

14 Multifaktorielle „Männerkrankheiten“

Sven Diederich

14.1 Einleitung

Ein niedriger Testosteron-Wert ist ein häufiger Befund in der täglichen Praxis (Schneider et al. 2009). Da Symptome eines Hypogonadismus (s. Tab. 1) mannigfaltig aber auch unspezifisch sind, werden Testosteron-Messungen häufig durchgeführt. Daher sind die richtige Interpretation und der Umgang mit entsprechenden Befunden für die tägliche Praxis sehr wichtig (Bhasin et al. 2010).

Hierbei haben wir es meistens nicht mit den „klassischen Krankheitsbildern“ hypergonadotroper Hypogonadismus (= primärer Hypogonadismus: Testosteron niedrig, LH erhöht, z.B. Klinefelter-Syndrom) und hypogonadotroper Hypogonadismus (= sekundärer Hypogonadismus, Testosteron niedrig, LH niedrig z.B. Zustand nach Hypophysen-OP) zu tun, sondern eher mit Konstellationen wie beim sogenannten Altershypogonadismus mit erniedrigtem Testosteron und normalem LH-Wert (Tajar et al. 2010).

14.2 Definition/Leitlinien zum Hypogonadismus

Der Altershypogonadismus wird definiert als klinisches und biochemisches Syndrom, welches mit zunehmenden Alter auftritt und durch entsprechende Symptome (s. Tab. 1) und ein gegenüber den Referenzwerten von jüngeren Männern erniedrigtes Testosteron charakterisiert ist (Wang et al. 2008). Als unterer Grenzwert für ein morgens zwischen 7:00 und 11:00 Uhr abgenommenes Testosteron wird hier meist $< 8 \text{ nmol/l}$ ($< 2,3 \text{ ng/ml}$) angegeben, wobei im Graubereich zwischen 8 nmol/l ($2,3 \text{ ng/ml}$) und 12 nmol/l ($3,5 \text{ ng/ml}$) auch bei Fehlen anderer Ursachen für etwaige Symptome eine Substitution erfolgen kann.

Da auch bei Männern unter 40 Jahren ein so definierter „symptomatischer Hypogonadismus“ nicht selten ist (Schneider et al. 2009), ist die Indikation zu einer Testosterongabe entsprechend dieser Leitlinien (Wang et al. 2008; Bhasin et al. 2010) häufig zu stellen.

Tab. 1 Mögliche Symptome des Hypogonadismus

sexuelle Symptome

Abnahme

- des sexuellen Interesses/der Libido
- der Anzahl morgendlicher Erektionen
- der Potenz
- des Bartwachstums

psychische Symptome

- Reizbarkeit
- Nervosität
- Ängstlichkeit
- depressive Verstimmung
- Gedächtnisschwäche
- chronische Müdigkeit
- Konzentrationsprobleme

körperliche Symptome

- übermäßiges Schwitzen
 - Schlaflosigkeit
 - Abnahme der Muskelkraft
 - Hitzewallungen
 - Gewichtszunahme
 - Zunahme des Fettgewebes
 - Insulinresistenz
 - Osteopenie
 - Gelenk- und Muskelbeschwerden
 - Anämie
-

14.2.1 Unklarheiten bei der Defintion und den Leitlinien des Hypogonadismus

Die in den Leitlinien festgelegte Definition und das vorgeschlagene Vorgehen beim Hypogonadismus (Wang et al. 2008; Bhasin et al. 2010) müssen aus folgenden Gründen kritisch hinterfragt werden:

- Der Evidenzgrad des hier vorgeschlagenen Procedere ist niedrig (Anawalt 2010; McLachlan 2010). Da aufgrund dieser Leitlinien zahlreiche Männer die Indikation zu einer Substitution haben und wir keinerlei Langzeitdaten diesbezüglich haben, muss vor einer solchen „weichen“ Indikationsstellung – insbesondere unter Berücksichtigung der Erfahrung mit der Hormonsubstitution bei Frauen in der Menopause (WHI-Studie) – gewarnt werden bzw. zumindest auf die strikte Überwachung dieser Therapie geachtet werden.
- Obwohl es sich hier vom Verständnis um eine Substitutionstherapie handelt, sind Nebenwirkungen und Risiken einer Testosterontherapie gut belegt (Bassaria et al. 2010; Fernandez-Balsells et al. 2010).
- Es gibt zahlreiche andere Krankheiten und Faktoren, die sekundär zu einer Beeinflussung des Testosteronwertes führen (Kaufman u. Vermeulen 2005). In solchen Situationen sind Therapie/Beseitigung der kausalen Ursache des erniedrigten Testosterons vorrangig (Yeap 2009). Eine Missachtung dieser interdisziplinären Zusammenhänge ist fahrlässig und ignoriert die vorher genannten Bedenken gänzlich.

14.3 Multifaktorielle Beeinflussung des Testosteronwertes

Bei der Beurteilung des Androgenstatus kann der Testosteronwert durch verschiedene pathophysiologische Störungen beeinflusst werden (s. Abb. 1). Eine Erhöhung des SHBG führt dabei durch Verminderung des Freien Androgen-Indexes (FAI) zu vermindertem Androgeneffekt.

