nach.

Epidemiologische Angaben über die Inzidenz schwanken in Abhängigkeit der Definition des Grenzwertes und der untersuchten Gruppe. Sie liegt bei älteren Männern bei 6 % und steigt in Subgruppen bei Patienten mit erektiler Dysfunktion oder Diabetes mellitus Typ 2 auf 20 % und mehr. Auch Übergewicht (BMI >25 kg/m²), metabolisches Syndrom, Komorbidität, Rauchen, Alkoholabusus, Medikamenten-, Drogeneinnahme, psychische Erkrankungen, etc. erhöhen das Risiko. Die Zunahme in den letzten Jahren ist auch bedingt durch ein vermehrtes *Screening*, verankert in diversen Leitlinien (Diabetes, Osteoporose etc.).

Komplexe metabolische Veränderungen sowohl der endokrinen als auch der somatischen Organe führen zur persistierenden Reduktion sowohl der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch der psychischen Stabilität. Klinische Zeichen sind Energieverlust, Erschöpfung, Abnahme der Muskelmasse, Zunahme des viszeralen Fettes, verminderte Glukosetoleranz, Insulinresistenz, Verschiebung der Körperbehaarung, Hitzewallungen, Osteopenie und Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, Nachlassen der sexuellen Funktionen (von Libido und Erektion), kognitive Störungen, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen bis hin zur Depressivität. Involution des Genitale, Gynäkomastie, Anämie sind weitere Merkmale.

Allerdings wäre es falsch, das Faktum allein der geringeren Testosteron-Bildung anzulasten.

Zahlreiche weitere Parameter lassen sich verändert nachweisen, wie etwa ein Nachlassen des Dihydroepiandrosterons (DHEA), eines Vorläufers des Testosterons aus der Nebenniere oder des Testosteron-Estradiol-Quotienten, Reduktion von Inhibin B als Marker für die Spermatogenese, Wachstumshormon, Melatonin, Prolaktin, Schilddrüsenhormon etc.

Für den Kliniker ist die Unterscheidung von Ursache und Wirkung essentiell, zumal auch chronische Erkrankungen (kardiovaskulär, pulmonal, hepatogen, renal, Diabetes etc.) und konsumierende Erkrankungen (Tumor, HIV, Autoimmunprozesse) mit Adynamie und Leistungsabfall einhergehen und einen Hypogonadismus bedingen. So scheint es nicht verwunderlich, dass Studien einen Zusammenhang zwischen vermindertem Testosteron-Spiegel und einer verkürzten Lebenserwartung propagieren [3–6].

