Klimakterium virile – Mythos oder Realität?

Pathophysiologische Aspekte und klinische Auswirkungen eines Testosteronmangels

M. Christ-Crain, T. C. Gasser, J. J. Staub, C. Meier

Einleitung

Die mittlere Lebenserwartung hat sich im letzten Jahrhundert in den industrialisierten Ländern nahezu verdoppelt und liegt bei Männern in der Schweiz heute bei 76,5 Jahren. Bedingt durch demographische Veränderungen (verlängerte Lebenserwartung, reduzierte Fertilitätsrate) hat dabei der Anteil der über 65jährigen Männer von 1900 bis 1998 von 5,4% auf 12,5% deutlich zugenommen (Quelle: Statistisches Jahrbuch der Schweiz, 2000) und wird gemäss Vorhersagen weiter zunehmen. Immer mehr Männer werden somit älter und erleben den 4. Lebensabschnitt bei guter Gesundheit. Durch den gesellschaftlichen Wandel mit dem Wunsch nach Gesundheit, Aktivität, und Mobilität bis ins hohe Alter wird der behandelnde Arzt immer mehr mit Fragen nach «jugenderhaltender» hormoneller Behandlung mit Verbesserung der Lebensqualität konfrontiert. In Hinblick auf dieses steigende öffentliche Interesse und die Diskussionen, die über das Thema der Androgensubstitution geführt werden, möchten wir in diesem Übersichtsartikel auf den testikulären Androgenmangel im Alter eingehen, dessen physiologische Auswirkungen und klinische Relevanz darlegen und mögliche Ansätze einer Substitutionsbehandlung kritisch diskutieren.

Physiologie der Hodenfunktion

Für die Androgensynthese und die Spermatogenese sind zwei verschiedene testikuläre Zelllinien verantwortlich. Den Leydigzellen, welche durch das hypophysäre luteinisierende Hormon (LH) gesteuert werden, obliegt die Funktion der Testosteronsynthese und -sekretion. Die Sertolizellen, gesteuert durch das follikelstimulierende Hormon (FSH), wirken als Stütz- und Ernährungszellen für die heranreifenden Spermien. Beide Gonadotropine (LH und FSH) unterstehen physiologischerweise der pulsatilen Sekretion des hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Über negative Feedbacksysteme werden die entsprechenden Zellfunktionen gesteuert (Leydigzellen: Testosteron, Östradiol; Sertolizellen: Inhibin B).

Die Testosteronsekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und abnehmenden Werten im Laufe des Tages (die abends gemessenen Werte liegen ungefähr 25% tiefer als morgens). Mehr als 95% der beim Mann vorkommenden Androgene (Testosteron, Dihydrotestosteron) stammen aus dem Hoden, der restliche Anteil wird in der Nebennierenrinde hergestellt. Die dort produzierten adrenalen Androgene (Dehydroepiandrosteron, DHEA) haben selbst nur sehr geringe androgene Wirkung, ihre Haupt-

Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und klin. Ernährung, Departement Innere Medizin und Urologische Universitätsklinik beider Basel

Korrespondenz:
Dr. med. C. Meier
Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, DIM, Universitätskliniken
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

cmeier@uhbs.ch

Tabelle 1. Vergleich Menopause – Klimakterium virile.

Menopause	Klimakterium virile
Alter 45–55, Dauer 1–3 Jahre	keine Andropause
rasche Abnahme der Gonadenfunktion	**langsame** Abnahme der Gonadenfunktion
endokrin: Östrogene, Gestagene	endokrin: Androgenmangel
exokrin: Anovulation	exokrin: qualitativ und quantitative Veränderung der Spermien
häufige Symptome: Amenorrhoe, Hitzewallungen, Depression, Dyspareunie, Osteoporosegefährdung	typische Symptome eher selten: Adynamie, Muskelschwäche, verminderte Wohlbefinden, Osteoporosegefährdung, Libidoverlust
Langzeitstudien vorhanden, Vor- und Nachteile einer Hormonersatzbehandlung bekannt	Hormonersatzbehandlung nicht etabliert, noch keine Langzeitstudien vorhanden

wirkung wird durch die periphere Konversion zu Testosteron determiniert.
Zu 98% werden die Androgene im Blut in gebundener Form transportiert, wobei das Sexhormon-bindende Globulin (SHBG) und, mit wesentlich geringerer Affinität, Albumin die grösste Rolle spielen. Nur 2% der Androgene liegen in freier, d.h. biologisch aktiver Form vor. Als bioverfügbares Testosteron wird die Fraktion des freien, nicht gebundenen und des albumingebundenen, leicht dissoziierbaren Testosterons bezeichnet.