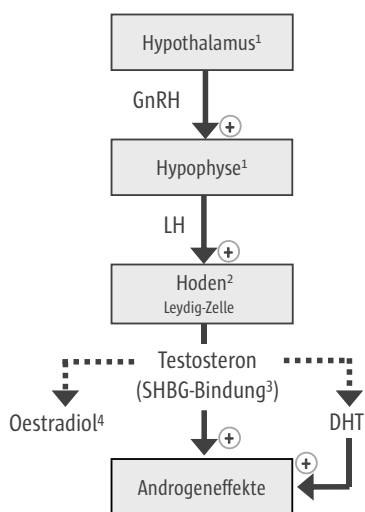


Abb. 1 Regulation der Testosteronsekretion. Der Testosteronwert kann durch verschiedene Störungen (s. Tab. 2) beeinträchtigt werden: ¹Störungen der zentralen Regulation (GnRH/LH), ²Primäre gonadale Fehlfunktion, ³Veränderung des SHBG hat Bedeutung für das freie Testosteron, welches den Androgeneffekt ausmacht, ⁴Abbau in Oestradiol

Zahlreiche Krankheiten und Einflussfaktoren beeinflussen diesen Regelkreis (s. Tab. 2) und müssen als meist korrigierbare Faktoren vor Beginn einer Testosterontherapie unbedingt berücksichtigt werden. In den meisten Fällen ist die Testosteronerniedrigung Folge der entsprechenden Erkrankung bzw. des entsprechenden Einflussfaktors, sodass zunächst überlegt werden soll, ob der endogene Testosteronwert nicht durch Behandlung der entsprechenden Erkrankung bzw. Veränderung des Einflussfaktors normalisiert werden kann.

In anderen Fällen ist der erniedrigte Testosteronwert zumindest teilweise auch Ursache der Erkrankung, sodass hier eher an eine exogene Testosterongabe gedacht werden kann. Dieses ist z.B. für das Metabolische Syndrom belegt, wo eine Testosterongabe zur Besserung von Parametern wie HbA_{1c} und Gewicht führt (Zitzmann 2009). Da aber auch hier ähnlich wie beim Altershypogonadismus Langzeitdaten fehlen, muss auf strenge Indikationsstellung und Therapie-Überwachung geachtet werden.

Ebenso ist bei nicht veränderbaren Erkrankungen (z.B. HIV-Infektion) oder dauerhaft notwendigen Einflussfaktoren (z.B. chronische Glucocorticoidtherapie) die Evidenz für eine Androgensubstitution besser und sollte dementsprechend auch von diesbezüglich erfahrenen Ärzten bedacht werden (Bhasin et al. 2010).

Tab. 2 Einflussfaktoren, die auf verschiedene Weise die gemessenen Testosteronwerte beeinflussen

Einflussfaktor	zentrale Regulation	gonadale Funktion	SHBG	Abbau in Oestradiol	andere Hormonveränderungen	Literatur
Alter	↓	↓	↑	↔	(+)	Kaufman u. Vermeulen 2009
metabolisches Syndrom	↓	↓	↓	↑	(+)	Zitzmann 2009
akute, schwere Erkrankung	↓	↓ (initial)	↔	(↑)	+	Spratt et al. 1992
Lebererkrankung	↓	↔	↑	(↑)	-	Bannister et al. 1987
Nieren-Insuffizienz*	↓	↓	↔, ↓	↔	(+)	Veldhuis et al. 1993
KHK	↓	↔	↔	↔	-	Muller et al. 2003
COPD, Schlaf-Apnoe-Syndrom	↓	↔	↔	↔	-	Kamischke et al. 1998; Luboshitzky et al. 2002
maligne Erkrankungen	↓	(↓)	↔	↔	(+)	Vigano et al. 2010
HIV-Infektion	↓	(↓)	(↑)	↔	(+)	Poretsky et al. 1995
Depression	↓	↔	↔	↔	(+)	Shores et al. 2009
Schädelhirntrauma	↓	↔	↔	↔	+	Kokshoorn et al. 2010
Hypothyreose	↓	↔	↓	↔	-	Kumar et al. 2007
Hyperthyreose	↔	↔	↑	↔	-	Ford et al. 1992
Cushing-Syndrom (endogen, exogen)	↓	↔	↓	↔	(+)	MacAdams et al. 1986
Opiate	↓	(↓)	↔	↔	+	Vuong et al. 2010
Neuroleptika	↓	↔	↔	↔	-	Holt u. Peveler 2011
starke körperliche oder psychische Belastung	↓	↓	↔	↔	(+)	Kujala et al. 1990, Opstad 1992
Alkohol	↓	↓	↔	(↑)	-	Ida et al. 1992
Rauchen	(↑)	↔	↑	-	-	Travison et al. 2007
Hungern	↓	↔	↔	↔	(+)	Bergendahl et al. 1998

* Obwohl die zentrale LH-Sekretion aufgrund Störung der Pulsatilität defizient ist, sind LH-Werte aufgrund verlängerter Halbwertszeit oft erhöht. SHBG-Erniedrigung nur bei nephrotischem Syndrom.