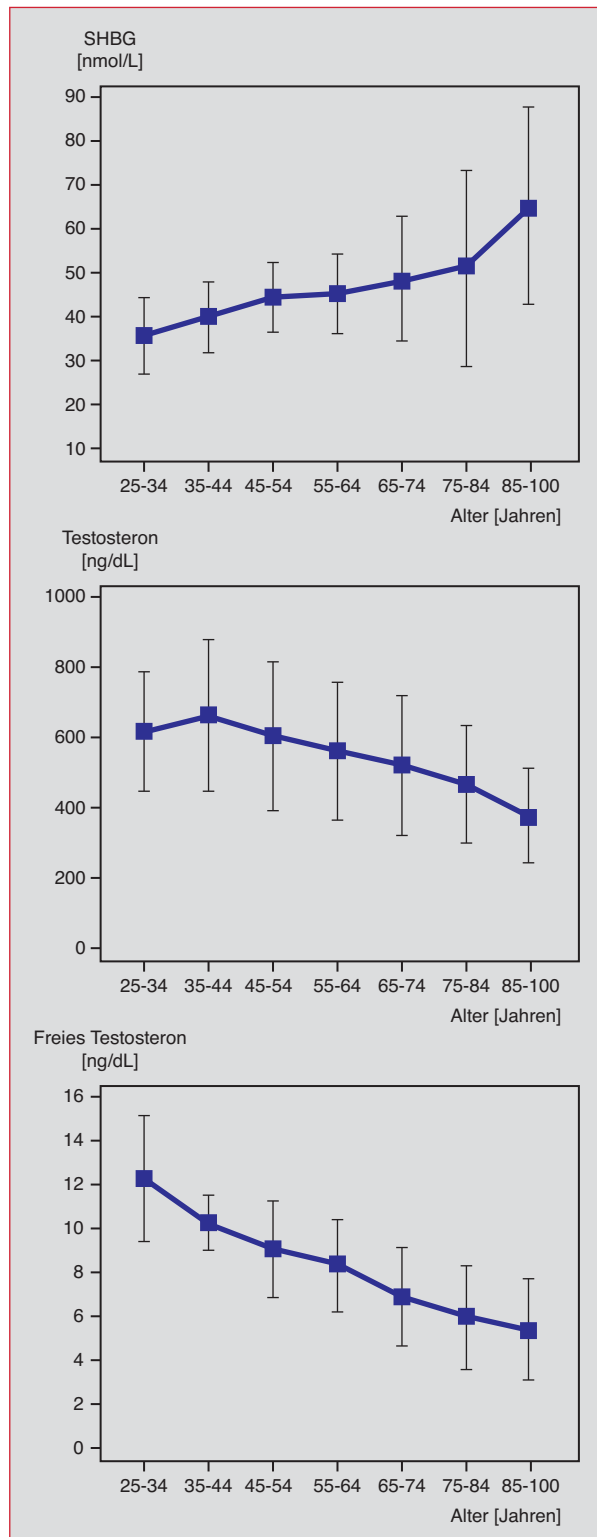


Abb. 2 Altersabhängige Konzentrationen von SHBG und Testosteron. Nur wenig Testosteron liegt frei vor (unten), das meiste ist an SHBG gebunden vor [mod. nach 31].

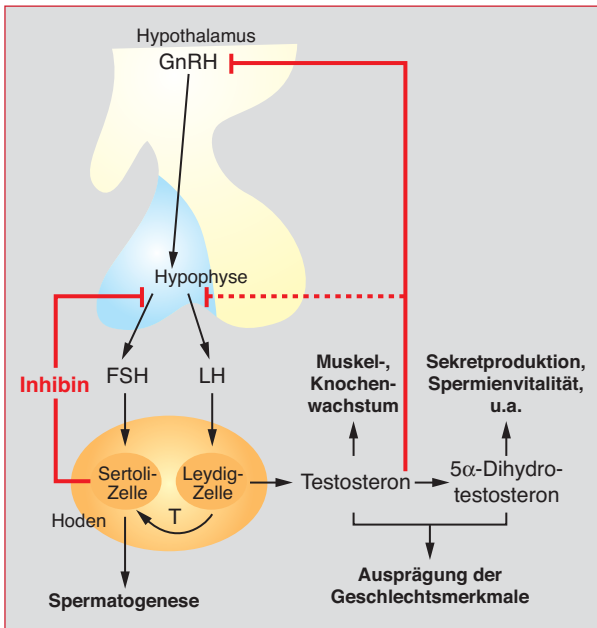


Abb. 3 Regelkreis der Bildung der männlichen Sexualhormone.

Dies steht scheinbar im Widerspruch mit obiger Lebenserwartungsstatistik zwischen Mann und Frau, welcher sich jedoch über das genetische Kostüm hinaus durch erhöhtes Risiko im Beruf, Verkehr und Freizeitverhalten, Konsum von Noxen, etc. erklären lässt und durch die „Klosterstudie“ und Studien an Kastraten relativiert wird.

Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus

Eine Lebensverlängerung ist durch eine Testosteron-Substitution cum grano salis nicht bewiesen. Ausgewählte Gruppen von Männern scheinen jedoch davon zu profitieren [7–14]. Dazu gehören Männer mit metabolischem Syndrom. Das metabolische Syndrom ist mit dem Nicotinabusus hauptverantwortlich für die koronare Herzerkrankung. Wenngleich sich die ursprüngliche WHO-Definition von den heute gebräuchlicheren Definitionen (Tab. 2) im Detail unterscheidet, gehen regelhaft folgende Parameter ein: Gewicht, Blutzucker, Blutdruck, Triglyceride und HDL-Cholesterin. Die Bauchumfangmessung hat in der Wertigkeit die Bestimmung des *Body Mass Index* (BMI) abgelöst. Dem

viszeralen Fett muss der Status eines eigenen Organsystems beigegeben werden, welches bei Zunahme die Leptin-Produktion erhöht, durch vermehrte Aromatase-Aktivität die Testosteron-Umwandlung in Estradiol steigert und proinflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin-6, TNF- α) freisetzt. Letztere erhöhen die Insulinresistenz.

In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und einem erniedrigten Testosteron- sowie SHBG-Spiegel dokumentiert.

