

**Studiengang Präventivmedizin (M.Sc.)**

**Masterarbeit**

**Thema**

**Zusammenhang zwischen Testosteron-Defizit und  
möglichen somatischen Ursachen dafür**

vorgelegt von: Dr. med. Peter Meier-Hirschi  
geboren am: 12.07.1958 in Chur GR, Schweiz  
Matrikel Nr.: 7003465

zur

Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Aksam A. Yassin  
Facharzt für Urologie & Andrologie  
Rathausallee 94A  
D-22846 Norderstedt - Hamburg
2. Gutachter: Prof. h.c. Dr. Farid Saad  
Global Medical Affairs, Men's Healthcare  
Bayer AG  
D-13353 Berlin
- Einreichdatum: 24.08.2016

## Zusammenfassung

In der Literatur finden sich viele Angaben zur Wirkung des Testosterons, zur Symptomatik eines Testosteron-Defizits, zu den Auswirkungen eines zu hohen Spiegels durch Doping und auch internationale Guidelines zur Diagnose und Therapie des Testosteron-Defizits. Zu dessen Ursachen ist vieles bekannt, vor allem zum angeborenen Mangel, weniger zum erworbenen Mangel. Es besteht eine Liste von Ätiologien, aber ohne Angaben zu deren Häufigkeit. Dies ist der Ausgangspunkt der Arbeit. In einer allgemein-internistischen Praxis werden Daten von einer Patientenpopulation von 108 Männern mit Testosteron-Defizit erhoben. Neben den Laborwerten und der Symptomatik werden Untersuchungsbeefunde vor Therapiebeginn erfasst. Diese Angaben werden systematisch ergänzt durch eine Anamnese von Krankheiten, die in den Guidelines als Ätiologien des erworbenen Testosteron-Defizits stehen. Daraus können Prävalenzen dieser Krankheiten in der Patientenpopulation errechnet werden. Prävalenzen für die Gesamtbevölkerung sind in der Literatur zu finden. Diese werden statistisch miteinander verglichen. Für die Befunde Hodenvolumen kleiner als 15 ml, Hodenhochstand, Infertilität und verminderte Zeugungsfähigkeit und St n. Vasektomie kann in der Patientenpopulation eine höhere Prävalenz nachgewiesen werden. Zwischen Hodenvolumen (gemessen mit Orchidometern nach Prader) und Testosteron-Spiegel besteht eine Korrelation, die mit einer linearen Regression dargestellt werden kann. Eine entsprechende Korrelation zwischen dem Intervall zwischen Vasektomie und Diagnose des Testosteron-Defizits und dem Testosteron-Spiegel ist nicht signifikant. Diese Daten werden anhand der Literatur diskutiert, speziell auch im Hinblick auf Inflammation in den Testes als mögliche gemeinsame Pathogenese. Als Schlussfolgerungen werden Empfehlungen für die Präventivuntersuchung des Mannes bei Hausärzten und Urologen, für Abklärungen beim Fertilitätsspezialisten und die Forschung dargelegt.

## **Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung .....	I
Inhaltsverzeichnis .....	II
Verzeichnisse .....	IV
Zusammenstellung der Darstellungen.....	IV
Zusammenstellung der Tabellen .....	IV
Zusammenstellung der Anlagen.....	V
Zusammenstellung der Abkürzungen.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Bestehendes Wissen aufgrund der Literatur .....	2
2.1 Biochemie des Testosterons .....	2
2.2 Architektur der Testes als Hauptquelle für Testosteron .....	4
2.3 Physiologie des Testosterons.....	7
2.4 Lokale Regulationsmechanismen im Testis, speziell für die Immuntoleranz .....	12
2.5 Pathophysiologie des Testosterons.....	14
2.6 Supraphysiologische Wirkungen des Testosterons (Anabolika-Doping)17	
2.7 Testosteron – vom Anti-Aging Mittel und Sexualhormon zum metabolisch wirksamen Hormon .....	19
2.8 Diskussionen zum Thema Testosteron .....	22
2.9 Evolutionäre Aspekte .....	29
3 Fragestellung der Arbeit.....	32
4 Patienten und Methodik .....	34
4.1 Datenerhebung .....	34
4.2 Datenauswertung.....	35
4.2.1 Statistische Angaben zur Patientenpopulation .....	35
4.2.2 Prävalenz der Merkmale .....	37

4.2.3 Abhängigkeiten des Testosteron-Wertes.....	39
5 Resultate .....	41
5.1 Beschreibung der Patientenpopulation.....	41
5.2 Vergleich der Prävalenzen .....	43
5.3 Korrelationen zwischen Testosteron und Größe der Testes resp. Intervall zwischen Vasektomie und Diagnose.....	44
6 Diskussion .....	47
6.1 Mögliche Zusammenhänge zwischen Testosteron-Defizit und anderen Pathologien.....	47
6.2 Inflammation als gemeinsame Pathogenese .....	52
7 Schlussfolgerungen .....	55
Danksagung .....	I
Eidesstattliche Erklärung .....	II
Anlagen .....	III
Literaturverzeichnis.....	VII

## Verzeichnisse

### Zusammenstellung der Darstellungen

Darstellung 1	a) Nummerierung der C-Atome im Steran-Gerüst b) chemische Struktur von Testosteron c) 3D-Struktur von Testosteron (je aus commons.wiki-media.org)	2
Darstellung 2	Biosynthese der Steroidhormone (Häggström M. 2014)	3
Darstellung 3:	Histologisches Bild des Testis mit Darstellung des tubulären und interstitiellen Kompartiments (von wikispaces.com)	5
Darstellung 4:	Kurve der linearen Regression von Testosteron als Funktion der Größe der Testes mit statistischen Angaben (eigene Darstellung)	45
Darstellung 5:	Kurve der linearen Regression von Testosteron als Funktion des Intervalls zwischen Vasektomie und Diagnosestellung des Testosteron-Defizits mit statistischen Angaben (eigene Darstellung)	46

### Zusammenstellung der Tabellen

Tabelle 1:	Statistische Beschreibung der Patientenpopulation.....	41
Tabelle 2:	Daten zum Annäherungstest nach Kolmogorov-Smirnov bezüglich Normalverteilung der stetigen Daten .....	42
Tabelle 3:	Unterschiede der Prävalenzen zwischen Patientenpopulation und Gesamtbevölkerung.....	43
Tabelle 4:	Vergleich der Altersverteilung zwischen Gesamtpopulation und Untergruppe Infertilität & verminderte Fertilität respektive Vasektomie.....	44

## Zusammenstellung der Anlagen

Anlage 1	Fragebogen zur Datenerhebung in der Patientenpopulation .....	III
Anlage 2	Daten zur Quelle: Morán Cadenas F. (2015) Mumpsfälle aus der Sentinella-Erhebung 1986-2014 extrapoliert, 29.06.2015. (spezielle Auswertung des BAG, unveröffentlicht) .....	IV
Anlage 3	Mathematische Angaben zur Berechnung der Mumps-Inzidenz .....	VI

## Zusammenstellung der Abkürzungen

AR	Androgen-Rezeptor
BAG	Bundesamt für Gesundheit (der Schweiz)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHT	Dihydrotestosteron
E2	Östradiol
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
Il	Interleukin
INSL3	Insulin-like-factor 3
LH	Luteinisierendes Hormon
LOH	late-onset hypogonadism = Testosteron-Defizit des erwachsenen Mannes
n. a.	nicht verfügbar (not available)
n. s.	nicht signifikant (not significant)
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SRY	Sex determining region Y
St. b.	Zustand bei (Status bei)
St. n.	Zustand nach (Status nach)

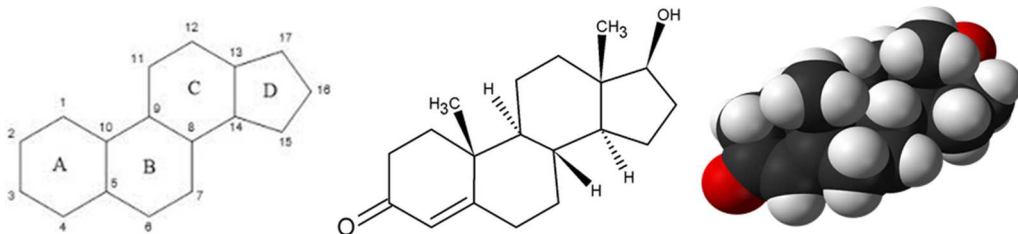
## 1 Einleitung

Schon früh wurde bei Männern im mittleren Alter eine Abnahme der Lebensenergie, der Lebenskraft, der mentalen Leistung und der sexuellen Lust wahrgenommen. Mit der Zeit konnte nachgewiesen werden, dass dies mit der Hodenfunktion zusammenhängt (Brown-Séquard Ch.-E. 1889) und später auf eine Abnahme des testikulären Hormons Testosteron zurückgeführt werden. Nach der Strukturbeschreibung und Teilsynthese dieses Hormons 1935 begann eine intensive Zeit der Forschung und des Ausprobierens der Hormonwirkungen. In den sechziger und siebziger Jahren wurden die Nebenwirkungen einer unkontrollierten Anwendung des anabol wirkenden Hormons erkannt. Die Indikation zur Therapie wurde vorwiegend auf pathologische Mangelzustände beschränkt. Erst durch die Entwicklung neuerer Derivate des Testosterons, mit denen die Dosierung einfacher möglich war und weniger Nebenwirkungen auftraten, wurden ab den achtziger Jahren wieder vermehrt Testosteron auch beim vermeintlich physiologischen Testosteronmangel des älteren Mannes eingesetzt. Gleichzeitig wurde breit die Wirkung des Testosterons auf dem Stoffwechsel und die Körperzusammensetzung mit den Folgen für die Gesundheit erforscht. Inzwischen sind internationale und europäische Guidelines etabliert, die die Testosteron-Therapie bei Testosteron-Mangel regeln. In diesen Guidelines sind die möglichen Ursachen eines primären, sekundären und late onset Testosteron-Mangels aufgelistet. Jedoch fehlen Angaben zu Prävalenzen oder relativen Häufigkeiten dieser Ätiologien, so dass die Suche danach sich mühsam präsentiert.

## 2 Bestehendes Wissen aufgrund der Literatur

### 2.1 Biochemie des Testosterons

Testosteron ist ein lipophiles Molekül und wird zu den Lipiden gerechnet. Im Gegensatz zu den Triglyzeriden enthält es keine Ester-Bindung zwischen einem Alkohol und einer Fettsäure, sondern ist in seiner Grundstruktur hydrophob. Das Grundgerüst ist ein Steran (= Cyclopentanoperhydrophenanthren), ein polycyclischer Kohlenwasserstoff, dem verschiedene kurze Kohlenwasserstoffgruppen angehängt sind. Beim Testosteron findet sich an einer Seite zusätzlich eine Keton-Gruppe (Position 3), an der anderen Seite eine Alkohol-Gruppe (Position 17) (vgl. Darstellung 1 unten).

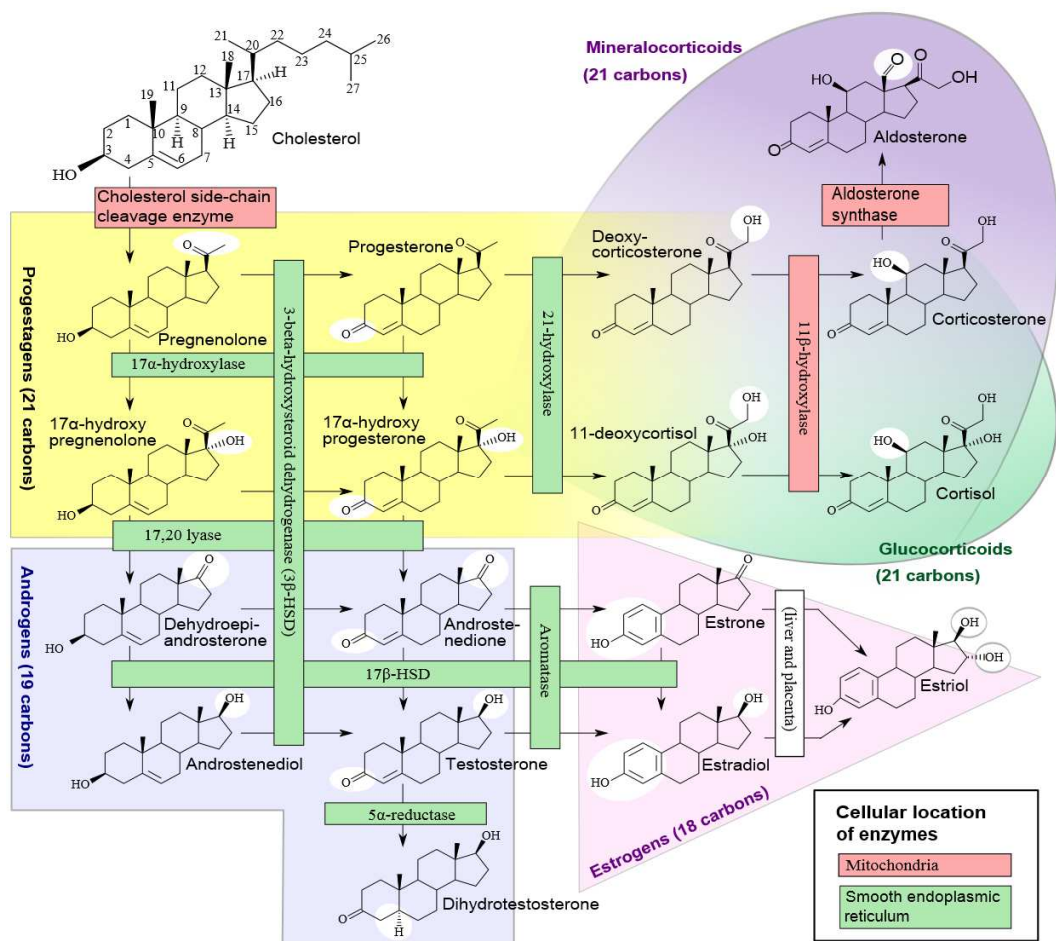


- Darstellung 1
- a) Nummerierung der C-Atome im Steran-Gerüst
  - b) chemische Struktur von Testosteron
  - c) 3D-Struktur von Testosteron (je aus commons.wikimedia.org)