Altersassoziierte hormonelle Veränderungen

Im Gegensatz zur Menopause, die bei allen Frauen durchschnittlich mit 51 Jahren auftritt und mit einem rapiden Abfall der Ovarialfunktion und Verlust der Fertilität einhergeht, bleibt die Gonadenfunktion beim Mann meist bis ins hohe Alter erhalten. Trotzdem ist auch beim Mann eine Abnahme der endokrinen (Testosteronproduktion) und der exokrinen (Spermatogenese) Gonadenfunktion festzustellen. Die hormonellen Veränderungen beim alternden Mann treten nicht so akut und schlagartig auf wie bei der menopausalen Frau, vielmehr handelt es sich um eine schleichende Abnahme der Gonadenfunktion mit langsam sinkenden Testosteronspiegeln (Tab. 1). Dieser Androgenmangel ist geprägt durch grosse interindividuelle Unterschiede bezüglich Ausmass und zeitlichen Auftretens. Ungefähr ein Viertel aller Männer haben auch in hohem Alter noch Testosteronwerte, die vergleichbar sind mit den höchsten Werten junger Männer, während andere bereits früh tiefnormale oder erniedrigte Testosteronwerte aufweisen. Da kein klar definierter unterer Grenzwert für Testosteron existiert, nehmen die meisten Studien als Richtwert einen für junge erwachsene Männer tiefen Wert (2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert), was einem Wert von 11 nmol/l (totales Testosteron) entspricht. Mit dieser Definition wird die Prävalenz erniedrigter Testosteronwerte bei Männern über 60 Jahren auf etwa 20 % geschätzt [1] (Abb. 1). Dies steht in eindeutigem Gegensatz zu der Situation bei postmenopausalen Frauen, die alle klar erniedrigte Östrogenwerte aufweisen.
Viele verschiedene Begriffe werden heute zur Beschreibung der physiologischen hormonellen Veränderungen des Mannes im Alter eingesetzt, unter anderem «Klimakterium virile», «Aging male» oder «PADAM» (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male). Da der Begriff «Andropause» ein abruptes Aussetzen der Gonadenfunktion analog der Menopause impliziert, sollte dieser Begriff nicht verwendet werden. Wir verwenden in dieser Arbeit den Begriff des «Klimakterium virile».
Kommt der altersassoziierte Androgenmangel auch bei gesunden älteren Männern vor, ist er also unabhängig vom Alterungsprozess, oder ist die Androgendefizienz bedingt durch Krankheiten, Inaktivität und weitere Faktoren, die im Alter vermehrt auftreten? Nachdem lange Zeit Uneinigkeit über dieses Thema herrschte, ist zum heutigen Zeitpunkt klar, dass auch bei gesunden Männern ab dem 25. Altersjahr die Testosteronspiegel abnehmen. Gemäss prospektiven Verlaufsstudien nimmt das freie Testosteron jährlich um etwa 1,2% ab, was einer Abnahme von etwa 50–60% zwischen dem 25. und 75. Lebensjahr entspricht [2].

