

Aging Male – Fakt oder Fiktion?

Herbert Sperling, Andreas Eisenhardt,
Gerd Lümnen und Herbert Rübben

«Aging Male», PADAM (partielles Androgendefizit des alternden Mannes), Klimakterium virile oder Andropause beinhalten die durch die Produktionsabnahme des Testosterons bedingten hormonellen Veränderungen. Die hieraus resultierenden körperlichen und psychischen Veränderungen oder Symptome stehen in den letzten Jahren zunehmend im Fokus des Interesses. Körperliche Symptome, wie erektile Dysfunktion, Libidominderung, Muskelschwäche oder Osteopenie, und psychosoziale Aspekte, wie Fatigue oder auch Depressionen, können Testosteron-assoziiert sein. Testosteron wird aus den Leydig'schen Zwischenzellen in das Blut sezerniert und dort zu 98% an Proteine gebunden. 44% sind an SHGB (Sexualhormon-bindendes Globulin) und 54% an Albumin gebunden. 2% des Testosterons liegen im Plasma in ungebundener freier Form vor. In die Zielzellen von Prostata, Samenblase, Talgdrüsen und Haarfollikeln diffundiert das Testosteron nach dem Abspalten vom Trägerprotein. Mit zunehmendem Lebensalter lässt die Testosteron-Produktion nach (Abb. 1). Dem Testosteronabfall werden unterschiedliche Veränderungen zugeordnet, wobei der Abnahme der Libido, der Knochendichte und der Muskelmasse starke Bedeutung zukommen. Weitere Ver-

änderungen wie zum Beispiel die Beeinträchtigung der psychovegetativen Situation oder Änderungen des Hautturgors können assoziiert werden.

Muskulatur, Fettverteilung

Ab der 6. Lebensdekade tritt bei vielen Männern eine Reduktion der Muskelmasse und -kraft auf. Die Muskelmasse hypogonadaler Männer ist im Vergleich zu der normogonadalen Männer geringer. Durch Androgene kommt es zu einer Zunahme der fettfreien Körpermasse. Das heisst, die Muskelmasse korreliert signifikant mit dem Spiegel des freien Testosterons. Richtungsweisend sind die Ergebnisse von Snyder et al., die 108 Männer, die älter als 65 Jahre waren, 36 Monate lang einer Placebo-kontrollierten Testosteron-Substitution unterzogen. Hier nahmen in der Testosteron-Gruppe die fettfreie Körpermasse zu und das Körperfett ab, die Muskelstärke jedoch war in der Placebo-Gruppe nicht geringer als in der Verum-Gruppe. Der körperliche Trainingseffekt hat bei der Zunahme der Muskelmasse jedoch einen stärkeren Effekt als eine alleinige Testosteron-Substitution, wie sich bei eugonadalen Männern zeigt (Abb. 2).

Sexuelle Funktionen

Mit zunehmendem Lebensalter nehmen Libido und Potenz ab, wobei hier unterschiedliche Ausprägungen der Einschränkungen vorliegen, wie es

auch aus der MMAS (Massachusetts Male Aging Study) zu entnehmen ist. Einige Autoren hingegen konnten nachweisen, dass Libido und Testosteronspiegel voneinander unabhängig sind. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit normaler respektive gesteigerter Libido und eingeschränkter Libido bezogen auf den Gesamt-Testosteron- und freien Testosteronspiegel (Abb. 3). Deshalb ist eine Testosteron-Substitution zur Korrektur der erektilen Dysfunktion meist ungeeignet. Jedoch nimmt die sexuelle Zufriedenheit älterer Männer unter einer Testosteron-Substitutions-Therapie zu, so dass insbesondere bei nachlassender sexueller Appetenz eine Testosteron-Substitution probatorisch durchgeführt werden kann.