Für die Biosynthese wird Cholesterin als Ausgangsprodukt verwendet. Dieses entnimmt die Zelle aus den Plasma-Lipoproteinen, synthetisiert es de novo aus Acetat oder löst es aus dem zellinternen Lipid-Reservoir. Der folgende Schritt ist der Transport durch die Mitochondrienwand. Dies geschieht mit Hilfe von Steroidogenic Acute Reaction-Protein (StAR). Die Synthese dieses Proteins wie auch die Freisetzung von Cholesterin aus dem Lipid Reservoir durch die Cholesterin-Hydroxylase wird durch die Hypophysen-Hormone Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) in der Nebennierenrinde und Luteinisierendes Hormon (LH) in den Gonaden gesteuert. Im Mitochondrium schneidet ein Enzym der inneren Membranwand, das Cytochrom P450 side-chain-cleavage (P450scc), die lange Seitenkette des Cholesterins weg. Damit entsteht Pregnenolon, die Muttersubstanz aller Steroidhormone (vgl. Darstellung 2 auf S. 3). Die nächsten Schritte



erfolgen im glatten endoplasmatischen Retikulum: Durch die 17 $\alpha$ -Hydroxylase (andere Namen für dieses Enzym: 17,20-Desmolase oder auch CYP17A1) erfolgt eine Hydroxylierung in Position 17 und in einem weiteren Schritt durch dasselbe Enzym die Abspaltung der Keton-Gruppe und Oxidation der Hydroxylgruppe, so dass Dehydroepiandrosteron (DHEA) entsteht. Die 17 $\alpha$ -Hydroxylase braucht als mitwirkendes zweites Enzym die Hilfe von Cytochrom P450 (Oxido-)Reduktase (POR) für den Elektronentransfer. Von DHEA ausgehend erfolgt die weitere Umwandlung durch das Enzym 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Androstendion



Darstellung 2 Biosynthese der Steroidhormone (Häggström M. 2014)

und durch das Enzym 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Testosteron. Eine weitere Möglichkeit der Biosynthese erfolgt durch Umkehrung der ersten drei Schritte und geht über Progesteron. Die Aktivität der 17 $\alpha$ -Hydroxylase ist ab-

hängig vom Alter und dem Wachstumshormon ist. Zudem wird sie durch das Einwirken pro-inflammatorischer Zytokine eingeschränkt. Die Expression der 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase wird durch LH geregelt.

Das Testosteron wird durch die Aromatase in Östradiol (E2) {Androstendion auf demselben Weg zu Östron (E1)} und so in die weiblichen Sexualhormone umgewandelt. Die Aromatase benötigt für diesen Schritt die Mithilfe der Cytochrom P450 (Oxido-)Reduktase (POR). Dieser Vorgang wird bei Adipositas verstärkt, indem die Aromatase im Fettgewebe zunimmt. Alkohol-Konsum ist ebenfalls ein potenter Verstärker dieser Transformation durch Induktion der Aromatase. Die Östrogene wirken einerseits protektiv gegen Osteoporose und Atheromatose der Gefäße, führen aber andererseits auch zu Gynäkomastie und Veränderungen der Prostata.

Ein weiterer Metabolisationsweg ist der durch die 5 $\alpha$ -Reduktase zu Dihydrotestosteron (DHT). Diese Transformation findet meistens lokal im Gewebe statt. DHT ist das Androgen mit der stärksten Bindung an den Androgen-Rezeptor (AR), wirkt sich aber negativ auf Kopfbehaarung (männliche Alopezie) und Prostata aus (Lauber-Biason A. 2014, S. 216 f).

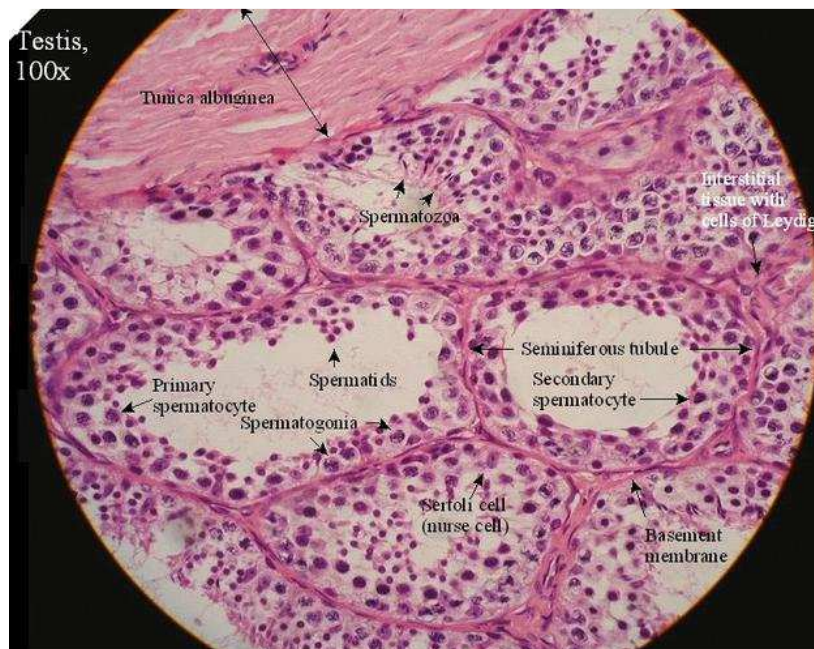
Der Abbau des Testosterons geht über die Metabolisation zu 17-Ketosteroiden (z. B. Androsteron, 3 $\alpha$ -Androstanediol) und Elimination über die Nieren oder nach Glukuronidierung in der Leber über die Galle (Nieschlag E. et al. 1997, S. 43 f.).

## **2.2 Architektur der Testes als Hauptquelle für Testosteron**

Embryologisch entstehen die Urogenaden in der 4. Schwangerschaftswoche in unmittelbarer Nachbarschaft der Nieren. Sie werden aus dem Mesoderm, dem mittleren Keimblatt, gebildet und sind zu Beginn bezüglich Geschlecht indifferent. Erst in der 6. Schwangerschaftswoche wird beim männlichen Föten der Transkriptionsfaktor Sex determining region Y (SRY) auf dem Y-Chromosom aktiviert. Zusammen mit dem Steroidogenic factor 1 (SF1) werden Familien von weiteren Transkriptionsfaktoren stimuliert, die die weitere Entwicklung zum männlichen Föten prägen. Mesenchymale Zellen umhüllen die Keimzellen mit den Sertoli-Zellen, so dass die Keimstränge entstehen. Ebenso wandern die Leydig-Zellen ein und bilden den Insulin-like factor 3 (INSL3), der das Gubernaculum ausbildet,

das die Gonaden im Laufe des embryonalen Wachstums zum Leistenkanal führt. In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten wandern dann die Gonaden unter dem Einfluss von Testosteron in ihre definitive Lage ins Skrotalfach.

Histologisch lassen sich zwei Kompartimente in den Testes unterscheiden: Ein tubuläres Kompartiment (tubuli seminiferi), in dem die Spermiogenese stattfindet und das die exokrine Funktion der Gonaden beinhaltet, sowie ein interstitielles Kompartiment, das neben der Stützfunktion immunologische und neurale Funktionen und die endokrine Sekretion der Testes beinhaltet (vgl. Darstellung 3).



Darstellung 3: Histologisches Bild des Testis mit Darstellung des tubulären und interstitiellen Kompartiments (von wikispaces.com)

Das tubuläre Kompartiment füllt etwa 80 Prozent des Hodenvolumens aus. Der menschliche Hoden enthält zirka sechshundert tubuli seminiferi von je zirka 60 cm Länge. Diese sind durch interstitielle Septen in Kammern mit eins bis drei stark gewundenen tubuli unterteilt. Jeder tubulus enthält neben den Keimzellen zwei unterschiedliche somatische Zellen. Die peritubulären Zellen sind Myofibroblasten und liegen außen auf der Basalmembran auf. Sie sind fähig zur Kontraktion. So werden die reifen Spermatiden zum Ausgang des tubulus seminiferus und zum Nebenhoden hinbewegt. Gleichzeitig produzieren sie Substanzen

für das interstitielle Kompartiment wie Kollagen, Zelladhäsionsproteine und unterschiedliche Verbindungsproteine wie Laminine und Fibronectin. Eine Störung dieser Zellen führt zu Fibrose der Wände der tubuli seminiferi und zu zunehmendem Verlust der Spermiogenese. Die Sertoli-Zellen befinden sich im tubulus seminiferus, sind an der Basalmembran angeheftet und haben eine stark verzweigte Oberfläche. Sie bilden etwa 35-40 Prozent des Volumens der tubuli und dienen als Stützstruktur für die Keimzellen. Zudem üben sie durch die Produktion verschiedener Substanzen wie Prostaglandine, Wachstumsfaktoren, Zytokine, etc. starke lokale Interaktionen aus. Außerdem bilden sie das Hormon Inhibin B, das auf die Hypophyse wirkt und die Sekretion von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) hemmt. Die Sertoli-Zellen scheinen sich nur bis zur Pubertät zu teilen, so dass ihre Zahl beim Erwachsenen konstant bleibt. Ihre Aufgabe ist es, die Spermiogenese funktionell und örtlich aufzuteilen. Im basalen Anteil sind die Sertoli-Zellen durch tight junctions miteinander verbunden und bilden so eine Barriere (Blut-Testis-Barriere) zwischen umgebendem Interstitium mit Blutgefäßen und immunologischen Zellen und dem Tubuluslumen und auch zwischen den diploiden und den haploiden Keimzellen. Die haploiden Keimzellen entstehen erst in der Pubertät und haben deshalb keine angeborene immunologische Toleranz. Hinter dem immunologischen Schutz dieser Barriere findet die Spermiogenese vom Spermatozyt bis zum Spermatid statt. Die sich entwickelnden Zellen wandern an der Sertoli-Zelle bis gegen das Lumen des Kanals hin. Sobald die Reifung abgeschlossen ist, löst sich der Spermatid von der Sertoli-Zelle und wird durch Flüssigkeit, die die Sertoli-Zelle ebenfalls bildet, und die Kontraktionen der peritubulären Zellen zum Kanalausgang und zum Nebenhoden transportiert. Dort findet eine weitere Reifung zum Spermium statt.

Das interstitielle Kompartiment umfasst zirka 12-15 Prozent des Hodenvolumens. Zirka 10-20 Prozent wird durch die Leydig-Zellen besetzt. Beim Erwachsenen sind sie reich an glattem endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien mit großen Cristae. Diese Charakteristika verbindet sie mit andern Steroidproduzierenden Zellen, denn an diese Strukturen ist die Steroid-Synthese gebunden. Sie sind wahrscheinlich mesenchymale Zellen. Ihre Teilung und Differenzierung findet unter dem Einfluss des Hypophysenvorderlappen-Hormons LH und von Wachstumsfaktoren der Sertoli-Zelle statt. Daneben finden sich Blutge-

fäße, immunologisch aktive Zellen, vornehmlich Makrophagen aber auch Lymphozyten und Mastzellen sowie Nervenfasern (Nieschlag E. et al. 1997, S. 11 ff.).

### **2.3 Physiologie des Testosterons**

Testosteron wird bei Mann und Frau in der Nebenniere und in den Gonaden gebildet. Beim Mann entstehen etwa 95 Prozent in den Testes in den Leydig-Zellen und 1 Prozent in der Nebennierenrinde, der Rest entsteht durch Umwandlung von Vorläuferhormonen in der Peripherie. Bei der Frau entsteht es etwa je zur Hälfte in den Eierstöcken und in der Nebennierenrinde. Der Testosteron-Spiegel im Blut ist beim Mann etwa 10-fach höher als bei der Frau.