Untersuchungen an Kastraten oder mit GnRH-Analoga behandelten Prostatakarzinom-Patienten („iatrogenes Klimakterium virile“) zeigten Testosteron-Effekte an Adipozyten nach wenigen Wochen. Neben typischen, frühen Zeichen wie Hitzewallungen, Brustschmerzen, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen entwickelte ein Teil der Betroffenen im Verlauf (nach Monaten bis Jahren) ein metabolisches Syndrom mit Gewichtszunahme, Anstieg der Blutfette und des Cholesterins und einer Erhöhung der Nüchtern-Insulin-Konzentration (mit 44-%ig höherem Risiko zum Diabetes mellitus).

Im Umkehrschluss vermindert die Substitution mit Testosteron die Adipositas durch Hemmung der Präadipozytenentwicklung. Gleichzeitig verbesserten sich die oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur und die Insulinsensitivität. Die Apoptose der pankreatischen β -Zellen geht zurück.

Heufelder et al. [7] konnten anhand einer Gruppe von adipösen Männern zeigen, dass durch eine intensive Beratung über Ernährung und Lebensstil allein der Bauchumfang binnen eines Jahres um 6,7 cm verringert werden konnte. Wurden die Männer aber zusätzlich mit 50 mg Testosteron-Gel behandelt, nahm der Bauchumfang um 14,6 cm ab.

In einer europäischen *Multicenter*-Studie von Jones et al. [13] zeigte sich ebenfalls der positive Einfluss einer Testosteron-Substitution auf das metabolische Syndrom und die diabetische Stoffwechsellage. Als Gradmesser für die Insulinresistenz diente ihnen der HOMA-Insulinresistenz-Index und die HbA1c-Messung. Der HOMA-Insulinresistenz-Index (*Homeostasis Model Assessment*) berechnet sich als $HOMA-IR = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/mL}) \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dL)}}{405}$. Der Normwert beträgt =1, ein Wert >2,5 ist ein Hinweis auf Insulinresistenz, ein Wert >5 ist Durchschnittswert beim

IDF*: Adipositas und ≥ 2 weitere Risikofaktoren	NCEP-ATP-III**: Mindestens 3 von 5 Kriterien
Taillenumfang	>102 cm (IDF 2005: 94 cm)
HDL-Cholesterin	≤ 40 mg/dL (oder Therapie)
Triglyceride	>150 mg/dL (oder Therapie)
Blutdruck	$\geq 130/85$ mmHg (oder Therapie)
Nüchternblutzucker (Glucose)	≥ 100 mg/dL (oder Diagnose Diabetes)

* International Diabetes Fundation 2005; ** US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III) 2009

Tab. 2 Definition des Metabolischen Syndroms.

Diabetes mellitus Typ 2. Jones et al. [13] fanden eine Besserung der Insulinresistenz um 15 % (ähnlich einer Metformin-Behandlung). Im Nebeneffekt ergab sich auch ein günstiger Einfluss auf den Cholesterinspiegel (Gesamt- und LDL).

Muraleedharan et. al [14] zeigten, dass bei Diabetikern Typ 2 ein Überlebensvorteil aus einer länger als ein Jahr applizierten Testosteron-Substitution bei hypogonadalen Männern resultiert. Schwachpunkt der Studie ist, dass es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt und Todesfälle, die sich in den ersten sechs Monaten ereigneten, herausgerechnet wurden. Zudem war die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in den untersuchten Gruppen zu klein um eine statistisch messbare Signifikanz zu erreichen (238 mit Testosteron und 343 ohne Testosteron behandelte Männer; Mortalität in der behandelten Gruppe von 9,1 % bzw. in der unbehandelten Gruppe von 20,1 %). Prospektive Studien mit höherer Fallzahl sind erforderlich.

Osteoporose

Das Leptin wirkt nicht nur auf Körpergewicht und Sexualfunktion ein, sondern auch auf die Knochenmasse. Hohe Leptinspiegel, wie sie bei Adipösen (BMI >30) gehäuft durch Resistenz am hypothalamischen Rezeptor vorkommen, erhöhen die Knochendichte. Schlanke erleiden häufiger Osteoporose. Neben den genetischen Voraussetzungen ist unter den bekannten sekundären Auslösern der Osteoporose (Diabetes, Nicotin, Wechseljahre, Schilddrüsenüberfunktion, Untergewicht, Cortison, Glitazone, Niereninsuffizienz etc.) der Hypogonadismus ein wesentlicher Faktor, der das Auftreten um circa zehn Jahre nach vorne verlegt, bei einem Manifestationalter um das 60. Lebensjahr. Der Anteil der Männer an der Volkskrankheit, die in Europa ca. 1 Mio. Knochenfrakturen verursacht, wurde lange unterschätzt und beträgt etwa 20 %. Derzeit existiert jenseits des symptomatischen Hypogonadismus keine für den Mann zugelassene hormonelle Osteoporose-Therapie, sodass medikamentös Calcium, Vitamin D, Bisphosphonate, etc. eingesetzt werden. Die Testosteron-Behandlung ist in den Leitlinien der Osteoporose-Gesellschaften nicht verankert, ist aber bei nachgewiesenem Hypogonadismus kausal wirksam. Wenngleich nicht Mittel der 1. Wahl, ist unter Testosteron-Gabe langfristig (nach 1/2 bis 1 Jahr) eine Verbesserung der Knochendichte zu erwarten.