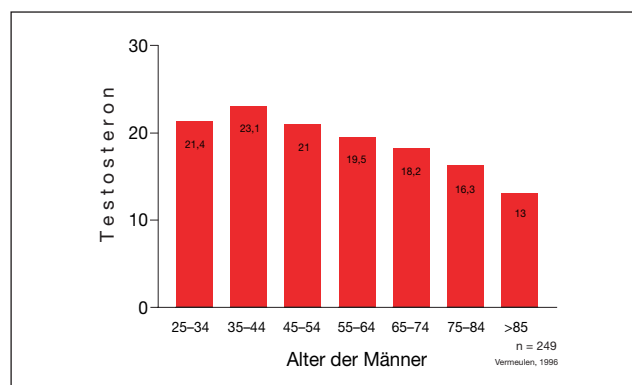
Knochenstoffwechsel

Zum Aufbau der Knochenmasse und ihres Erhaltes sind Androgene unverzichtbar. Dies zeigt sich zum Beispiel an Untersuchungen männlicher Altersheim-Bewohner, bei denen fast 65% der Patienten mit Oberschenkelhals-Fraktur ein Testosteron-Defizit aufwiesen, wohingegen bei den Patienten ohne Fraktur nur 22% ein Testosteron-Defizit aufwiesen. Es gibt nur geringe Patientenzahlen, bei denen die günstige Wirkung der Androgen-Substitution auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen werden konnte. Dennoch kann festgestellt werden, dass eine Testosteron-Substitution bei Patienten mit Osteoporose und Testosteronmangel Erfolg versprechend erscheint. Diese Applikation sollte jedoch durch Vitamin-D- und Kalzium-Applikation ergänzt werden.

Fettstoffwechsel und Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Hier zeigen sich unterschiedliche Veränderungen bei hypogonadalen, jungen Männern und dem Einsatz von Testosteron bei Patienten in der Andro-

Abbildung 1.
Testosteronwerte im Altersverlauf der Männer.



pause. Bei jungen Männern zeigt sich ein Anstieg des Gesamt- und des LDL-Cholesterins mit einer Abnahme des HDL-Cholesterins, in der Andropause hingegen zeigt sich ein unverändertes HDL mit einem Abfall des LDL-Cholesterins. Inwieweit die Testosteron-Substitution die kardiovaskuläre Situation und damit die Mortalität verbessert, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch ungeklärt.

Prostata

Das Vorliegen eines Prostatakarzinoms stellt eine absolute Kontraindikation zur Testosteron-Substitution dar. Zur wichtigen Frage des Einflusses einer Testosteron-Substitutions-Therapie auf das Prostatavolumen und das PSA liegen nur wenige Daten vor. In einer Placebo-kontrollierten Studie eugonadaler Männer stimulierte die Testosteron-Substitution das Prostatawachstum (12% Volumenzunahme) bei unverändertem PSA. Bei einer Untersuchung zum PSA-Verhalten unter Testosteron-Substitutions-Therapie bei älteren Männern zeigte sich ein diskreter Anstieg des PSA von 2,1 auf 2,7 ng/dl ohne Signifikanz (Tab. 1). Bei hypogonadalen Männern mit nachgewiesener high-grade PIN (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) trat unter der Testosteron-Substitution im Beobachtungszeitraum in 1/20 Fällen bei suspektem Tastbefund ein manifestes Karzinom auf, die PSA-Werte zeigten keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PIN. Obwohl Langzeituntersuchungen an Männern mit einem Androgendefizit fehlen, erscheinen eine Testosteron-Substitution unter regelmässiger Kontrolle der Prostata mittels Sonographie und PSA-Wert möglich und die Gefahr der Induktion eines Prostatakarzinoms nicht erhöht.

Dennoch bleibt es unklar, ob eine Testosteron-Substitution nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie durchgeführt werden sollte.