Das Testosteron wird im Blut einerseits fest an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden. Der Anteil der Fraktion ist zirka 60 Prozent. Dieses Eiweiß wird hauptsächlich in der Leber produziert. Es steigt durch proinflammatorische Zytokine und eine hohe Konzentration von Östrogenen oder Thyroxin an und wird abgesenkt durch Insulin, Insulin-like growth factor 1, hohe (exogene) Androgen-Spiegel und dem Vorliegen einer Lebersteatose. Andererseits erfolgt eine schwache Bindung an Albumin (Anteil zirka 38 Prozent). Das Testosteron dieser Fraktionen wird durch Endozytose in die Zelle aufgenommen (Hammes A. et al. 2005). Nur 1-2 Prozent des Testosterons liegt im Serum frei vor und diffundiert direkt in die Zielzelle (Lauber-Biason A. 2014, S. 202).

Die Testosteron-Produktion wird durch das übergeordnete Hypophysen-Vorderlappenhormon LH stimuliert. Die Rückkopplung geht einerseits direkt über die Blockierung der Sekretion von LH in der Hypophyse, andererseits über die Bindung von Testosteron (oder seiner Metaboliten DHT und E2) an übergeordnete Neurone in Kernen des medialen Hypothalamus. Dadurch wird die Sekretion des Peptids Kisspeptin gehemmt. Kisspeptin selbst stimuliert im vorderen Hypothalamus die Sekretion von Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH). Kisspeptin wird ebenfalls durch Rückmeldungen aus dem Energiestoffwechsel, z. B. durch Leptin, gesteuert. Auf diesem Weg hemmt Hungern durch Absinken von Leptin im Blut die Synthese der Sexualhormone und die Reproduktion. Die Zunahme des Fettgehalts im präpubertären Körper löst über Ansteigen von Leptin und Stimulation von Kisspeptin die pulsatile Ausschüttung von GnRH und damit die Pubertät aus. Die Neuronen, die GnRH sezernieren, stammen ursprünglich aus

dem tractus olfactorius. Dies erklärt die Symptomatik beim Kallmann-Syndrom: Testosteron-Defizit verbunden mit Anosmie. Die Sekretion von GnRH und damit von LH und von FSH erfolgt pulsatil, etwa 4-8 Mal in 4 Stunden. (Lauber-Biason A. 2014, S. 200). LH wirkt auf die Leydig-Zelle und stimuliert die Testosteron-Synthese. FSH wirkt auf die Spermato gonien und leitet in der Pubertät die Spermiogenese ein. Beim Erwachsenen hat es mehr trophische Funktion auf die Sertoli-Zellen und kann nach Schädigung der Spermiogenese durch Teilung der primären Spermato gonien diese wieder fördern. Nach der Pubertät ist Testosteron das wichtigste Hormon zur Steuerung der Spermiogenese, wobei eine positive Rückkopplung über die Sertoli-Zellen besteht (Nieschlag E. et al. 1997, S. 31 f).

Die Testosteron-Wirkung beginnt mit der Aufnahme in die Zelle. Das freie Testosteron diffundiert, da es lipophil ist, durch die Zellmembran. Das Protein-gebundene Testosteron kann sich an der Zelloberfläche an das Zellimport-Protein Megalin binden und wird durch Endozytose inkorporiert (Hammes A. et al. 2005). Im Zytosol bindet Testosteron wahrscheinlich nach Umwandlung in DHT an den AR. Dadurch ändert sich die Konformation des AR, und der Hormon-Rezeptorkomplex wird in den Zellkern eingeschleust. Hier werden unterschiedliche Genaktivitäten durch Bindung an hormone-responsive elements (HRE) in regulatorischen Elementen der DNA und unter Mitwirkung von verschiedenen Ko-Regulatoren beeinflusst. Danach wird das Testosteron aus dem Hormon-Rezeptorkomplex abgespalten und aus der Zelle geschleust. Die unterschiedlichen Mengen dieser Faktoren und die unterschiedlichen Ko-Regulatoren sind mitverantwortlich für die Zeit- und Gewebespezifische Wirkung des Testosterons (Lauber-Biason A. 2014, S. 198). Daneben sind auch Wirkungen von Testosteron bekannt, die nicht Genom-vermittelt und somit rasch verfügbar sind. Dies geschieht durch intrazelluläre Mobilisation von  $Ca^{2+}$  über einen Inositoltriphosphat (IP3)-vermittelten Weg oder durch eine Zellantwort auf die Bindung des Testosteron-SHBG-Komplexes an die Zelloberfläche. Dazu gehört u. a. die Aktivierung von Immunzellen (Losel R.M. et al. 2003).

Die Hauptwirkung des Testosterons ist seine anabole Wirkung auf den Protein-stoffwechsel mit Vermehrung der Muskelmasse, Vermehrung der Knochenmatrix,

so dass dort stabilisierender Calcium-Apatit eingelagert werden kann (Kraenzlin M. und Meier C. 2014), eine Steigerung der Erythropoese und Förderung des Immunsystems. Die Zytokine, die zwischen den Immunzellen für Stimulation oder Inhibition spezifischer Zelllinien zuständig sind, sind Peptide. Die Beeinflussung des Immunsystems wirkt sich allgemein als anti-inflammatorische Wirkung aus (Malkin C. et al. 2004) und speziell durch einen TH2/TH1-Shift als anti-inflammatorisch und anti-autoimmun aus. Dies geschieht durch Vermehrung der immunsupprimierend wirkenden Treg-Lymphozyten (CD4+ CD25+ Foxp3) (Fijak M. et al. 2011). Ein verantwortlicher Mechanismus für die generelle anabole Wirkung des Testosterons scheint die Verminderung der Oxidation von Proteinen zu sein (Gibney J. et al. 2005).

Die anabole Wirkung teilt Testosteron mit allen männlichen Sexualhormonen (DHEA, Androstendion, DHT). Im Erwachsenenalter sind dies die einzigen anabolen Hormone, da das Wachstumshormon schon im jungen Erwachsenenalter praktisch nicht mehr gebildet wird.

Zusätzlich verfügt Testosteron über verschiedene weitere metabolische Wirkungen:

Auf den Fettstoffwechsel: Testosteron hemmt die Adipozyten-Lipoprotein Lipase. Dadurch werden weniger Lipoproteine in die Zellen aufgenommen. Es entsteht eine Verminderung der Fettsynthese in den Adipozyten und der Fettmasse, gerade auch im Bauchraum (lipolytische Wirkung). Weiter werden im Adipozyten und der Leberzelle verschiedene Enzyme des Fettstoffwechsels vermindert. Dadurch sinken das totale Cholesterin und Anteile des low density Lipoprotein-Cholesterins (LDL-Cholesterin) ab. Diese Effekte werden dadurch verstärkt, dass durch Testosteron auch Schlüsselregulatoren des Stoffwechsels wie peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) vermindert und Liver X receptor (LCX) erhöht werden. In den Muskelzellen verstärkt Testosteron die Fettoxidation als weiteren günstigen Effekt auf die Blutfette (Kelly D.M. und Jones T.H. 2013).

Auf den Kohlehydratstoffwechsel: Aus der Nahrung und dem viszeralem Fettgewebe gelangen freie Fettsäuren über das Pfortaderblut zur Leber. Im Übermass

bewirken sie in der Leberzelle eine Insulin-Resistenz mit Vermehrung der Glukoneogenese und letztlich der Ausbildung einer Lebersteatose. Im Fettgewebe selber stimulieren die freien Fettsäuren die Synthese von Zytokinen wie tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (Il-6) durch Aktivierung von nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) und damit die Einwanderung von Lymphozyten und Makrophagen. Dies verstärkt die Effekte der Insulin-Resistenz und führt zum metabolischen Syndrom und weiter zu einem Diabetes mellitus Typ 2. Testosteron stimuliert in Muskelzellen und Leberzellen die Ausbildung von Insulin-Rezeptoren und in den Muskelzellen Glukose Transportprotein 4 (GLUT4) für die intrazelluläre Aufnahme und Enzyme des Glukoseabbaus in der Glykolyse, im Pentosephosphat-Zyklus, in der oxidativen Phosphorylierung und in der Glykogensynthese. Diese Wirkungen werden durch die anti-inflammatorische Wirkung auf die Adipozyten verstärkt. (Kelly D.M. und Jones T.H. 2013).

Beide metabolischen Wirkungen hemmen so die Entstehung von Cholesterin- und Fettablagerungen in den Arterienwänden und die entzündlichen Veränderungen in diesen Depositen. Damit wird der Arteriosklerose in den Koronargefäßen, den zerebralen Gefäßen und den peripheren Arterien entgegengewirkt (Kaufman J.M. und Vermeulen A. 2005; Wang C. et al. 2011; Saad F. 2014; Saad F. et al. 2015b).

Daneben wirkt Testosteron auch als neurohumeraler Messenger, indem es die regenerierende Wirkung von Serotonin unterstützt und so gegen Depressivität und Angst wirkt (Kaufman J.M. und Vermeulen A. 2005). Zudem schützt es im Hippocampus die Neuronen vor dem Cortisol-Stress und bewahrt so die Kognition (Moffat S. et al. 2002; Tan R.S. und Pu S.J. 2003). Testosteron hemmt im paranukleären Nucleus des Hypothalamus die CRH-Produktion und schützt so vor Stress-Auswirkungen (Stressmodulation im Sinne von Stressresistenz). Dieser Mechanismus wirkt sich auch als Schutz vor affektiven Störungen wie Angst und Depression aus (Bao A.-M. und Swaab D.F. 2011). Auf das Verhalten des Individuums scheint es auch Auswirkungen zu haben. Diese Effekte reichen vom Eingehen von mehr Risiko bis zu sozialerem Verhalten. Die Untersuchungen sind diesbezüglich noch nicht geschlossen. Es gibt Hinweise, dass aggressives Verhalten, das bisher als Testosteron-Wirkung galt, eher auf die Vorstufen DHEA



und DHEA-Sulfat (DHEAS) zurückgeführt werden können (Soma K.K. et al. 2015).

Und letztlich hat es direkte sexuelle Wirkungen, die zur Hauptsache in der Steigerung der Libido bestehen und zwar bei Mann und Frau. Beim Mann ist es weiter wichtig für den Erhalt der erektilen Funktion und die Förderung der Spermiogenese (Sharpe R.M. 1984). Ein Schritt in der Spermiogenese in der frühen ersten meiotischen Teilungsphase bei den Mitt-pachytenen Spermatozyten wird direkt durch Testosteron über die Sertoli-Zelle beeinflusst (Russell L.D. und Clermont Y. 1977).

Neben diesen basalen Funktionen gibt es beim männlichen Individuum noch drei spezielle Phasen der Testosteron-Wirkung:

Intrauterin wird ab der 6.-10. Schwangerschaftswoche der Transkriptionsfaktor SRY aktiviert. Das führt zur Produktion von Testosteron und zur Ausbildung der Genitalien männlicher Ausprägung (= genitale Virilisation) mit Ausbildung des Penis, des Skrotums und der Prostata, mit der Wanderung der Urogenaden ins Skrotalfach und der Ausbildung der Testes. Diese Vorgänge geschehen zu einem großen Teil durch lokale Umwandlung von Testosteron in DHT.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte und den ersten sechs Monaten postnatal steigt das Testosteron auf pubertäre Werte an. Dadurch erfolgt eine Programmierung des Gehirns (= neuropsychologische Virilisation) bezüglich Geschlechtsidentität, Geschlechtsorientierung und Geschlechtsverhalten. Strukturell zeigt sich dies in der Volumenvermehrung bestimmter hypothalamischer Kerne (Intermediate nucleus of the hypothalamus, interstitial nucleus of the anterior hypothalamus-1) und in Vernetzungen von Kernen und Rezeptorausbildungen an den Neuron-Oberflächen. Man nimmt an, dass dies nach Aromatisierung zu E2 geschieht. Dadurch entstehen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und räumliche Vorstellung und Orientierung (Bao A.-M. und Swaab D.F. 2011; Ngun T.C. et al. 2011). Bei weiblichen Föten wird das aus dem Blut reichlich vorhandene E2 durch das  $\alpha$ -Fetoprotein gebunden, so dass diese Wirkung aufs Gehirn unterbleibt (Swaab D.F. 2007).

In der Pubertät erfolgt durch den starken Anstieg von DHEA und Testosteron die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Penis- und Hodenwachstum, Aufnahme der Spermiogenese, Bartwachstum sowie Körper- und Geschlechtsbehaarung (Lauber-Biason A. 2014, S. 203).

Die Aktivität des Testosterons ist nicht die ganze Zeit konstant. Es gibt tageszeitliche Schwankungen und Veränderungen über die Lebensspanne.

Das Testosteron steigt zum Morgengrauen mit den anderen Steroidhormonen und dem Thyroxin auf einen Maximalwert an und fällt im Verlauf des Vormittags ab, bis es um den Mittag die halbe Höhe erreicht. Nach der Abenddämmerung erreichen die Konzentrationen die tiefsten Werte bis gegen 4 Uhr morgens, wenn der Kreislauf wiederbeginnt. Diese zirkadiane Rhythmik ist beim jungen Mann stark ausgeprägt und flacht mit dem Älterwerden immer mehr ab (Lauber-Biason A. 2014, S. 202).