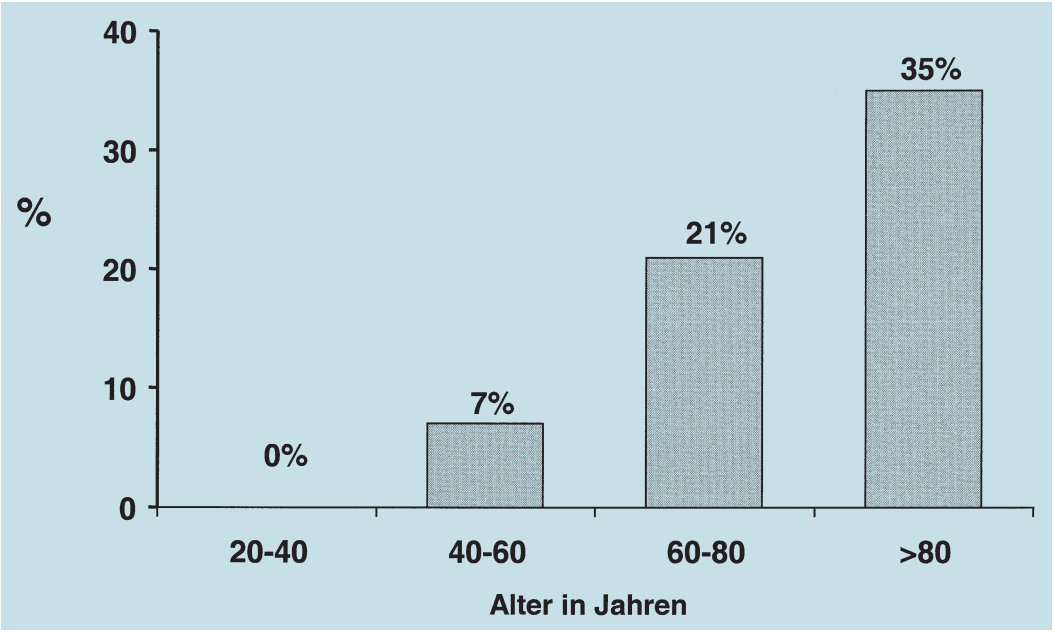

Abbildung 1.
Prävalenz erniedrigter Testosteronwerte bei Männern verschiedener Altersgruppen (adaptiert nach [1]).

Mit zunehmendem Alter nimmt das Bindungsprotein für Sexualsteroide, das SHBG, zu. Dadurch wird das totale, an SHBG gebundene Testosteron in der Laborbestimmung höhere, («falsch hohe») Werte ergeben als das freie, nicht gebundene Testosteron. Dies erklärt die Tatsache, dass die freien Testosteronspiegel deutlich stärker abnehmen als das Gesamttestosteron. Neben dem Alter sind diverse andere Ursachen für die grosse interindividuelle Varianz mitverantwortlich. Bei etwa 30% spielen genetische Faktoren eine Rolle, andere Gründe sind chronische Krankheiten, Übergewicht und Medikamente (z.B. Ketoconazol, gewisse Antihypertensiva), Alkohol und Drogen.

Pathophysiologie

Die kontinuierliche Abnahme von Testosteron im Alter hat pathophysiologisch mehrere Gründe und ist auf testikuläre, hypophysäre und hypothalamische Veränderungen zurückzuführen. Im wesentlichen führt eine Abnahme der Leydigzellzahl zur verminderten Steroidsynthese [3], zusätzlich spielen vaskuläre Veränderungen mit verminderter Mikrozirkulation in den Gonaden, vermindertem Sauerstoffangebot und eine Verdickung der tubulären Membranen eine Rolle. Auch die Zahl der Sertolizellen nimmt ab, was zu tieferen Inhibin-B-Spiegeln und konsekutiver Erhöhung des FSH-Spiegels führt. Die Daten betreffend Spermatogenese sind widersprüchlich; während die Fertilität oft bis ins hohe Alter erhalten bleiben kann, wird in den meisten Studien eine Abnahme des Ejakulatvolumens mit zwar gleichbleibender Spermiendichte, aber abnehmender Spermienmotilität und Zunahme der morphologischen Abnormitäten beschrieben [4]. Unklar ist das Verhalten von LH im Alter, in den meisten Studien zeigt sich aber eine leichte Abnahme der Werte oder eine im Vergleich zu jungen Männern unveränderte Konzentration, entsprechend einem relativen hypogonadotropen Hypogonadismus [5, 6]. Mögliche Erklärungen sind eine im Alter zunehmende Sensitivität der Hypothalamo-Hypophysen-Gonaden-Achse auf den Testosteron-Feedback sowie eine im Alter abnehmende LH-Pulsatilität. Durch Bestimmung von LH im Immunoassay können falsch normale oder sogar leicht erhöhte Werte auftreten im Gegensatz zu einer Abnahme der biologischen Aktivität im Bioassay [7]. Auf der Ebene der Erfolgsorgane wird eine Abnahme der Androgenrezeptordichte postuliert. Die biochemischen Veränderungen beim alternden Mann sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Biochemische Veränderungen beim alternden Mann.

Totales Testosteron	normal / ↓
Freies Testosteron (biologisch aktiv)	↓↓
SHBG (Sexhormon binding globulin)	↑↑
LH	normal / ↓
FSH	normal / ↑

Tabelle 3.
Physiologische Wirkungen von Testosteron und Auswirkungen eines Androgenmangels.