Kardiovaskuläres Risiko

Ist ein Benefit der Testosteron-Substitution für den adipösen Diabetiker sehr wahrscheinlich, so besteht hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankung, der Haupt-Todesursache des alternden Mannes, weniger Evidenz. Während einige Studien einen positiven Effekt versprechen, warnen andere Studiengruppen vor einer höheren kardiovaskulären Todesrate [15–24]. Insbesondere

bei älteren, adipösen, koronar vorgeschädigten Männern ist unter einer Testosteron-Behandlung ein höheres Risiko quoad vitam berichtet. Finkle et al. [17] fanden neben nicht bedrohlichen Herzereignissen auch die Herzinfarktrate insbesondere in den ersten drei Monaten einer Substitutionsbehandlung erhöht, bei über 65-Jährigen zweifach, bei unter 65-Jährigen mit kardiovaskulärer Vorgeschichte dreifach.

Auf Veranlassung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA müssen in den USA alle Produktinformationen von Testosteronpräparaten demnächst auf ein erhöhtes Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall hinweisen.

Als pathophysiologische Auslöser sind angeschuldigt: Blutdruckanstieg, Polyglobulie, Verschlechterung der Atmung (Schlafapnoe), Verminderung des HDL-Cholesterins, Thrombozyten-Aggregation (vermehrte Expression des Thromboxan-A₂-Rezeptors), Monozyten-Anlagerung am Endothel, Hyperviskosität des Blutes, und über einen Estrogenanstieg vermehrte Thrombosen durch Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, Abnahme von gerinnungshemmenden Faktoren, Aktivierung der Protein-C-Resistenz und des VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*).

Bis zur Klärung dieser Frage empfiehlt sich die Indikation zur Substitution bei vorgeschädigtem Herzen und älteren Patienten sowie weiteren Risikofaktoren eher zurückhaltend zu stellen und niedrig dosiert einzuschleichen (unter engmaschiger Kontrolle von Blutdruck und Blutfließeigenschaften).

Prostatakarzinom, Prostataadenom

Das an der Prostata wirksame Testosteron ist in erster Linie das Dihydrotestosteron (DHT), das nach Umwandlung von Testosteron durch die 5 α -Reduktase entsteht (Abb. 4) und mit hoher Affinität am Rezeptor bindet. Ein Zusammenhang zwischen Testosteronspiegel, Testosteronrezeptor und Prostatakarzinomrisiko wurde viel und widersprüchlich diskutiert. Prostatakrebsrisiko und Tumorgad sind wohl unabhängig von den Ausgangsspiegeln von Testosteron und DHT. Gesichert ist lediglich, dass ein sehr niedriger Testosteronspiegel selten mit einem Prostata tumor einhergeht (Kastrate). Man findet auch aggressive Tumore mit einem niedrigen Spiegel (und umgekehrt). Die Induktion eines Prostatakarzinoms durch Testosteron-Gabe wird in zahlreichen Studien als unwahrscheinlich angesehen (Sättigungstheorie). Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider. Dennoch ist von einer hohen Inzidenz (12 % vor dem 60. Lebensjahr) des häufigsten Tumors des Mannes auszugehen und bei einem PSA-Wert über 4 ng/mL sollte man von einer Substitution Abstand nehmen.