Auch über die Lebensdauer eines Mannes ist die Aktivität von Testosteron nicht konstant. Wie schon erwähnt, beginnt die Produktion in der 6.-10. Schwangerschaftswoche und steigt intrauterin an. In den ersten Monaten nach der Geburt steigt das Testosteron auf fast pubertäre Werte an. Danach fällt der Testosteron-Spiegel praktisch auf null ab. Ab dem 6.-7. Lebensjahr ist bei Knaben und Mädchen DHEA das wichtigste Androgen. Mit Pubertätsbeginn setzt die Testosteron-Synthese wieder an und erreicht im Alter von 20-30 Jahren maximale Spiegel, die von Individuum zu Individuum aber unterschiedlich hoch ausfallen können. Nach dem 30. Lebensjahr beginnt der Spiegel abzufallen und erreicht um das 45. Lebensjahr gerade noch die Hälfte des Maximalwertes (Lauber-Biason A. 2014, S 203). Das Testosteron bleibt danach bis ins hohe Alter etwa auf diesen Werten. Eine deutliche weitere Abnahme ist meist Folge von Komorbiditäten (Kelsey T.W. et al. 2014).

## **2.4 Lokale Regulationsmechanismen im Testis, speziell für die Immuntoleranz**

Im tubulären Kompartiment des Hodens sind unter physiologischen Bedingungen keine immunkompetenten Zellen vorzufinden. Die Keimzellen verfügen über fast keine oder gar keine major histocompatibility complex (MHC)-Antigene und sind

so für Immunzellen des unspezifischen Systems (Makrophagen, Granulozyten) praktisch nicht erkennbar. Die Sertoli-Zellen bilden oberhalb der Schicht der Spermato gonien tight junctions aus, die auch für kleine Moleküle nur selektiv passierbar sind. Damit ist die Spermiogenese unter physiologischen Bedingungen vor entzündlicher Schädigung geschützt.

Im interstitiellen Kompartiment befinden sich unterschiedliche immunkompetente Zellen: Makrophagen, dendritische Zellen und Mastzellen. Die Makrophagen bestehen aus zwei unterschiedlichen Populationen: Die vorherrschende Population bildet keine pro-inflammatorischen Zytokine wie  $IL-1\beta$  oder tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) aus. Sie sezerniert eher anti-inflammatorische Zytokine. Die Aufgabe dieser Population scheint es zu sein, durch engen Kontakt zu den Leydig-Zellen die Testosteron-Produktion zu steuern und die Immuntoleranz im Hoden zu gewähren. Die zweite Population kann pro-inflammatorische Zytokine bilden. Sie garantiert dadurch die Infekt-Abwehr und ist bei Infertilität vermehrt vorzufinden. Die dendritischen Zellen sind die eigentlichen Antigen-präsentierenden Zellen im Hoden. Die ruhenden dendritischen Zellen helfen durch verschiedenen Zytokine und colony-stimulating factors mit, die Immuntoleranz im Hoden aufrecht zu erhalten. Beim Auftreten von Zelluntergang durch Trauma, Hitze, Infekt, etc., werden Hitzeschock-Proteine an der Oberfläche apoptotischer Zellen präsentiert. Dies aktiviert die dendritischen Zellen, so dass sie stark eine Entzündungsreaktion stimulieren. In der Folge wandern verschiedene Lymphozytenpopulationen in den Testis ein. Diese wiederum können die im interstitiellen Kompartiment verteilten Mastzellen aktivieren, die die verschiedenen Sekrete ihrer Vesikel entleeren. Durch die biogenen Amine und Zytokine wird die vaskuläre Permeabilität erhöht, was zu Schwellung führt, und auch die Blut-Testis-Barriere eröffnet. Die ebenfalls sezernierte Tryptase aktiviert die Kollagen-Synthese und bewirkt eine Fibrose im interstitiellen Kompartiment und um die tubuli seminiferi und auch die Ausbildung von Granulomen. Gleichzeitig werden weitere Makrophagen in den Testis rekrutiert und aktiviert. Dies ist ein möglicher Weg, der zu Autoimmun-Orchitis führen kann. Durch die entstandene Inflammation wird die Blut-Testis-Barriere eröffnet, so dass die Entzündungsreaktion sich auf das tubuläre Kompartiment ausdehnt und die Spermiogenese schädigt, was zu Infertilität führen kann (Nieschlag E. et al. 1997, S. 37. ff; Fijak.M. und Meinhardt A. 2006). Die Auswirkungen auf die

Leydig-Zellen wurde bisher nicht untersucht, da das Testosteron lange Zeit auf normaler Höhe bleibt.

Ein weiterer wichtiger Faktor, um die Immuntoleranz im Testis aufrecht zu erhalten, sind die verschiedenen Zytokine, Chemokine, Prostaglandine und Hormone. Am besten untersucht ist der Effekt von Testosteron. Testosteron unterdrückt die Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Il-1 $\beta$ , Il-6 und Interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), von anti-inflammatorischen Zytokinen wie Il-10 und von Chemokinen wie monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Der Anstieg der Monozyten und von zytotoxischen Lymphozyten wird gebremst und dafür die immuntolerant wirkenden regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) vermehrt angelockt. Diese Wirkungen auf die Immunzellen geschehen ohne Verzögerung über den nicht-genomischen Weg (Fijak M. et al. 2011).

Ein weiterer Faktor liegt im speziellen Ernährungsweg der Keimzellen. Diese sehr Stoffwechsel-reichen und Energie-konsumierenden Zellen haben keinen direkten Zugang zu Blutgefäßen. Eine Arteriole umgibt einen tubulus seminiferus. Die Keimzellen sind von der Blutversorgung durch interstitielles Gewebe, die peritubuläre Zellschicht, die Basalmembran und die Sertoli-Zellen getrennt. Die Nährstoffe werden über die Interzellularflüssigkeit transportiert und müssen die tight junctions der Sertoli-Zellen passieren.

Das Blut wird in den Kapillaren durch das Endothel filtriert. Dieser Filter stellt für gewisse Substanzen schon eine Barriere dar. Die Strömungsgeschwindigkeit der interstitiellen Flüssigkeit wird vorwiegend durch den Einfluss ins Kompartiment bestimmt. Dies bestimmt auch die Versorgung mit Nährstoffen für die umgebenden Zellen. Der Zufluss an interstitieller Flüssigkeit wird unter physiologischen Umständen durch Testosteron geregelt. Die Testosteronmenge im Testis wiederum wird durch die Keimzellen gesteuert. Da die Keimzellen über keine AR verfügen, geschieht dies durch Vermittlung der Sertoli-Zellen, die ein lokales Hormon oder Zytokin an die Leydig-Zellen aussenden (Sharpe R.M. 1984).

## **2.5 Pathophysiologie des Testosterons**

Bekannte Einflussfaktoren, die den Testosteron-Spiegel absenken, sind Adipositas, chronisch entzündliche Krankheiten und überhaupt schwere Allgemeinkrank-

heiten. Bei der Adipositas wirkt sich v.a. die viszerale Fettmenge durch ihre Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen ungünstig auf die Testosteron-Synthese aus. In diesem Umfeld sind jedoch noch viele Fragen offen, speziell die der Kausalität: Bedingt das Testosteron-Defizit eine viszerale Adipositas oder umgekehrt? (Kaufman J.M. und Vermeulen A. 2005).

Daneben gibt es die klassischen primären und sekundären Ätiologien eines Hormon-Defizits:

Mit primär sind Pathologien bezeichnet, die die Hodenfunktion betreffen. Kongenital sind z. B. Aberrationen im Y-Chromosom (Klinefelter-Syndrom, etc.). Als erworbene Störungen werden namentlich genannt: Hodenentzündungen im postpubertären Alter, speziell bei Mumps, Hodenhochstand, Hodentumoren, Hodentorsion und Hodentraumatias. Die angeborenen Störungen sind relativ selten und bewegen sich von 1:500 bis 1:10'000 Geburten. Zu den erworbenen Störungen gibt es keine genauen Angaben.

Mit sekundär sind Pathologien der Hypophyse gemeint. Hier werden genannt: Hypophysenadenome mit Verdrängung der FSH- und LH-bildenden Zellen, speziell das Prolaktinom, Hypophysentraumatias und das Kallmann-Syndrom. Bei den primären Ätiologien steigt durch das wegfallende Testosteron-Feedback das LH, evtl. auch das FSH sekundär an. Bei den sekundären Formen ist LH und evtl. FSH tief (Wang C. et al. 2010).

Es gibt eine von den bisher beschriebenen Ätiologien unterschiedliche Form des Testosteron-Defizits mit Hypophysen-Hormonen, die nur wenig oder gar nicht verändert sind. Hier wird sowohl eine Störung der Hodenfunktion als auch von Hypothalamus und Hypophyse angenommen. Da diese Veränderungen vor allem beim älteren Mann auftreten, werden sie unter dem Begriff LOH zusammengefasst.

Zusätzlich gibt es Patienten mit einer angeborenen teilweisen oder vollständigen Resistenz gegen die Androgen-Wirkung im peripheren Gewebe. Dies entsteht durch Mutationen im AR mit verschiedenen Auswirkungen, die sich auch in unterschiedlichen Ausprägungen der testikulären Feminisierung äußern. Diese Veränderungen sind allerdings sehr selten.

Es sind viele Symptome des Testosteron-Defizits bekannt:

- Antriebslosigkeit
- Energielosigkeit, Erschöpfung
- Abnahme der physischen Kraft
- Gliederschmerzen
- Gereiztheit und Depression
- Stress-Intoleranz
- Schlafstörung
- Abnahme der Gedächtnisleistung
- Libidoverlust
- erektile Dysfunktion
- seltenere und verminderte Erektionen nachts und beim Erwachen
- plötzliche Schweißausbrüche (Wallungen).

Als spezifisch gelten allerdings nur der Libidoverlust und die selten auftretenden Wallungen.

Typische körperliche Befunde sind:

- Hodenatrophie
- verminderte Bart- und Körperbehaarung
- weibliches Geschlechtsbehaarungsmuster
- Gynäkomastie
- Osteoporose
- relative Sarkopenie (in der Bio Impedanz-Messung, in der MRI-Untersuchung)
- Rückgang der Erythropoiese (Zahl der Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit)
- welke Haut (trocken, feingefältelt und blass).

Aus Korrelationsstudien wurde ersichtlich, dass bei einem Testosteron-Spiegel unterhalb 8 nmol/l (gemessen bei einer Blutentnahme am Morgen bis 11 Uhr) die Inzidenz für folgende Krankheiten deutlich zunimmt:

- Diabetes mellitus

- Osteoporose
- Sarkopenie mit Gebrechlichkeit
- koronare und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Deshalb ist dieser Wert als Grenze der absolut notwendigen Indikation für eine Testosteron-Therapie anerkannt (Wang C. et al. 2010; Dohle G.R. et al. 2013). Da die ersten Symptome, die einem Testosteron-Defizit zugeordnet werden können, schon bei Werten unterhalb von 12 nmol/l auftreten, wurde eine Zone zwischen 8-12 nmol/l definiert, die zusammen mit entsprechender Symptomatik die Testosteron-Therapie sinnvoll macht und erlaubt (Zitzmann M. et al. 2006; Wang C. et al. 2010). In dieser Relativzone kann das freie Testosteron ein zusätzliches Entscheidungskriterium liefern. Das freie Testosteron wird entweder mittels Äquilibrium-Dialyse bestimmt oder errechnet. Dazu existiert eine verbreitete Berechnung von Vermeulen, die in den Ergebnissen gut mit der analytischen Bestimmung korreliert (Vermeulen A. 1999). Sie benötigt die Bestimmung von Gesamttestosteron, SHBG und Serumalbumin. Die Gleichung selber ist publiziert von de Ronde (de Ronde W. et al. 2006) und von Fiers und Kaufman auf <http://www.issam.ch/freetesto.htm> veröffentlicht. Werte von freiem Testosteron unter 225 pmol/l gelten hier als pathologisch (Wang C. et al. 2010).

So beruht die Diagnostik des Testosteron-Defizits auf der Kombination von Symptomatik verbunden mit typischen klinischen Befunden und den Laborwerten (Wang C. et al. 2010).