Unbedingt muss bei bestimmten Erkrankungen auch an die Möglichkeit von anderen Hormonausfällen (s. Tab. 2) gedacht werden. So ist bei einer Hypophyseninsuffizienz nach Schädelhirntrauma (Kokshoorn et al 2010) das Übersehen einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz wesentlich gefährlicher als die Nicht-Behandlung eines hypogonadotropen Hypogonadismus.

Schlussfolgerung

Ein erniedrigter Testosteronwert mit möglichen Symptomen eines Androgenmangels (= „symptomatischer Hypogonadismus“) ist ein häufig in der täglichen Praxis vorkommender Befund. Da Symptome eines Hypogonadismus unspezifisch sind (s. Tab. 1) und zahlreiche Komorbiditäten/Einflussfaktoren (s. Tab. 2) Ursache für diese biochemisch-klinische Konstellation sein können, muss bei der Indikationsstellung zur Testosterontherapie vom behandelnden Arzt immer diese Komplexität und die relativ niedrige Evidenz für eine Testosterontherapie in diesen Fällen bedacht werden. Oft ist hier dem Patienten mit einer Aufklärung der diesbezüglichen Zusammenhänge (z.B. Stressminderung, Medikamentenrevision) mehr zu helfen als mit einer entsprechenden medikamentösen Therapie.

Andererseits dürfen wir Patienten mit einem eindeutig belegten, irreversiblen Hypogonadismus (z.B. Klinefelter-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz, HIV-Infektion) auf keinem Fall eine Testosteronsubstitution vorenthalten, da hier positive Effekte auf Morbidität und Mortalität gut belegt sind.

Literatur

- Anawalt BD (2010) Guidelines for testosterone therapy for men: How to avoid a mad (T)ea party by getting personal. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2614–2617
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Basin S (2010) Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 363: 109–122
- Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS (1987) Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Quart J Med* 240: 305–313
- Bergendahl M, Aloï JA, Iranmanesh A, Mulligan TM, Veldhuis JD (1998) Fasting suppresses pulsatile luteinising hormone (LH) secretion and enhances orderliness of LH release in young but not older men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1967–1975
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM (2010) Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2536–2539
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM (2010) Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2560–2575
- Ford HC, Cooke RR, Keightley EA, Feek CM (1992) Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 36: 187–192
- Holt RI, Peveler RC (2011) Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol* 74: 141–147
- Ida Y, Tsujimaru S, Nakamura K, Shirao I, Mukasa H, Egami H, Nakazawa Y (1992) Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug Alc depend* 31: 57–64
- Kaufman JM, Vermeulen A (2005) The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26: 833–876
- Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Lüthke M, Rolf C, Behre HM, Magnussen H, Nieschlag E (1998) Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 11: 41–45
- Kokshoorn NE, Wassenaar MJE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM (2010) Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol* 162: 11–18

- Kujala UM, Alen M, Huhtaniemi IT (1990) Gonadotrophin-releasing hormone and human chorionic gonadotrophin tests reveal that both hypothalamic and testicular endocrine functions are suppressed during acute prolonged physical exercise. *Clin Endocrinol* 33: 219–225
- Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP (2007) Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *Int J Androl* 30: 14–20
- Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P (2002) Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnoe. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3394–3398
- MacAdams MR, White RH, Chipps BE (1986) Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104: 648–651
- McLachlan RI (2010) Certainly more guidelines than rules. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2610–2613
- Opstad PK (1992) Androgenic hormones during prolonged physical stress, sleep, and energy deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1176–1183
- Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JHH, Grobbee DE (2003) Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5076–5086
- Poretsky L, Can S, Zumoff B (1995) Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 44: 946–953
- Schneider HJ, Sievers C, Klotsche J, Böhler S, Pittrow D, Lehnert H, Wittchen HU, Stalla GK (2009) Prevalence of low male testosterone levels in primary care in Germany: Cross-sectional results from the DETECT study. *Clin Endocrinol* 70: 446–454
- Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, Li EJ, Matsumoto AM (2009) A randomized, double blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry* 70: 1009–1016
- Spratt DI, Bigos ST, Beitins I, Cox P, Longcope C, Orav J (1992) Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio- and immunoactive gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1562–1570
- Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FCW (2010) Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European male ageing study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1810–1818
- Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB (2007) The relative contributions of aging, health and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 549–555
- Veldhuis JD, Wilkowski MJ, Zwart AD, Urban RJ, Lizzaralde G, Iranmanesh A, Bolton WK (1993) Evidence for attenuation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) impulse strength with preservation of GnRH pulse frequency in men with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 648–654
- Vigano A, Piccioni M, Trutschnigg B, Hornby L, Chaudhury P, Kilgour R (2010) Male hypogonadism associated with advanced cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 11: 679–684
- Vuong C, van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC (2010) The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 31: 98–132
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FCW (2008) Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 32: 1–10
- Yeap BB (2009) Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5: 113–121
- Zitzmann M (2009) Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 5: 673–681