Die Hormonentzugsbehandlung ist seit Huggins und Hodges (1941, Nobelpreis 1966) ein wesentliches Therapieprinzip beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Das vormalig für die Hormonablation gültige „*usque ad*

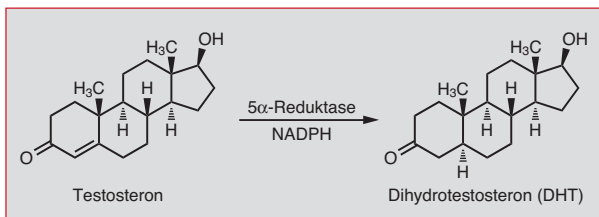


Abb. 4 Abbau von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT).

finem“ hat nicht zuletzt wegen der kardiovaskulären Risiken seine Gültigkeit verloren. Eine intermittierende Androgenblockade wird beim niedrig malignen Prostatatumor angewendet. Selbst über stoßartig eingesetzte hochdosierte Testosteron-Gaben in Verbindung mit Chemotherapie (so genannte bipolare androgene Therapie) wird spekuliert. Leitlinienbasiert dagegen lassen sich heutzutage kurativ prostatektomierte, hypogonadale Prostatakarzinom-Patienten mit präoperativ geringem Risiko (pT1-2, PSA <10 ng/mL und Gleason <8) nach einem Jahr der Rezidivfreiheit (PSA unter der Nachweisgrenze) mit Testosteron behandeln [25, 26]. Bei höhergradigem Risikoprofil oder radiotherapierten Patienten ist die Datenlage geringer (und erfordert eine individuelle Entscheidung).

Durch DHT wird auch das Wachstum der benignen Prostata induziert, sodass vorbestehende obstruktive Miktionsbeschwerden verschlimmert werden. 5α-Reduktase-Hemmer wirken gegensinnig [27, 28].

Libido-Störung, Erektile Dysfunktion (ED)

Altersbedingt lassen die sexuellen Funktionen, insbesondere die Lust nach. Der Samenerguss ist bei sinkender Reizschwelle häufiger verspätet, Expulsionsstärke und -frequenz sind reduziert. Im Gegensatz zu den Ejakulationsstörungen, die über die Jahre eine fast gleichbleibende Prävalenz aufweisen, steigen die Erektionsstörungen (mit für den Geschlechtsverkehr unzureichender Rigidität) im Alter zunehmend an. Die Ursache ist oft multifaktoriell (überwiegend vaskuläre, glattmuskuläre degenerative, neuronale Faktoren, Medikamente). Der Penis als Spiegelbild für die kleinen Gefäße geht dabei der Arteriosklerose von Herz (Infarkt), Gehirn (Apoplex) oder der Extremitäten (AVK) oft nur wenige Jahre voraus. Eine alleinige hormonelle Ursache für eine erektile Dysfunktion findet sich nur in maximal 6 % der Fälle.

Zunächst äußert sich der Testosteron-Mangel (<12 nmol/L) in einer Störung der Libido, erst mit weiterem Abfall (<8 nmol/L) kommt es zur Erektionsstörung (Testosteron ist an der Synthese von PDE-5 beteiligt). Frühzeitig wird ein Nachlassen der nächtlichen Erektionen bzw. der morgendlichen Gliedsteife registriert. Durch Testosteronsubstitution bessern sich bereits nach einigen Wochen die Lust und das Orgasmuserleben. Es

besteht eine synergistische Wirkung zu den symptomatisch wirksamen PDE-5-Inhibitoren, die im Idealfall reduziert oder seltener ausgeschlichen werden können.

Besteht Kinderwunsch, verbietet sich jedoch wegen der Unterdrückung der Samenbildung eine Hormongabe. Das genetische Risiko bezüglich seltener Krankheitsbilder durch Punktmutation (z.B. Alport-Syndrom) oder komplexerer Erberkrankungen (ADHS, psychische Erkrankungen etc.) ist im Alter gering erhöht, rechtfertigt aber aus andrologischer Sicht nicht die Empfehlung genereller pränataler Gendiagnostik.

Hypogonadismus und Psyche

Das Gefühl, den Höhepunkt des Lebens überschritten zu haben sowie die Altersdepression gehen nicht selten mit einem Abfall des männlichen Hormons einher. Depressive Verstimmung, Stimmungs labilität, Konzentrationsstörungen, Gereiztheit oder Schlafstörungen sind Kennzeichen dieser Veränderung. Testosteron besitzt Rezeptoren im Gehirn und ist ein wichtiger Modulator zerebraler Funktionen. Wenngleich der Testosteronausgleich kein Ersatz für ein Antidepressivum ist, führt die Substitution bereits nach einigen (3 bis 6) Wochen zu einer Verbesserung der Stimmungslage, des Selbstvertrauens und kognitiver Funktionen, allerdings auch von Risikobereitschaft, Aggressivität etc.