## **2.6 Supraphysiologische Wirkungen des Testosterons (Anabolika-Doping)**

Testosteron wurde 1935 erstmals chemisch beschrieben und im gleichen Jahr ausgehend von Cholesterin künstlich synthetisiert. Damit war der Weg frei für eine breite Nutzung. Aufgrund der Hydroxylgruppe in Stellung 17 war chemisch eine einfache Derivatisierung durch Alkylierungen und Veresterungen zu verschiedenen Substanzen möglich. So wurden die orale Bio-Verfügbarkeit verbessert, die Halbwertszeit verlängert und auch die Wirkung verstärkt. Mit diesen Substanzen konnte auch eine anabole Wirkung des Testosterons, also erhöhte Stickstoffretention im Körper, Nachweis der vermehrten Muskelbildung, der verstärkten Knochenmasse und eines verbesserten Wohlfühlens nachgewiesen

werden. 1950 wurde dann der erste dokumentierte Missbrauch von Anabolika bei russischen Gewichthebern bekannt. Nach dieser Zeit traten in verschiedenen Kraftsportarten immer neue Rekorde auf. Doch erst 1970 konnte eine geeignete Bestimmungsmethode gefunden werden, um die exogene Zufuhr von Anabolika nachzuweisen. 1975 erklärte das Internationale Olympische Komitee IOC die Anabolika für verboten und ließ 1976 bei der Olympiade in Montreal erstmals eine flächendeckende Anwendung des Dopingnachweises durchführen. Das Anabolika-Doping weitete sich aber weiterhin aus. So wurden nach der Wiedervereinigung beider deutscher Staaten Akten in der ehemaligen DDR gefunden, die belegen, dass der Staat tausende Sportler systematisch förderte und mit Dopingmitteln behandelte, was ab 1972 zu einer hohen Anzahl von Rekorden von DDR-Sportlern führte. Auch Frauen waren von diesem Doping betroffen. Erst nach Schaffung einer World Antidoping Agency (WADA), unterstützt durch die National Antidoping Agencies (NADA) und die Durchführung von Dopingkontrollen im wettkampffreien Intervall konnte die Dopingrate wieder gesenkt werden. Seit 1992 wurden deshalb viele Jahresbestleistungen erzielt, die die früheren Rekorde nicht mehr übertrafen. Der Anabolikamissbrauch dehnte sich nun in den Breitensport und das Bodybuilding aus. Dies wurde dadurch erleichtert, dass diese Substanzen im Internet leicht erhältlich wurden.

Mit den Anabolika werden eine Vermehrung der Muskelmasse und damit eine Steigerung der Muskelkraft erreicht. Zusätzlich erwünschte Effekte seien eine gewisse Aggressivität und verbessertes Durchhaltevermögen im Wettkampf. Nebenwirkungen, die damit bewusst oder unbewusst in Kauf genommen werden, sind:

Bei der Frau:

- Virilisierung (inklusive tiefere Stimmlage, z.T. irreversibel)

Beim Mann:

- Steroidakne
- Hodenatrophie
- verminderte Fertilität
- Gynäkomastie



- erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Erhöhung des LDL-Cholesterins, Abfall des HDL-Cholesterins, Erhöhung des Blutdrucks und Strukturveränderungen des linken Ventrikels
- Gefahr von Leber- und Nierenschädigung
- Psychose
- affektive Störungen: Depression, Hypomanie und Manie.

Es traten auch Todesfälle durch akutes Herz-Kreislaufversagen oder Suizid unter Anabolika-Missbrauch auf. Zudem wurde ein aggressiveres und asoziales Verhalten beschrieben (Bieri A. et al. 2014).

Die Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität sowohl bei Testosteron-Defizit als auch bei supraphysiologischer Ergänzung lässt sich dadurch erklären, dass wie bei anderen Stoffen im Körper (z. B. Natrium, Kalium oder Glukose) der Organismus eine Homöostase anstrebt und Abweichungen auf beide Seiten zu Pathologien führen. Statistisch lässt sich dies durch eine U-förmige Dosis-Wirkungskurve darstellen.

## **2.7 Testosteron – vom Anti-Aging Mittel und Sexualhormon zum metabolisch wirksamen Hormon**

Die Testes wurden schon im Altertum als Sitz der Lebenserzeugung und der Lebenserhaltung betrachtet. Als im 19. Jahrhundert die modernen Naturwissenschaften entstanden, wurde versucht, Hodenextrakte zu gewinnen und anzuwenden. Ziel war damals eine Verjüngung und Krafterneuerung. Die Idee dazu entstand aufgrund von Kastrationsversuchen und Hoden-Reimplantationen bei Hähnen durch Arnold A. Berthold. Dieser vermutete aufgrund seiner Experimente, dass im Blut ein Stoff aus den Testes vorhanden sei, der die Wiederausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Kamm-Ausprägung) bei den Kapaunen bewirke (Berthold A.A. 1849). Die Idee wurde von Prof. Charles-Édouard Brown-Séquard aufgenommen, der aus Hunde- und Meerschweinchenhoden ein Extrakt zusammenstellte und sich subkutan verabreichte. Er beschrieb in einer Publikation, dass er durch dieses 'Verjüngungs-Elixier' neue Kraft und eine verbesserte Gedächtnisleistung erhalten habe (Brown-Séquard Ch.-E. 1889). Leider waren diese Effekte nur vorübergehend. Später wurde nach seinem Rezept derselbe

Extrakt hergestellt und die Testosteron-Menge darin bestimmt. Die Werte lagen deutlich unterhalb der Tagesproduktion der Hoden für Testosteron und unterhalb der Menge, die zur Anhebung des Testosterons nötig gewesen wären (Cussons A.J. et al. 2002).

In den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde John R. Brinkley aus Milford, Kansas, in den USA berühmt durch seine Xenotransplantationen von Ziegenhoden in Menschen (bei Männern ins Skrotum, bei Frauen in die Abdomenwand). Ursprünglich pries er damit die Wiederherstellung von Manneskraft und Fruchtbarkeit an. Mit steigendem Erfolg wurden die Indikationen laufend erweitert auf Prostataleiden, Demenz, Emphysem und Flatulenz. Seinen Erfolg verdankte Brinkley auch der Tatsache, dass er sich in wöchentlichen Radiosendungen an die Bevölkerung der Staaten wandte. Dadurch wurde er eine Berühmtheit, und viele angesehene Personen aus Wirtschaft, Politik und Medien suchten ihn auf. Da er nie eine allgemein anerkannte medizinische Ausbildung erhalten und sich die chirurgischen Kenntnisse nur aufgrund von Wundversorgungen angeeignet hatte, wurde er nach zwanzig Jahren erfolgreicher Karriere als Scharlatan bezeichnet. Den Prozess gegen seinen Widersacher, den Brinkley der Verleumdung angeklagt hatte, verlor er. Als Folge wurde er auch wegen Steuerhinterziehung angeklagt und musste Konkurs anmelden. Er starb kurz darauf an den Folgen generalisierter Arteriosklerose (Lee R.A. 2002).

In Europa wurden andere Ansätze mit demselben Ziel verfolgt: Der Wiener Eugen Steinach unterzog Patienten in mittlerem Alter mit fehlender sexueller Lust einer einseitigen Vasoligatur des ductus deferens, um nach Beendigung der exokrinen Sekretion eine Erhöhung der endokrinen Funktion zu erlangen und so ihre Beschwerden zu behandeln. Damit erlangte er Berühmtheit und erhielt illustre Persönlichkeiten zur Behandlung. In der Schweiz führte der Chirurg Paul Niehans Frischzell-Injektionen von endokrinen Organen und speziell der Hoden durch, um damit die Organschwächen, aber auch Organüberfunktionen auszugleichen. Auch er erreichte Berühmtheit und wurde von verschiedenen bekannten Persönlichkeiten aufgesucht (Freeman E.R. et al. 2001).

1935 wurde Testosteron erstmals kristallin dargestellt und mit dem Namen Testosteron versehen (David K.G. et al. 1935), seine Struktur dargestellt (Butenandt

A. und Hanisch G. 1935b) und aus Cholesterin teilsynthetisiert (Butenandt A. und Hanisch G. 1935a; Ruzicka L. und Wettstein A. 1935). Der erste Schritt gelang K. David, der zur Organon-Gruppe gehörte. Die weiteren Schritte gelangen Adolf Butenandt und Günter Hanisch von der Schering-Gruppe und Leopold Ruzicka und L. Wettstein von der Ciba-Gruppe.

In den folgenden Jahren galt das Forschungsinteresse der sexuellen Wirkung des Testosterons. Metastasierendes Prostata-Karzinom wurde damit behandelt (ein Misserfolg), Mamma-Karzinom der Frau, Homosexualität und vieles mehr. Später traten die anabolen Wirkungen in den Vordergrund des Interesses: Verschiedene Zustände von Körperschwäche und muskulärer Unterentwicklung vom pubertären bis zum adulten Menschen wurden behandelt. Erst in den letzten drei Dekaden veränderte sich das Interesse der Forschung auf die metabolischen Wirkungen des Testosterons bei der Behandlung von erwachsenen Männern mit Testosteron-Defizit.

- Testosteron senkt das Gesamtgewicht, vermindert die Fettmasse, speziell die viszerale Fettmasse im Abdomen, sodass der Bauchumfang abnimmt, und es erhöht die Muskelmasse (Allan C.A. und McLachlan R.I. 2010; Yassin A.A. und Doros G. 2013; Yassin D.J. et al. 2014; Traish A.M. 2014).
- Testosteron wirkt anti-inflammatorisch auf das Immunsystem. Aufgrund eines weiteren Mechanismus beeinflusst es auch allergische und auto-immune Prozesse günstig (Wang C. et al. 2011).
- Testosteron senkt das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin (Nedogoda S.V. 2015).
- Testosteron senkt den Blutzucker und das HbA1c und vermindert die Insulin-Resistenz gemessen als HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) oder mit der Glukose-clamp-Technik (Kapoor D. et al. 2005).
- Der systolische und diastolische Blutdruck senkt sich (Saad F. et al. 2015b).

So entstand aus dem ursprünglichen 'Verjüngungs-Elixier' und Sexualhormon im Lauf der Zeit ein Hormon, das wichtige Risikofaktoren der Arteriosklerose (koronaren Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Krankheit) bekämpfen kann (Saad F.

2014). Dieser Effekt kommt vermutlich nicht allein durch die Wirkung von Testosteron zustande. Es braucht zusätzliche Therapiemodule:

- Lebensstil-Änderungen
  - verminderter Einnahme von rasch wirkenden Kohlehydraten und Zucker
  - weniger opulente Mahlzeiten am Abend
  - an eigene Unverträglichkeiten angepasste Ernährung (Laktose-Malabsorption, Histaminose und Histamin-Intoleranz, Allergien, Gluten-Unverträglichkeit)
  - mehr körperliche Bewegung
- und Bekämpfung generell der Entzündung durch
  - Rauchstopp
  - vorsichtigen Umgang im Kontakt mit körperfremden Materialien, speziell in der Zahnmedizin, Kieferorthopädie und der Orthopädie-Traumatologie sowie achtsamen Umgang mit Piercings und Tattoos.

## **2.8 Diskussionen zum Thema Testosteron**

In der Fachliteratur werden immer wieder Einwände und Bedenken zur Testosteron-Therapie aufgeworfen. Als Beispiele aus schweizerischen Publikationen seien dazu genannt:

(Müller B. und Rüedi B. 2000), (Behrens R. 2013) {eine kommentierte Übersetzung einer Publikation von J.J. McGill (McGill J.J. et al.: Androgen deficiency in older men: indications, advantages and pitfalls of testosterone replacement therapy. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2012; 79: 797–806)}, (Borchard-Tuch C. 2013), (Bucher J. und Christ E.R. 2014; Behrens R. 2013), (Nigro N. et al. 2014), (Swiss Society for Endocrinology and Diabetes 2014), (Christ-Crain M. et al. 2004).

Zusammengefasst ergeben dies die untenstehenden Bedenken. Ich habe sie in meiner Hausarbeit vom 2.2.2016 ausführlich behandelt. Darum folgt hier nur eine Zusammenfassung.

1. Es bestehen keine Grenzwerte für Testosteron im Alter. Nachgewiesen ist bei Männern nur eine jährliche Abnahme des Testosterons ab dem zirka vierzigsten Lebensjahr.

In der Literatur wird vielfach die These angeführt, dass ab zirka dem vierzigsten Lebensjahr beim Mann der Testosteron-Spiegel um einen gewissen Betrag kontinuierlich abnimmt (Feldman H.A. et al. 2002). Dies wurde vor Kurzem in einer Metaanalyse von T.W. Kelsey widerlegt (Kelsey T.W. et al. 2014). Er erfasste alle verfügbaren epidemiologischen Studien, die mit gesunden Männern ohne testikuläre oder endokrinologische Grundkrankheit und ohne chronische Krankheit durchgeführt worden waren. Aus dieser riesigen Datenmenge errechnete er für die Alter von 3-101 Jahren altersspezifische Normwerte. Diese zeigen einen Abfall des Testosterons zwischen 20-40 Jahren, um sich nachher im Mittelwert auf dieser Höhe zu stabilisieren. Die Variabilität der Werte vergrößert sich aber mit dem Alter, so dass die 95 Prozent-Limits der altersspezifischen Testosteron-Werte immer weiter voneinander weichen.

Die Diskussion über einen unteren Grenzwert des Testosteron-Spiegels im Serum ist nach der Publikation von S. Bhasin et al. sehr zurückgegangen. Es ist nun in den internationalen Richtlinien akzeptiert, dass der untere Grenzwert für verschiedene Altersgruppen bei 12.0-12.1 nmol/l liegt. Die Differenz entsteht durch Umrechnung von verschiedenen Masseinheiten und ungleichen Rundungen. (Bhasin S. et al. 2011).