Psychische Auswirkungen

Testosteron zeigt unterschiedliche Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden und die kognitiven Fähigkeiten. Bei jüngeren Männern mit höheren endogenen Testosteronspiegel können sich depressive Symptome

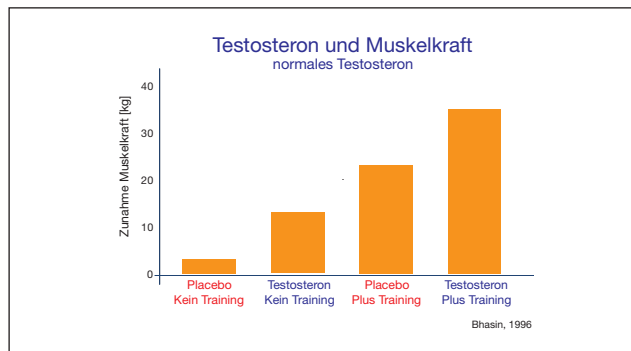


Abbildung 2.
Effekt von Testosteron und Training auf die Muskelkraft (eugonadale Situation).

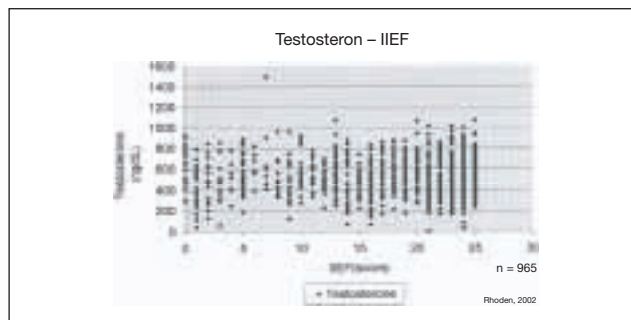


Abbildung 3.
Abhängigkeit von Testosteron und Erektionsfähigkeit anhand des IIEF (International Index of Erectile Function) ($p > 0,05$).

verstärken, bei älteren hingegen zeigen sich signifikant niedrigere Werte des freien Testosterons bei Patienten mit depressiven Verstimmungen. Kognitiv konnte bei 30 älteren Männern in einer Placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine einmalige Testosteron-Injektion (250 mg Testosteron) zu einer Verschlechterung des Sprachvermögens im Sinne einer Abnahme des Sprachflusses führte, die räumliche bzw. sprachliche Erinnerung jedoch blieb unbeeinflusst.

Zusammenfassend muss über Fakt und Fiktion des «Aging male» diskutiert werden. Der derzeitige Wissensstand führt zur Therapieempfehlung der Testosteron-Substitution beim Nachweis eines Testosteron-Defizits (<12 nmol/l) und gleichzeitigem Vorliegen einer klinischen Symptomatik. Es zeigen sich in allen «Organfunktionen» ungeklärte Zusammenhänge, die eine eindeutige Substitutionsempfehlung für das Testosteron nicht zulassen. Weder ist die fehlende Zunahme

der Muskelkraft bei gleichzeitiger Zunahme der Muskelmasse geklärt, noch ist die Frage nach einer Libidobesserung unter Substitutionstherapie mit Testosteron bzw. im Umkehrschluss die Libidominderung bei unauffälligen Testosteronwerten erklärlich. Bei über 65-jährigen Männern kommt es zu einer Zunahme der Knochenmasse, aber nicht zu einer Abnahme des Frakturrisikos. Die positiven Auswirkungen der Langzeitsubstitution auf die Erythropoese sind bei niereninsuffizienten Patienten bekannt. Aber auch hier muss darauf hingewiesen werden, dass Anämien aufgrund von Testosterondefiziten nicht beschrieben sind. Die fehlenden Daten zur benignen Prostatahyperplasie bzw. zum Prostatakarzinom müssen ebenso wie die facettenreichen Auswirkungen des Testosterons auf Psyche und kognitive Fähigkeiten verstärkte Forschungsanstrengungen nach sich ziehen. Dennoch ist beim Auftreten von Symptomen und dem nachgewiesenen