Sport und Rehabilitation

Am besten lassen sich die Auswüchse unkontrollierter Testosteron-Nebenwirkungen an Doping-Opfern aufzeigen. Ob im Ausdauersport über die von Erythropoetin vermittelte Zunahme der Sauerstoffträger im Blut oder über die direkte anabole Wirkung auf die Muskulatur wird den Sportlern kurzfristig Erfolg vermittelt. Sie kaufen damit jedoch Schäden an den inneren Organen (Herz, Leber etc.) ein. Namhafte Todesfälle, vor allem unter Gewichthebern und im Radsport, die mit Doping in Verbindung stehen, sind dokumentiert.

Moderat eingesetzt wird der Testosteron-Effekt zunehmend auch in der Rehabilitationsmedizin nach Traumen und Erkrankungen zum beschleunigten Muskelaufbau, zur Zunahme der Kraft und Verbesserung der Vitalparameter genutzt. Änderungen der Muskelmasse und der Kraft sind bereits nach wenigen Monaten zu erwarten [29, 30].

Behandlung

Wie betont, ist eine exogene Hormon-Zufuhr bei nachgewiesenem Mangel für eine ausgewählte Personengruppe hilfreich. Die Substitution sollte beim älteren Mann – unter Beachtung der Kontraindikationen wie Prostatakarzinom, Brustkrebs des Mannes, PSA >4 ng/mL, Kinderwunsch, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz NYHA IV, schwere Schlafapnoe – den niedrig-normalen Bereich anstreben und bei Risikopatienten einschleichend erfolgen.

Applikationsweg	Wirkstoffe und Dosierung	Anmerkungen
Oral	Testosteronundecanoat 40–160 mg/Tag; z.B. Andriol® (3–4 Kps./Tag, nach 2 Wochen 1–3 Kps./Tag zum Essen)	Resorption über die Lymphe unter Umgehung des <i>First-Pass</i> -Effekts in der Leber. Nachteil: Variable Absorption
Transdermal	Testosteron-Gel (initial empfohlene Dosis): Axiron® (60 mg axillär); Testogel® (50 mg), Testim® (50 mg), Testotop® (62,5–125 mg), Tostran® (60 mg)	Konstanter Wirkstoff-Spiegel; NW: Selten Hautreizung am Applikationsort; Cave: Kontamination (Kind, Frau)
Intramuskulär	Testosteronenantat 250 mg, 2–4-wöchig; Testosteron Depot® 250, Testoviron® 250 mg	Schwankende Wirkstoff-Spiegel: Jojo-Effekt; Vorteil: Rasches Absetzen bei NW
	Testosteronundecanoat (Nebido® 1000 mg, 2. Injekt. nach 6 Wochen, dann 3 monatlich)	Anhaltender, kontinuierlicher Wirkstoff-Spiegel; NW: selten pulmonale Öl-Mikro-Embolie

Tab. 3 Testosteron-Substitution.

Die Substitution erfolgt heute physiologischer Weise mittels gut steuerbarer täglicher, morgendlicher Gel-Anwendung. Bei langfristig notwendiger Gabe (primärer Hypogonadismus, Hodenverlust etc.) ist eine Depot-Gabe einfach zu handhaben (Tab. 3).

Inwieweit eine Behandlung mit Aromatasehemmern bei den adipösen Patienten mit hohem Estrogenspiegel (und weiterer Erhöhung durch Aromatase-bedingter Umwandlung des exogen zugeführten Testosterons) eine, wenn auch von der theoretischen Rationale, plausible Behandlung darstellt, muss aufgrund fehlender Evidenz dahingestellt bleiben.

Entscheidend wird sein, ob es gelingt, auch die endogene Testosteron-Bildung anzuregen und Reserven zu mobilisieren. Dies kann am ehesten gelingen durch körperliche Aktivität (>30 min/Tag), gegebenenfalls unter Anleitung, unterstützt durch ein individuelles Ernährungsprogramm. Die Bekämpfung der Adipositas und des metabolischen Syndroms sollte durch eine kalorienreduzierte Ernährung geschehen. Während in jungen Jahren eine protein- und cholesterinreiche Kost gut metabolisiert wird, ist mit zunehmendem Alter durch Nachlassen der Organfunktionen (Leber, Nieren etc.) der Bedarf an Energieträgern reduziert. Vitamin- und ballaststoffreiche (>15 g/1000 kcal), moderat fettreduzierte Mischkost (<35 % der Gesamtenergiezufuhr, <10 % gesättigte und Transfettsäuren der Gesamtenergie, günstig Omega-3-Fettsäuren) ist in Hinblick auf eine hypermetabole und diabetische Stoffwechsellage vorteilhaft. Eine Kohlenhydrat-Überladung am Abend fördert die Insulinresistenz. Postprandiale Hyperglykämie sollte vermieden werden. Kohlenhydrate sind in Form von Vollkornprodukten, Obst und Gemüse zu empfehlen. Als Gradmesser des metabolischen Syndroms im Verlauf dient neben der Gewichtskontrolle vor allem die Bauchumfangsmessung, die am ehesten mit dem viszeralen Fett und somit dem kardiovaskulären Risiko korreliert. Die Zufuhr von Vitalstoffen sollte wissenschaftlich fundiert erfolgen und ist bei ausgewogener Ernährung meist nicht erforderlich. Umgekehrt gilt es aber auch, Fehl- bzw. Mangelernährung oder ein krankheitsbedingtes Defizit in einer Rekonvaleszenz-Phase