2. Es besteht keine eindeutige Symptomatik, die mit den Testosteron-Werten korreliert.

Der Endokrinologe M. Zitzmann erfasste in einer Arbeit morgendliche Testosteron-Spiegel und Symptome eines möglichen Testosteron-Defizites (Zitzmann M. et al. 2006). Die Studienpopulation waren Männer älter als 50 Jahre und eugonadal oder hypogonadal vom Typ LOH. Daraus errechnete er durch eine Grenzwert-Optimierung Schwellenwerte der Testosteron-Spiegel für die jeweiligen Symptome. Diese Zuordnungen von Testosteron-Spiegel und Symptomatik wird nun in der Klinik häufig angewandt.

3. Daraus ergibt sich eine deutliche diagnostische Schwierigkeit oder Grauzone zwischen Physiologie des Alterns und Pathologie.

Bei einem Testosteron-Spiegel von weniger als 8 nmol/l treten typische Wechseljahrbeschwerden wie bei der Frau (Wallungen) und gleichzeitig die ersten vaskulären Symptome in Form von erektiler Dysfunktion, die dem Herzinfarkt nur wenige Jahre vorausgehen, auf. Dieser Schwellenwert ist allgemein und auch von den Schweizer Autoren als Grenzwert für eine absolute Indikation der Testosteron-Therapie anerkannt. Aber schon im Bereich von 8-12 nmol/l treten Beschwerden auf, die einem Testosteron-Defizit zugeordnet werden können: Libidoverlust, Kraftverlust, Schlafstörung, Schmerzen, Gefühl von Depressivität, Angst- und Konzentrationsstörung. Zudem treten vermehrt Begleitkrankheiten wie metabolisches Syndrom mit Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 auf. Deshalb wird der Bereich von 8-12nmol/l als relative Indikation zur Testosteron-Therapie bezeichnet. In allen Guidelines wird dazu gefordert, hier nicht nur aufgrund des Laborwerts eine Behandlung einzuführen, sondern dass dies nur zusammen mit dem Vorliegen von Beschwerden indiziert werden könne und dürfe.

4. Studien, die Symptomatik und Testosteron deutlich in Zusammenhang bringen, sind mit jüngeren hypogonadalen Männern durchgeführt worden. Aus den obigen Gründen ist eine Übertragung auf ältere Männer nicht statthaft.

In einer Population zweier grosser urologischer Praxen untersuchte F. Saad die Frage, ob zwischen Männern, die bis zu 65 Jahre alt waren, und Männern, die älter waren, die Testosteron-Wirkung für verschiedene Parameter sich unterscheide (Saad F. et al. 2015c). Die Effekte auf Körperzusammensetzung, metabolische Faktoren, Psyche und Sexualität waren identisch.

5. Zudem hat die Testosteron-Therapie erhebliche mögliche Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Zwischenfälle und Prostata-Karzinom.

Die in den schweizerischen Publikationen viel zitierten Nebenwirkungen sind kardiovaskuläre und Prostata-spezifische. Die Diskussion um die möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen gehen vorwiegend auf vier Publikation (Basaria S. et al. 2010), (Xu L. et al. 2013), (Vigen R. et al. 2013) und (Finkle W.D. et al.

2014) zurück. Diese wurden auch in der Laienpresse viel zitiert, gerade mit ihren Folgerungen für die Testosteron-Therapie. Die FDA publizierte daraufhin verschiedene Erklärungen. Unter anderem wurde ein Kommissionsbericht von 2014 veröffentlicht, in dem detailliert auf diese genannten Studien eingegangen wurde (U.S. Food and Drug Administration 2014):

Zur Studie von Basaria wurde dort eingeschränkt, sie sei nicht auf die Untersuchung von Nebenwirkungen angelegt worden. Deshalb würden die erhobenen Resultate bezüglich Nebenwirkungen keine Aussage zulassen. Zudem seien unter kardialen Nebenwirkungen eine Unzahl harmloser Ereignisse mitsummiert worden. Bei den harten kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder kardiovaskuläre Interventionen seien die Unterschiede nicht mehr signifikant.

Zur Metanalyse von L. Xu wurde eingeschränkt, dass durch die Auswahl der eingeschlossenen Studien in vielerlei Hinsicht eine heterogene Population entstanden sei, speziell bezüglich Komorbiditäten und vorbestehendem kardiovaskulärem Risiko. Zudem seien für das Untersuchungsziel der Behandlungssicherheit die Nebenwirkungen sehr weit gefasst worden, da die harten kardiovaskulären Ereignisse keinen Unterschied ergeben hätten.

Die Studie von R. Vigen sei selbst in der Wissenschaftswelt wegen verschiedener systematischer Mängel stark angegriffen worden, so dass die Resultate der ursprünglichen Publikation mehrfach korrigiert werden mussten. Zudem seien die Inzidenzen für kardiovaskuläre Ereignisse durch eine Unzahl von Variablen neu gewichtet worden, so dass danach das Gegenteil der Aussage im Vergleich zu den Rohdaten resultiert habe.

Zur Studie von W.D. Finkle wurde eingeschränkt, dass die Indikation und die Qualität der Testosteronbehandlung nicht beurteilt werden könne. Laborwerte für Testosteron sowohl bei der Diagnose als auch unter Therapie würden fehlen, und die Therapie werde nur aufgrund des Einlösens von Dauerrezepten kontrolliert und nicht aufgrund der effektive Anwendung. Die Auswertung schliesse nur einen kurzen Zeitraum nach Behandlungsbeginn ein, letale kardiovaskuläre Ereignisse und auch zerebrovaskuläre Komplikationen seien nicht erfasst und eine Gruppe von mit Phosphodiesterase-Hemmern behandelte Patienten, die keine

vergleichbare Komorbiditäten aufwiesen, könne nicht als Vergleichsgruppe dienen.

Aus diesen Gründen könne die FDA eine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen durch die Testosteron-Therapie nicht erkennen. In der weiteren Diskussion wird eine Studie von M.M. Shores (Shores M.M. et al. 2012) angeführt, die wissenschaftlich nachvollziehbar zum Resultat komme, dass eine Testosteron-Therapie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergebe, sondern dies reduziere. Die FDA zieht als Schlussfolgerung, dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos unter Testosteron-Therapie nicht nachgewiesen sei. Dennoch sollten bei ungesicherter Datenlage alte und gebrechliche Männer nicht behandelt werden.

Diese Erklärung der FDA wurde von der American Association of Clinical Endocrinologists und dem American College of Endocrinology AACE/ACE aufgenommen, kommentiert und dahingehend erweitert, dass jeder Mann mit Hypogonadismus, der durch wiederholte Laboruntersuchungen und entsprechende Symptomatik bestätigt wurde, unabhängig vom Alter eine Testosteron-Behandlung erhalten sollte (Goodman N. et al. 2015).

2006 publizierte A. Morgentaler einen Artikel (Morgentaler A. 2006), wie die These der Testosteron-Abhängigkeit des Prostata-Karzinoms entstanden war. Sie ist letztlich auf dem Fallbericht eines einzigen terminalen Patienten mit metastasiertem Prostata-Karzinom begründet und seither nie mehr in Studien mit zuverlässiger Untersuchung der Tumorprogression und mit Kontrollgruppe belegt worden. 2009 veröffentlichte A. Morgentaler ein Modell für die Sättigung der AR in der Prostata (Morgentaler A. und Traish A.M. 2009). Damit konnte er erklären, warum Testosteron beim Androgen-deprivierten Mann zu einem Wachstum des Prostata-Karzinoms führt, beim hypogonadalen oder eugonadalen Mann aber nicht. Dieses Modell wird heute allgemein akzeptiert. Dies führte zu Revisionen der Guidelines, so dass nun bei kurativ behandeltem Prostata-Karzinom nach einem Jahr die Testosteron-Therapie durchgeführt werden kann (Isbarn H. et al. 2009; Dohle G.R. et al. 2013). Daten vom Langzeitverlauf einer Testosteron-Therapie mit Testosteron-undecanoat in einem grossen Kollektiv mit mittlerer Beobachtungszeit von 5 Jahren und längster Beobachtungszeit von 18 Jahren



konnten dies unterstützen (Haider A. et al. 2015). Es wurde in dieser Population eine geringere Inzidenz des Prostata-Karzinoms im Vergleich zur Gesamtbevölkerung gefunden. Diese Beobachtungen werden durch eine Metaanalyse von prospektiven Studien zum Risiko für ein Prostata-Karzinom in Abhängigkeit zu den verschiedensten Sexualhormonen von A.W. Roddam ergänzt. Er fand zu keinem der untersuchten endogenen Sexualhormone eine Korrelation (Roddam A.W. et al. 2008).

6. Es bestehen keine Studien, die die Überlegenheit einer Testosteron-Therapie gegenüber Placebo für harte Endpunkte (Überlebenszeit, Krebshäufigkeit, Häufigkeit von Myokardinfarkt oder Interventionen am Herz) zeigen.

Kürzlich wurde von R. Sharma eine retrospektive Analyse veröffentlicht (Sharma R. et al. 2015). In einem grossen Patientenkollektiv konnte er zeigen, dass bei Männern mit Erreichung von Testosteron-Spiegeln im physiologischen Bereich im Vergleich zu nicht behandelten hypogonadalen Männern oder zu unterdosiert behandelten Patienten die Inzidenz für Herzinfarkt, Hirnschlag und Gesamtmortalität abnahm. C.J.D. Wallis zeigte in einer Kohortenstudie bei neu behandelten Männern mit Testosteron-Defizit und älter als 65 Jahren im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe aus der Bevölkerung über den Verlauf von etwas mehr als 5 Jahren, dass das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und Prostata-Karzinom in der ersten Zeit nach Behandlungsbeginn zwar leicht ansteigt, dann aber unter länger andauernder Therapie sogar unter das Risiko der Kontrollgruppe fällt (Wallis C. J. D. et al. 2016). In verschiedenen Publikationen konnte eine günstige Beeinflussung sogenannter Surrogat-Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Gewicht, viszerale Fettmasse, Blutdruck, Cholesterinspiegel, Blutzucker, etc., nachgewiesen werden (Yassin D.J. et al. 2014; Francomano D. et al. 2014; Kapoor D. et al. 2006; Saad F. et al. 2015a; Yassin A.A. und Doros G. 2013; Morgentaler A. et al. 2015b). Deshalb können aus ethischen Gründen die geforderten doppel-blind randomisierten Studien nicht mehr erbracht werden, zumindest nicht über den erforderlichen langen Zeitraum.

In einer Publikation konnte gezeigt werden, dass die Unterbrechung einer bestehenden Testosteron-Therapie zu Verschlechterungen in den metabolischen und

kardiovaskulären Risikofaktoren führt. Eine Wiederaufnahme der Therapie konnte dies wieder reduzieren (Yassin A.A. et al. 2015).

7. Aus diesem Grunde ist bei älteren Männern die Kosten- / Nutzen-Analyse eher negativ zu bewerten.

Nutzen: Verbesserung der Libido, der erektilen Dysfunktion v.a. bei jüngeren Patienten, der Stimmung und Reduktion von Ängstlichkeit, Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, der physischen Kraft, eine Abnahme des Gesamtgewichts, speziell der Fettmasse, eine Zunahme der Muskelmasse, Verminderung des Bauchumfanges, Verbesserung der Lipide, des Zuckerstoffwechsels, des Blutdrucks und der Knochendichte.

Kosten: Die Frage der kardiovaskulären Nebenwirkungen ist nicht definitiv geklärt. Es gibt aber wissenschaftlich saubere Hinweise, dass das kardiovaskuläre Risiko durch eine Testosteron-Therapie nicht ansteigt, sondern sogar gesenkt werden kann (Corona G. et al. 2014). Unter der Testosteron-Therapie besteht ein Restrisiko für das Auftreten eines Prostata-Karzinoms, wobei die Prognose günstiger ausfallen kann als unter einem Testosteron-Defizit selber (Dupree J.M. et al. 2014). Die benigne Prostatahyperplasie wird nur bei bereits ausgeprägten obstruktiven Symptomen durch eine leichte Volumenzunahme der Drüse verstärkt. Unter einer kontinuierlichen Testosteron-Therapie können sich Beschwerden des unteren Harntraktes (LUTS) sogar vermindern (Yassin D.J. et al. 2014). Eine Polyglobulie mit Erhöhung des Hämatokrits kann auftreten, scheint aber ein Indiz für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe zu sein. Diese selbst wird durch die Testosteron-Therapie nicht verstärkt (Hanafy H.M. 2007).

Unabhängig von diesem Einwand erscheint in der neueren Literatur immer wieder eine erweiterte Indikation zur Testosteron-Therapie: Therapie-resistente Adipositas bei Männern, speziell mit viszeraler Fettverteilung, und schlecht einstellbarer Diabetes mellitus Typ 2 (Müller B. und Rüedi B. 2000).