Tabelle 1: PSA-Veränderung unter Testosteron-Substitution

Autor / Jahr	Patienten	Substitutionsdauer in Monaten	PSA-Veränderung Anstieg in ng/ml
Tenover / 1992	13	3	0,6
Sih / 1997	10	12	0,7
Svetec / 1997	48	13	0,3
Snyder / 1999	54	36	0,6
Gerstenbluth / 2002	54	30	1,0

Zusammenfassung

Testosteron hat wesentliche Effekte an verschiedenen Organen. Es liegt daher nahe, bei einem Testosteronmangel dieses Hormon zu substituieren. Speziell das Androgendefizit des alternden Mannes, synonym «Aging Male» genannt, ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des Interesses gelangt. Körperliche Symptome, wie Muskelschwäche, Libidominde- rung, Osteopenie, und psychosoziale Aspekte, wie Ab- geschlagenheit bis zur Depression, können Testosteron- assoziiert sein. Zur genauen Differenzierung dieser Symptome, Diagnosedstellung und Therapiefestlegung sind exakte Kenntnisse der Physiologie und Patho- physiologie des Hormonhaushaltes des Mannes in den verschiedenen Lebensabschnitten notwendig. Der der- zeitige Wissensstand führt zur Therapieempfehlung der Testosteron-Substitution beim Nachweis eines Testos- teron-Defizits (<12 nmol/l) und gleichzeitigem Vorliegen einer klinischen Symptomatik. Wichtig ist, dass nicht nachgewiesene Risiken der Testosteron-Substitution beim alternden Mann nicht gleichzeitig bedeuten, dass die Therapie ohne Einschränkungen erfolgen kann. Deshalb muss in der Zukunft eine Intensivierung der klinischen Studien und der Grundlagenforschung auf diesem Gebiet stattfinden.

Hypogonadismus eine Testosteron-Substitution zu empfehlen. Die Sum- mation der positiven Einzeleffekte – v.a. bei der Körperkonstitution und der Sexualität: Zunahme der Muskelkraft und Abnahme der fettfreien Körper- masse; Zufriedenheit mit der Sexua- lität älterer Männer – geben Anlass zur Empfehlung einer frühzeitigen Testosteron-Substitution. Die unkon- trollierte, rein symptombezogene Ap- plikation hingegen ist beim alternden Mann abzulehnen.

Aufgrund der älter werdenden Bevöl- kerung (35% der Einwohner der Bundesrepublik Deutschland werden im Jahr 2030 älter als 65 Jahre sein) und der geringen Anzahl guter klini- scher Studien müssen die Anstren- gungen verstärkt werden, die Lücke zwischen Fakt und Fiktion des «Aging male» zu verringern.

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Herbert Sperling
Urologische Klinik und Poliklinik
am Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
D-45122 Essen
E-Mail: herbert.sperling@uni-essen.de

Literatur

- Jockenhövel F. Männlicher Hypogonadismus – Aktuelle Aspekte der Androgensubstitution. Bremen: UNI-MED Verlag; 1999.
- Nieschlag E, Behre HM. Testosterone. Action-Deficiency-Substitution. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1998.
- Vermeulen A. Androgens in the aging male – clinical review. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:221-4.
- Behre HM. Testosteronmangel und die Problematik der Normwerte. Urologe A 2004;43:1082-6.
- Ansong KS, Punwaney RB. An assessment of the clinical relevance of serum testosterone level determination in the evaluation of men with low sexual drive. J Urol 1999;162:719-21.
- Krause W. Testosteronsubstitution beim altern- den Mann: Welche Fragen sind beantwortet? Urologe A 2004;43:1097-100.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone re- placement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2003;170:2348-51.
- Sperling H, Rossi R, Lümme G, Rübber H. Testosteron und Prostata. Urologe A 2004;43:1092-6.