auszugleichen. Für den Muskelaufbau sind essentielle Aminosäuren (Leucin, Valin, etc.) von großer Bedeutung. L-Arginin fördert durch die Bereitstellung von Stickstoffmonoxid die Erektion. Vor allem in den Wintermonaten besteht häufig ein substituionswürdiges Vitamin-D-Defizit. Zinkmangel tritt vor allem bei veganer Ernährung auf. Chronischer, übermäßiger Alkoholkonsum wirkt auch direkt toxisch auf die Gonaden.

Therapie-Überwachung

In der Überwachung (nach 3, 6, 12 Monaten, anschließend jährlich) sind neben dem körperlichen und geistigen Befinden, der endokrinen und Stoffwechsellparameter, insbesondere auch die Blutviskosität und die Prostata (DRU, PSA-Wert) zu kontrollieren. Ein Hämatokrit über 50 % erfordert eine Therapie-Pause und über 55 % wird ein Aderlass empfohlen. Insbesondere beim älteren Mann (>65 Jahre) ist der kardiale Status (Puls, RR) zu überwachen, beim Auftreten von Ödemen die Substitution zu beenden. Bei zunehmenden Miktionsbeschwerden, einsetzendem Spannungsgefühl über der Brust oder Auftreten einer Schlafapnoe muss die Gabe ebenfalls kritisch hinterfragt werden. Die Auswirkung einer Hormontherapie auf die Muskel- und Knochenmasse kann mittels 1- (bis 2)-jährlicher Dual-Röntgen-Absorptiometrie DEXA überprüft werden.

Fazit

Ein Hinauszögern des „Klimakterium virile“ kann im Rahmen des vorgegebenen „genetischen Korsetts“ nur gelingen, indem der Mann um gesunden Lebenswandel (mit ausgewogener Ernährung unter Vermeidung von Noxen) bereits von früher Jugend an bemüht und nach geistiger und körperlicher Fitness in allen Phasen des Lebens bestrebt ist. Allein von außen zugeführtes Hormon vermag im Sinne eines Strohfeuers kurzfristig zu wirken, unterdrückt jedoch die körpereigene Produktion (mit weiterer Schrumpfung der Hoden) und führt beim Absetzen zum „Entzug“. Zudem bestehen die Risiken, die ein kurzfristiger Eingriff in den hormonellen Regelkreis mit sich bringt. Eine moderate Substitution bei gesichertem Mangel unter medizinischer Kontrolle (Uro-

loge, Kardiologe, etc.) ist hilfreich, erhöht die Lebensqualität und ist für einige Patienten möglicherweise auch lebensverlängernd.