Wenn die Testosteron-Therapie im Lichte der neuen wissenschaftlichen Literatur, die sich sogar schon in Metaanalysen niederschlägt, betrachtet wird, ist sie nicht eine einfache Anti-Aging Massnahme für den älteren Mann. In genau definierten klinischen Situationen überwiegen die Vorteile einer Testosteron-Therapie die

möglichen Nachteile, die durch sorgfältige Nachkontrollen der Patienten gemildert werden können (Zitzmann M. et al. 2013).

An einer Konsensus Konferenz am 1. Oktober 2015 in Prag diskutierten achtzehn Experten aus Urologie und Endokrinologie die gleichen Fragen (Morgentaler A. et al. 2015a). Die Ergebnisse wurden inzwischen veröffentlicht (Morgentaler A. et al. 2016). Darin werden in neun Erklärungen wissenschaftliche Belege für die Bedeutung des Testosteron-Defizits und dessen Therapie dargelegt. Die wissenschaftliche Aufarbeitung der Fragen, die u. a. auch in der schweizerischen Fachliteratur aufgeworfen wurden, ist im Gange.

## **2.9 Evolutionäre Aspekte**

Bis vor 100 Jahren lag die durchschnittliche Lebenserwartung eines Mannes auch in Europa bei 35-50 Jahren (Luy M. 2016; Bundesamt für Statistik). Unter dem Gesichtspunkt der Arterhaltung war dies genügend, denn der Mann konnte so selber erwachsen werden, die Fertilität erlangen, sich verheiraten (mit 20-30 Jahren) und Kinder zeugen und diese aufziehen. Danach war er biologisch ohne Funktion. Gefahren für sein Leben waren v.a. akute Ereignisse und Krankheiten, meist in Form von Infektionen, Hungerepisoden, Kriegen, Überfällen und Unfällen. So legte die Natur das Schwergewicht an genetischer und epigenetischer Ausstattung auf Programme, um Infekte wirkungsvoll bekämpfen zu können und Hungerepisoden möglichst unbeschadet überstehen zu können.

Es entstand einerseits ein ausgeklügeltes System von Immunantwort:

- vorwiegend im Darm durch Histamin-Ausschüttung über IgE-Aktivierung der Mastzellen zur Bekämpfung von Parasiten
- im Gewebe durch Phagozytose und Zell-Lyse von nicht als eigen erkannten Bestandteilen (z. B. Bakterien) durch Granulozyten und Makrozyten unterstützt durch das Komplement-System und
- spezifisch durch Bindung an Antikörper und Oberflächenrezeptoren, die sich gegen ein Merkmal von nicht-eigenen Substanzen und Zellen richtet (z. B. Viren) und sie so entweder der Phagozytose zuführt oder direkt lysiert durch B- und T-Lymphozyten.

Eine neuronale Antwort unterstützt dieses System. Die Aktivierung des Sympathikus durch  $II-1\beta$  erhöht die lokale Durchblutung und aktiviert selber wieder das Immunsystem. Daneben entsteht eine humorale Antwort durch Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark und Cortisol aus der Nebennierenrinde. Adrenalin erhält die neuronale Antwort aufrecht. Cortisol stellt den Stoffwechsel auf Glukoneogenese um, damit die Energieversorgung der Immunzellen sichergestellt ist (Straub R.H. 2006). Dadurch ist das System auf die Bewältigung von akuten Bedrohungen ausgelegt. Gleichzeitig wird die 17,20-Desmolase gehemmt, so dass die Neusynthese von Sexualsteroiden unterbunden wird, die die Cortisol-Produktion und somit die Cortisol-Wirkung abschwächen könnten.

Andererseits entstand eine Kombination von Genen, die z. B. das Sättigungsgefühl verlangsamen oder die Reaktion auf das Insulin herabsetzen und somit die Fetteinlagerung begünstigen. So kann in Zeiten mit großem Nahrungsangebot eine Fettreserve angelegt werden, die in Hungerszeiten das Überleben sichert. Die gleichen Mechanismen garantieren die Glukose- und Fettsäure-Versorgung des Fötus in der Schwangerschaft, indem so der Blutzucker der Mutter leicht angehoben wird.

Probleme mit diesen angelegten genetischen Systemen traten in Europa und den USA erst auf, als nach dem 2. Weltkrieg eine anhaltende Phase von Wohlstand eintrat.

Die Wirtschaft florierte, die Technik entwickelte immer neue künstliche Substanzen zur Konservierung von Baustoffen und Nahrungsmitteln, von Kunststoffen als Bau-Ersatzstoff und auch von Medikamenten, die für unseren Körper Fremdstoffe sind. Durch die Entsorgung all dieser Stoffe in Feststoffdeponien, durch Verbrennung oder direkte Freisetzung in Wasser oder Luft entstehen weitere Stoffe, mit denen der Körper sich zunehmend auseinandersetzen muss. Einige neue Substanzen treten episodisch auf wie durch Rußpartikel veränderte Pollen, andere zunehmend während des ganzen Jahres wie Abgase in der Luft, Konservierungsmittel in der Nahrung, Fremdstoffe in der Zahnbehandlung und auch in der traumatologisch-orthopädischen Versorgung. Diese Belastung mit neuen Substanzen führt zu einer dauernden Aktivierung des Immunsystems zusammen mit der neuronalen und der humoralen Reaktion. Als Folge entsteht eine chronische

Blutdruckbelastung der Gefäße mit erhöhten Scherkräften am Endothel, eine Abschwächung der Immunantwort, eine Verlagerung von einer zytotoxischen TH1-Antwort der T-Lymphozyten zur allergischen und autoimmunen TH2-Antwort, zu Muskelabbau und Fettabbau.

Zudem stehen uns heute in Europa und den USA gefüllte Regale in allen Lebensmittelgeschäften und gefüllte Vorratsschränke praktisch zu jeder Tages- und Nachtzeit zur Verfügung, so dass wir sicher nie Hunger leiden müssen. Die Automatisierung am Arbeitsplatz und die zunehmende Verbreitung von motorisierten Fahrzeugen reduzieren den Einsatz von Körperkraft auf ein Niveau, das etwa 50-100 Prozent über dem Grundumsatz liegt (vorindustriell bis 300-400 Prozent). Dadurch werden unsere Fettspeicher nicht mehr geleert, und sie häufen sich an und werden so selber zu Quelle chronischer Inflammation. Gleichzeitig verlängerte sich die Lebenserwartung des Mannes auf heute 80 Jahre als Folge der hygienischen und auch medizinischen Fortschritte (Luy M. 2016; statistisches Amt der DDR 2015).

Endokrinologisch ist der Mensch immer noch auf die Lebensspanne von 50 Jahren optimiert. In diesem Alter treten bei der Frau die Menopause und damit die Unfruchtbarkeit ein. Fast alle Hormonsysteme wie Wachstumshormon, Melatonin, Androgene, Nebennierenhormone (eine Ausnahme bildet hier nur das Stresshormon Cortisol) und Thyroxin sind auf etwa die Hälfte der Maximalwerte im jungen Erwachsenenalter abgesunken. In diesem Zustand wirken sich die obigen Veränderungen des Immunsystems und des Körpergewichts negativ aus, indem die Androgen-Produktion zusätzlich unterbunden wird. So ist heute eine natürliche Phase entstanden, wo Androgen-Mangel vorherrschen kann, und die das dritte und v.a. das vierte Alter stark beeinflusst.

### 3 Fragestellung der Arbeit

Bei den Ätiologien des Testosteron-Defizites, die die Hodenfunktion betreffen und somit zu den primären Ätiologien gehören, und die aber auch Mitfaktoren für den LOH bilden können, bestehen wenig Angaben zur Häufigkeit dieser Pathologien.

Dieser Umstand bildet die Grundlage für die vorliegende Arbeit. Bei allen Patienten einer allgemein-internistischen Sprechstunde mit einem Testosteron-Defizit (N = 108) werden verschiedene mögliche Pathologien gesucht, die einen Einfluss auf die Funktion der Testes ausüben können. Die zugrundeliegenden Arbeitshypothesen lauten:

1. In der Patientenpopulation mit Testosteron-Defizit ist die Prävalenz für folgende Pathologien im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht:
  - zu kleines Hodenvolumen (<15 ml)
  - St. n. Mumps im Alter von mehr als 11 Jahren
  - Epididymitis
  - Hodenhochstand
  - Varikozele
  - Hydrozele
  - Leistenhernie
  - Infertilität & verminderte Fertilität
  - Vasektomie.
2. Es besteht eine Korrelation zwischen Testosteron-Spiegel bei Diagnose und Größe der Testes. Diese kann in der Form abgebildet werden: Je grösser das Hodenvolumen, desto höher ist der Testosteron-Spiegel.
3. Es besteht eine Korrelation zwischen Testosteron-Spiegel und Intervall zwischen Vasektomie und Diagnose des Testosteron-Defizits. Diese kann in der Form abgebildet werden: Je grösser das Intervall, desto niedriger der Testosteron-Spiegel. Dies könnte ein Hinweis sein, dass nach einer Vasektomie mit der Zeit eine zunehmende Degeneration des Hodengewebes zu einem Testosteron-Defizit führt.

Ansätze zur Hypothese 1 und 3 sind unter anderem die Beobachtung, dass sich in der Patientenpopulation viele Männer mit zu kleinen Hodenvolumina, St.n. Vasektomie oder mit Infertilitätsproblemen befinden. Auch die anderen genannten Pathologien finden sich immer wieder, subjektiv häufiger als bei normalen Check-ups bei Männern.

## 4 Patienten und Methodik

### 4.1 Datenerhebung

In dieser Studie werden die Daten aller Männer mit Testosteron-Defizit, die in der Praxis vom 28.10.2011 bis zum 30.6.2015 untersucht worden sind, ausgewertet. Zusätzlich wurden zwei Einzelfälle aus den Vorjahren dazugezählt. Zu Einzelheiten zur Patientenpopulation wird auf Kapitel 5.1 verwiesen. Laborwerte und klinische Daten wurden vor dem Beginn der Testosteron-Therapie erhoben. Die anamnestischen Angaben wurden aufgrund eines im April und Mai 2015 an alle Patienten versandten Fragebogens (vgl. Anlage 1) erhalten. Erfasst wurden so 108 Patienten mit Angaben zu:

- Alter (im Jahr 2015)
- Alter bei der Diagnose des Testosteron-Defizits
- Testosteron-Werte aus zwei unabhängigen Bestimmungen
- aufgrund der Untersuchung:
  - den St. b. verminderter Größe der Testes {Die Größe der Testes wurde mittels Orchidometer nach Prader ermittelt. Als Grenzwert für eine verminderte Größe der Testes gilt 15 ml (Prader A. 1966; Bucher J. und Christ E.R. 2014)}.
  - den St. n. Orchiektomie
- aufgrund von Untersuchung und Anamnese:
  - das Vorliegen einer Hydrozele
  - einer Inguinalhernie
  - einer Varikozele
- anamnestisch:
  - eines St. n. Mumps im Alter von mehr als 11 Jahren, der meist von einer Orchitis begleitet ist
  - eines St. n. Epididymitis
  - eines Hodenhochstands inklusive Pendelhoden
  - von ungewollter Infertilität (definiert als Patienten mit nicht erfülltem Kinderwunsch oder mit verminderter Fertilität im Spermogramm auch ohne aktuellen Kinderwunsch)



- einer Vasektomie (inklusive Alter beim Eingriff).

Da die Erhebung sowohl retrospektiv als auch prospektiv erfolgte, sind die Daten bei einzelnen Patienten unvollständig. Dies geschah, weil

- Patienten vor der Idee einer Masterarbeit schon verstorben waren (N = 5)
- Patienten den Fragebogen nicht zurückschickten oder nicht ausfüllen wollten (N = 10)
- vor der Indikationsstellung zur Behandlung gerade bei den ersten Patienten die Erhebung des Genitalstatus nur unvollständig ausfiel (N = 34) oder
- schon eine Testosteron-Therapie vorbestand (N = 1).

## 4.2 Datenauswertung

### 4.2.1 Statistische Angaben zur Patientenpopulation

Die erhobenen Daten lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen:

a) stetige Daten:

Diese Daten sind beliebig über ein bestimmtes Intervall verteilt. Sie lassen sich der Grösse nach anordnen. Die Häufigkeit des Vorkommens der Werte kann erfasst und daraus der mathematische Mittelwert, der Medianwert, die Varianz und die Standardabweichung errechnet und so die Verteilung der Werte dargestellt werden. Werden die relativen Häufigkeiten (in Prozent der ganzen Datenmenge) kumuliert dargestellt, entsteht eine Summationskurve.

b) diskrete Daten:

Diese Daten lassen sich in Kategorien einteilen, und ihr Auftreten bezieht sich auf diese Kategorien. Bei den erhobenen Daten besteht z. B. nur die Antwortmöglichkeit: 'vorhanden / nicht vorhanden' oder 'ja / nein'. Diese Daten mit zwei Kategorien werden auch dichotom oder binär genannt.