Organ	Physiologische Wirkung	Auswirkung eines Mangels
Stoffwechsel	Muskelmasse ↑	Muskelmasse ↓
	(anabol)	Fettmasse ↑ abdominelle Fettverteilung
Kardiovaskuläres Risiko	LDL-C ↓, T-Cholesterin ↓	LDL-C ↑, T-Cholesterin ↑
	HDL-C ↔	HDL-C ↔
Knochen	Knochenmasse ↑	Knochenmasse ↓, Osteoporose
Geschlechtsorgane	sexuelle Determinierung	Libido ↓
	männlicher Phänotyp	evtl. erektile Dysfunktion
	Wachstum und Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale	
	Erhaltung der Sexualfunktion	
Psyche	körperliches Wohlbefinden	körperliches Wohlbefinden ↓
	Vitalität ↑	Vitaltät ↓, Antriebslosigkeit depressive Verstimmung kognitive Störungen
Hämatopoetisches System	Hämoglobin ↑, Hämatokrit ↑	Hämoglobin ↓, Hämatokrit ↓

Klinische Auswirkungen des Testosteronmangels im Alter und Effekte einer Substitutionsbehandlung

Daten aus retrospektiven Studien, Fall- und Kohortenstudien zeigen Zusammenhänge zwischen Androgenmangel und Osteoporose, Muskelschwäche, Lipidveränderungen, kognitiven Störungen und Libidoverlust, lassen aber jeweils nur eine Assoziation vermuten und beweisen keinen kausalen Zusammenhang. Prospektive kontrollierte Therapiestudien sind bisher erst mit kleinen Patientengruppen und über kurze Zeit erfolgt. Kontrollierte Langzeitstudien, welche einen Therapievorteil anhand harter Endpunkte (Lebensqualität, Frakturen, kardiovaskuläre Erkrankungen) aufzeigen, liegen nicht vor.
Die im nachfolgenden Text diskutierten physiologischen Wirkungen von Testosteron und die Folgen eines Mangels sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Stoffwechselwirkungen (Körperzusammensetzung)

Androgene wirken eiweissanabol mit dem Effekt der Erhaltung der Muskelmasse und des männlichen Körperbaus. Bei altersassoziierter abnehmender Testosteronkonzentration wird eine Abnahme der Muskelmasse und -kraft bei gleichzeitiger Zunahme des vorwiegend abdominellen Fettgewebes beobachtet. Diese Veränderungen sind unter Testosteronsubstitution reversibel [8]. Insgesamt zeigt das Körpergewicht unter Testosterontherapie eher einen ansteigenden Verlauf, erklärbar durch eine Zunahme der Muskulatur bzw. der Körpermagermasse [8].

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Bei der höheren Prävalenz einer Atherosklerose bei Männern, dem HDL-Cholesterinabfall bei Knaben in der Pubertät, dem atherogenen Lipidprofil bei Frauen mit Hirsutismus und den Berichten von frühzeitiger Atherosklerose bei Athleten mit Anabolikaabusus wird allgemein angenommen, dass das kardiovaskuläre Risiko durch Androgene erhöht wird.
Betreffend Auswirkung einer Substitutionstherapie auf das Lipidprofil ist die Datenlage widersprüchlich. Im Gegensatz zu pharmakologischen Androgentherapien zeigen mehrere Studien bei einer Testosteronsubstitution im physiologischen Bereich eine signifikante Reduktion von totalem und LDL-Cholesterin, während der HDL-Cholesterinspiegel unverändert bleibt [5, 9]. Dieser protektive Einfluss von Testosteron auf die Entwicklung eines atherogenen Lipidprofils ist noch nicht genau erforscht. Vieles spricht dafür, dass durch Testosteron die viszerale Fettmasse reduziert wird und das Lipidprofil und die Insulinsensitivität verbessert werden.
Zusammenfassend nimmt man heute an, dass bei einem Testosteronmangel im Alter ein atherogenes Lipidprofil entsteht und eine Substitutionstherapie mit physiologischen Testosteronspiegeln einen günstigen Einfluss auf Lipidprofil, Fettstoffwechsel, Fettverteilung sowie Insulinsensitivität hat, womit das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden könnte. Dieser Effekt ist nur für die Anwendung im physiologischen Bereich belegt. Bei supraphysiologischer Testosterondosis (z.B. Anabolikaabusus) hingegen entsteht ein atherogenes Lipidprofil mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (HDL-Cholesterin Reduktion).