Zitierte Literatur

- [1] Zitzmann, M., Nieschlag, E.: The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int. J. Androl.* 26 (2003), 76–83.
- [2] Vermeulen, A., Verdonck, L., Kaufman, J.M.: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999), 3666–3672.
- [3] Araujo, A.B., Dixon, J.M., Suarez, E.A., Murad, M.H., Guey, L.T., Wittert, G.A.: Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (2011), 3007–3019.
- [4] Haring, R., John, U., Völzke, H., Nauck, M., Dörr, M., et al.: Low Testosterone Concentrations in Men Contribute to the Gender Gap in Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Gen. Med.* 9 (2012), 557–568.
- [5] Shores, M.M., Smith, N.L., Forsberg, C.W., Anawalt, B.D., Matsumoto, A.M.: Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (2012), 2050–2058.
- [6] Tajar, A., Huhtaniemi, I.T., O'Neill, T.W., Finn, J.D., Pye, S.R., et al.: Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (2012), 1508–1516.
- [7] Heufelder, A.E., Saad, F., Bunck, M.C., Gooren, L.: Fifty-two – Week Treatment With Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes and Subnormal Plasma Testosterone. *J. Androl.* 30 (2009), 726–733.
- [8] Haring, R., Volzke, H., Felix, S.B., Schipf, S., Dörr, M., et al.: Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: Results from the study of health in pomerania. *Diabetes* 58 (2009), 2027–2031.
- [9] Corona, G., Monami, M., Rastrelli, G., Aversa, A., Tishova, Y., et al.: Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J. Sex. Med.* 8 (2011), 272–283.
- [10] Saad, F., Haider, A., Doros, G., Traish, A.: Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity* 21 (2013), 1975–1981.
- [11] Brand, J.S., Rovers, M.M., Yeap, B.B., Schneider, H.J., Tuomainen, T.-P., et al.: Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and the Metabolic Syndrome in Men: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 9 (2014), e100409.
- [12] Schaaf, L.: Die häufigsten Sexualstörungen bei Diabetikern. *Fortschr. Med.* Nr. 5/2012 (154), 65–67
- [13] Jones, T.H., Arver, S., Behre, H.M., Buvat, J., Meuleman, E., et al.: Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 34 (2011), 828–837.
- [14] Muraleedharan, V., Marsh, H., Kapoor, D., Channer, K.S., Jones T.H.: Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 169 (2013), 725–723.
- [15] Jones, T.H.: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol. Metab.* 21 (2010), 496–503.
- [16] Maganty, A., Kovac, J.R., Ramasamy, R.: The putative mechanisms underlying testosterone and cardiovascular risk. *F1000Res.* 3 (2014), 87.
- [17] Finkle, W.D., Greenland, S., Ridgeway, G.K., Adams, J.L., Frasco, M.A., et al.: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 9 (2014), e85805.
- [18] Vigen, R., O'Donnell, C.I., Barón, A.E., Grunwald, G.K., Maddox, T.M., et al.: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310 (2013), 1829–1836.
- [19] Xu, L., Freeman, G., Cowling, B.J., Schooling, C.M.: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 11 (2013), 108.
- [20] Baillargeon, J., Urban, R.J., Kuo, Y-F., Ottenbacher, K.J., Raji, M.A., et al.: Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann. Pharmacother.* 48 (2014), 1138–1144.
- [21] Corona, G., Maseroli, E., Rastrelli G., Isidori, A.M., Sforza, A., et al.: Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 13 (2014), 1327–1351.
- [22] Tan, R., Cook, K.R., Reilly, W.G.: Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), p. 238, abstract #1353.
- [23] Hildreth, K.L., Barry, D.W., Moreau, K.L., Vande Griend, J., Meacham, R.B., et al.: Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (2013), 1891–1900.
- [24] Levine, G.N., D'Amico, A.V., Berger, P., Clark, P.E., Eckel, R.H., et al.: Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: A Science Advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J. Clin.* 60 (2010), 194–201.
- [25] Wang, C., Nieschlag, E., Swerdloff, R.S., Behre, H., Hellstrom, W.J. et al.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in Males; ISA, ISSAM,EAU,EAA,ASA Recommendation. *Eur. Urol.* 55 (2009), 121–130.
- [26] Dohle, G.R., Arver, S., Bettocchchi, C., Kliesch, S., Punab, M., de Ronde, W.: Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 10 (2013), 279–292.
- [27] Gore, J., Rajifer, J.: Rising PSA during Testosterone Replacement Therapy. *Rev. Urol.* 6 (2004), S41-S43.
- [28] Patel, N., Parsons, J.: Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J. Urol.* 30 (2014), 170–176.
- [29] Chung, K.J., Kim, K.H.: Forbidden fruit for athletes, but possible divine blessing for rehabilitation: testosterone. *J. Exerc. Rehabil.* 11 (2015), 2–4.
- [30] Sato, K., Iemitsu, M.: Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145 (2015), 200–205.
- [31] Kaufman, J.M., Vermeulen, A.: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 26 (2005), 833–876.

Der Autor:



Dr. Bernhard Schwindl (geb. 1961); 1980–1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen; 1987 Militärdienst: Stabsarzt der Marine, SAR (Westerland/Sylt); 1988–1990 Innere Medizin, Chirurgie am Krankenhaus Pegnitz; 1990–2015 Urologie am Klinikum Weiden.

Anschrift:
Dr. Bernhard Schwindl
Klinikum Weiden
Söllnerstraße 16
92637 Weiden
bernhard.schwindl
@t-online.de