Wirkung auf den Knochen

Mit zunehmendem Alter nimmt die Knochendichte ab mit der Folge eines erhöhten Osteoporoserisikos, einerseits durch den Testosteron- und Östrogenabfall, andererseits durch körperliche Inaktivität, verminderte Muskelkraft, chronische Krankheiten oder Medikamente.
Nach Erreichen der maximalen Knochendichte (peak bone mass) im Alter von etwa 30 Jahren nimmt die Knochendichte am Wirbelkörper um etwa 1,2 bis 2% pro Jahr ab, während der Verlust der Knochendichte am kortikalen Knochen weniger ausgeprägt ist.
Bereits heute betreffen etwa 30% der Schenkelhalsfrakturen Männer. Durch eine Testosterontherapie kann die Knochendichte vor allem bei Männern mit deutlich erniedrigten Testosteronwerten [10, 11] signifikant gesteigert und damit potentiell Frakturen vorgebeugt werden. Allerdings ist unklar, ob eine Testosteronsubstitution einen direkten Einfluss auf die Knochendichte hat oder ob eine indirekte Wirkung über die periphere Umwandlung in Östrogene im Vordergrund steht. In neueren doppelblinden Studien wurde eine hohe Korrelation des Östrogenspiegels mit der Knochendichte gezeigt bei fehlender Korrelation mit dem Testosteronspiegel, was die indirekte Wirkung von Testosteron über Östradiol (E2) am Knochen wahrscheinlich macht [12, 13].

Auswirkungen auf die Sexualfunktion und die Psyche

Die Libido und sexuelle Appetenz nehmen mit sinkendem Testosteronspiegel ab und werden durch eine Substitutionstherapie gesteigert. Die erektile Dysfunktion (Impotenz) dagegen ist meist nicht durch den Androgenmangel bedingt, entsprechend kann keine wesentliche Verbesserung der Erektionsfähigkeit unter einer Testosterontherapie erwartet werden [14]. Nur in etwa 10% der Fälle ist ein Testosteronmangel die einzige Ursache einer erekti-

Quintessenz

- Bei etwa 20% der über 60jährigen Männer liegen die Testosteronspiegel im tiefnormalen oder erniedrigten Bereich (relativer hypogonadotroper Hypogonadismus).
- Im Gegensatz zur Menopause mit einem rapiden Abfall der Ovarialfunktion handelt es sich bei der testikulären Insuffizienz des alternden Mannes um eine schleichende Abnahme der Gonadenfunktion mit grossen interindividuellen Unterschieden.
- Pathophysiologisch ist der Testosteronmangel auf hypothalamische, hypophysäre und testikuläre Veränderungen zurückzuführen.
- Mögliche Symptome eines Androgenmangels sind Adynamie, Muskelschwäche, Osteoporose, Libidoverlust und depressive Verstimmungen.
- Positive Auswirkungen einer Testosteronsubstitutionsbehandlung beinhalten eine Zunahme der Muskelmasse und Abnahme der Fettmasse, eine Stabilisierung der Knochenmasse, ein günstiger Effekt auf das Lipidprofil sowie eine allgemeine Vitalitäts- und Libidosteigerung.
- Die Risiken einer Substitutionstherapie und Therapieempfehlungen sind in einem nächsten Teil beschrieben.

len Dysfunktion [15], meist sind nicht-hormonelle Gründe wie Atherosklerose, Diabetes mellitus, Polyneuropathie oder Medikamente hauptsächlich involviert.

Der Einfluss von Testosteron auf psychische Eigenschaften ist schwieriger objektivierbar. Eine vermehrte Depressionsanfälligkeit und Antriebslosigkeit bei tiefen Testosteronwerten ist wahrscheinlich. In der Rancho Bernardo Study konnte eine negative Korrelation zwischen Testosteronwerten und Punkten in der BDI-Depressionsskala nachgewiesen werden, unabhängig von anderen, auch sozioökonomischen Faktoren [16].

Auch positive Auswirkungen auf Wortgewandtheit, kognitive Fähigkeiten wie räumliches Denken, auf Schlafstörungen und allgemeines Befinden wurden mehrfach beschrieben [5, 17].

Literatur

1 Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res 1995. 43(1-3):25–8.
2 Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 1991;73(5): 1016–25.
3 Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. J Clin Endocrinol Metab 1984;59(4):756–63.
4 Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997;11(2):289–309.
5 Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1992;75(4): 1092–8.
6 Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. Science 1997;278(5337): 419–24.
7 Plourde PV, Dufau M, Plourde N, Santen RJ. Impotence associated with low biological to immunological ratio of luteinizing hormone in a man with a pituitary stone. J Clin Endocrinol Metab 1985;60(4): 797–802.
8 Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Philipps J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2):407–13.
9 Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. J Am Geriatr Soc, 1993. 41(2): p. 149–52.
10 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson E, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(12):4358–65.
11 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(8):2647–53.
12 Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann Intern Med 2000;133(12):951–63.
13 Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(6):2369–72.
14 Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. J Urol, 1997;158(5):1764–7.
15 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151(1):54–61.
16 Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(2):573–7.
17 Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. Am J Psychiatry 1998;155(10):1310–8.