Stetige Daten in dieser Studie sind:

- Alter (2015)
- Alter bei Diagnose
- Intervall seit Diagnose

- Testosteron minimal
- Testosteron Durchschnitt
- Hodenvolumen minimal
- Hodenvolumen Durchschnitt
- Alter bei der Vasektomie
- Differenz Diagnose-Vasektomie.

Dichotome Daten in der Studie sind:

- zu kleines Hodenvolumen (<15 ml)
- St. n. Orchiektomie
- St. n. Mumps im Alter von mehr als 11 Jahren
- Epididymitis
- Hodenhochstand
- Varikozele
- Hydrozele
- Leistenhernie
- Infertilität & verminderte Fertilität
- Vasektomie.

Die stetigen Daten wurden durch Ermittlung von Mittelwert, Median und Streubreite mit Minimum und Maximum charakterisiert. Dann erfolgte eine weitere Analyse:

Um die Zufälligkeit der Stichprobe in diesen Merkmalen zu beschreiben, wurde durch einen einseitigen Annäherungstest nach Kolmogorov–Smirnov (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 145) die Abweichung der Summationskurve von einer theoretischen Normalverteilungskurve berechnet. Überschreitet der grösste Abstand einen theoretisch berechneten Grenzwert, so kann die Nullhypothese  $H_0$ , dass die Stichprobenverteilung einer Normalverteilung folgt, angenommen werden. Die Schätzung des Erwartungswertes  $\mu$  (entspricht in erster Annäherung dem arithmetischen Mittel) und der Varianz  $\sigma$  der theoretischen Normalverteilung geschah nach Verfahren von Bortz (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 87 ff.). Der Medianwert  $x_{0,5}$  wurde aus den Daten errechnet.

Bei den dichotomen Werten wurde die Häufigkeit der Antwortkategorie 'vorhanden' oder 'ja' ausgezählt.

#### 4.2.2 Prävalenz der Merkmale

Die statistische Auswertung erfolgte für die einzelnen Parameter mit folgenden Verfahren:

- Die Prävalenz eines Merkmals in der Patientenpopulation und der Gesamtpopulation wurde als Häufigkeitsvergleich über die Binominalverteilung ( $\chi^2$ -Test) geführt. Detaillierte Angaben zum Verfahren finden sich bei Bortz (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 137 ff.).

Die Angaben der Prävalenzen der Gesamtbevölkerung wurden folgenden Quellen entnommen:

*Hodenvolumen kleiner als 15 ml:* Zugrunde lagen statistische Angaben der Publikation von Bahk (Bahk J.Y. et al. 2010) mit Angaben zu Normwerten junger Männer, die mit einer sonographischen Untersuchung bestimmt worden waren. Daraus wurde die Wahrscheinlichkeit errechnet, dass ein Hodenvolumen dieser Studienpopulation kleiner als 15 ml ist. Es wurden aus der Studienpopulation die Angaben zum kleineren linken Hoden verwendet. Sie wurden mittels z-Transformation in eine Standardnormalverteilung überführt (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 35 f.). Bei mittlerer Größe der Testes von 18,13 ml mit einer Standardabweichung von  $\sigma = 3,85$  ergibt sich ein z-Wert von 0,813. Diesem Wert entspricht eine Fläche in der Standardnormalverteilung von 20,9 Prozent (Bortz J. und Schuster C. 2010, Tabelle A). Das heißt, dass in der Studienpopulation von Bahk 20,9 Prozent der Männer ein Hodenvolumen kleiner als 15 ml hatten. Der Vergleich zwischen Daten für die Größe der Testes, die aufgrund unterschiedlicher Methoden gewonnen worden sind, ist aufgrund eines direkten Vergleiches beider Methoden gerade im Erwachsenenalter statthaft, weil die Messungen gut miteinander korrelieren (Goede J. et al., 2011).

*Mumpsorchitis:* Die Inzidenz wurde errechnet aufgrund der Sentinella-Daten des Bundesamtes für Gesundheit BAG der Schweiz (Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten 2014). Dies ist eine Stichproben-Erhebung von

gesundheitsrelevanten Daten bei 150-200 Hausärzten in der ganzen Schweiz. Auf Anfrage wurden die Daten bezüglich Mumps und Mumpsorchitis speziell aufbereitet (Morán Cadenas F. 2015, vgl. Anlage 2). Im August 1986 begann die erste Sentinella-Datenerfassung für Mumps. 2002 erfolgte ein markanter Rückgang der Mumpsorchitiden infolge der Einführung der allgemeinen Mumpsimpfung. Für den Zeitraum 1987-2002 wurden 145 Fälle von Mumpsorchitis über Sentinella gemeldet. Aufgrund der Altersverteilung betraf dies 133 Männer, die älter als 11 Jahre waren (Eintritt der Pubertät beim Jungen). Aus diesen Angaben wurde von uns verbunden mit den Angaben für gemeldete Mumps-Fälle, Mumps-Inzidenz und Gesamtbevölkerungszahl die kumulierte Inzidenz für Mumpsorchitis für den Zeitraum 1987-2002 errechnet und daraus die kumulierte Inzidenz für einen Zeitraum von 42 Jahren (durchschnittliches Alter der Patientenpopulation bis 2002) (vgl. Anlage 3).

Der so ermittelte Wert für eine Mumpsorchitis lag bei 0,172 Prozent.

*Hodenhochstand:* Die Angaben entstammen einem chirurgischen Lehrbuch (Jauch K.W. et al. 2013, S. 327): „Zum Zeitpunkt der Geburt beim reifen Neugeborenen sind in 95 % beide Hoden deszendiert,..“. Diese Angaben werden in einem Lehrbuch für Kinderurologie bestätigt (Steffens J. und Siemer S. 2008, S. 77): „...weisen reifgeborene Säuglinge nur in 3–10% einen Maldeszensus testis (gemittelt ca. 5 %) auf.“

*Varikozele:* Da in der Sprechstunde nur die Palpationsmethode zur Detektion der Varikozele möglich war, erfolgte die Referenz aufgrund eines alten Lehrbuches für allgemeine Chirurgie, das noch vor der großen Verbreitung der Ultraschallgeräte geschrieben wurde (Allgöwer M. (Hg.) 1982): „Bei etwa 5 % aller Männer mehr oder weniger eindrücklich ausgebildet.“

*Hydrozele:* Die Angaben wurden einem Lehrbuch für Kinderurologie entnommen (Steffens J. und Siemer S. 2008, S. 73): „Etwa 1–3% der Neugeborenen weisen eine Hernie auf.“ Bei neugeborenen Knaben ist die Hernie physiologisch mit einer Hydrozele verbunden.

*Leistenhernie:* Die Angabe für die Lebensprävalenz einer Leistenhernie wurde einer Habilitationsschrift entnommen (Laubscher J.C. 2013): „Die Lebenswahr-

scheinlichkeit, an einem Leistenbruch operiert zu werden, beträgt 27 % für Männer ...“.

*Infertilität:* Die Angaben entstammen einem Lehrbuch für Urologie (Miller K. und Jocham D. (Hg.) 2003): „In der Bundesrepublik Deutschland gibt es 14,7 Millionen Ehepaare (Jahrbuch des Statistischen Bundesamtes 1988), von denen 1,46 Millionen Paare keine Kinder haben.“.

*Vasektomie:* Die Angaben entstanden aus einer Publikation zum Verfahren der Vasektomie von Weiske (Weiske W.H. 2004): „Während weltweit die Vasektomie in 10 % zur Kontrazeption angewandt wird, beträgt der Anteil in Deutschland nur 2 %.“.

Der Testosteron-Spiegel nimmt in einem Altersabschnitt bis zirka 45 Jahre mit der Zunahme des biologischen Alters ab und damit die Prävalenz eines Testosteron-Defizites zu. Deshalb wurde für die beiden Untergruppen ‚Infertilität & verminderte Zeugungsfähigkeit‘ und ‚Vasektomie‘ die Verteilung für ‚Alter 2015‘ und ‚Alter bei der Diagnose‘ mit der gesamten Patientenpopulation verglichen. Dies geschah durch einen zweiseitigen Annäherungstest nach Kolmogorov-Smirnov. Überschreitet die größte Differenz einen kritischen Wert, der vom Signifikanzniveau  $\alpha$  abhängig ist, kann die Gleichheit der beiden Verteilungen angenommen werden.

#### 4.2.3 Abhängigkeiten des Testosteron-Wertes

- Für die Abhängigkeit des tieferen Testosteron-Wertes von der Größe des kleineren Hodens und  
die Abhängigkeit des tieferen Testosteron-Wertes vom Intervall zwischen Vasektomie und Zeitpunkt der Diagnose des Testosteron-Defizites

wurde in einem ersten Schritt die Kovarianz der beiden Parameter errechnet und daraus der Korrelationskoeffizient  $r$  (Bortz J. und Schuster C. 2010, S 156 ff.). Der Korrelationskoeffizient ist bezüglich Maßstab-Veränderungen der Variablen standardisiert, und so lassen sich Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen vergleichen. Gleichzeitig ist damit gezeigt, dass der Zusammenhang mit einer einfachen linearen Regression (beide Variablen sind verhältnisskaliert

und damit stetig) durch Minimierung der Quadrate der Residuen (= Abweichungen der beobachteten Variablen  $y$  von den theoretischen Werten für  $y$ ) dargestellt werden kann (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 183 ff.). Charakterisiert wurde diese Beziehung mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$ , seiner Signifikanz  $\alpha$  (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 161 f.) und dem Determinationskoeffizienten  $R^2$  (Bortz J. und Schuster C. 2010, S.191 ff.). Der Determinationskoeffizient gibt das Ausmaß an, das die unabhängige Variable  $x$  auf die abhängige Variable  $y$  nimmt. Voraussetzung, dass diese Berechnungen angestellt werden können, ist der Nachweis, dass die beiden Variablen normalverteilt sind (Bortz J. und Schuster C. 2010, S. 162). Dies geschah in diesem Fall durch den einseitigen Annäherungstest nach Kolmogorov–Smirnov (vgl. 2.2.1).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm XLSTAT Version 2014.6.05.

## 5 Resultate

### 5.1 Beschreibung der Patientenpopulation

Die statistische Beschreibung der Patienten ist im Detail in Tabelle 1 (unten) ersichtlich. Es handelt sich in der Mehrzahl um Männer um 55 Jahre, wobei die Streuung von 21 bis 87 Jahre reicht. Die durchschnittliche Behandlungsdauer seit Diagnose war 2,5 Jahre (0-12Jahre). Das Testosteron war mit dem tieferen Wert 8,3 nmol/l (0,4-15,0 nmol/l), mit dem Durchschnittswert 9,0 nmol/l (0,6-15,0 nmol/l). Das Hodenvolumen des kleineren Hoden war 11,7 ml (0-20 ml), das des durchschnittlichen Hodenvolumens 12,3 ml (0-20 ml). Das Hodenvolumen 0 ml entstand, weil in der Patientenpopulation zwei Männer eine einseitige Orchiektomie (einmal bei einseitigem Seminom, einmal früh präpubertär aus unbekanntem Grunde) erfahren hatten und zwei weitere Patienten beidseitig orchiektomiert worden waren (Prostata-Karzinom, Seminom bds.). Der Testosteron-Wert übertraf bei einem Mann die Grenze von 12 nmol/l, jedoch waren beide Hypophysenhormone LH und FSH deutlich in den pathologischen Bereich erhöht, ohne dass bildgebend eine Veränderung im Gehirn festgestellt werden konnte.

Merkmal	Einheit	Mittelwerte		Streuungen		Basis
		Mittel	Median	Max	Min	Zahl
Alter (2015)	Jahre	56,0	55,0	87	21	108
Alter bei Diagnose	Jahre	53,5	52,5	83	20	108
Intervall seit Diagnose	Jahre	2,5	2,0	12	0	108
Testosteron min	nmol/l	8,3	8,6	15	0,4	107
Testosteron Durchschnitt	nmol/l	9,0	9,2	15	0,6	107
Hodenvolumen min	ml	11,7	12,0	20	0	66
Hodenvolumen Durchschnitt	ml	12,3	12,0	20	0	64
Alter Vasektomie	Jahre	38,5	38,5	48	32	20
Differenz Diagnose-Vasektomie	Jahre	15,5	14,0	36	1	20

Tabelle 1: Statistische Beschreibung der Patientenpopulation

Aufgrund der Nähe von Medianwert und Mittelwert kann eine symmetrische Verteilung vermutet werden. In der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts beobachtete Adolph Quetelet, dass verschiedene physiologische, biologische und anthropologische Merkmale angenähert normalverteilt waren. Daraus formulierte er ein Naturgesetz. Seine Erklärung dafür war, dass die Natur eine ideale Form anstrebe, dass die Ausprägung aber durch viele unabhängig und zufällig wirkende Einflüsse zustande komme. In der absoluten Form als Naturgesetz wurde diese Beobachtung verlassen und später auch widerlegt. Dennoch kann auch mit den vorliegenden Daten die Hypothese aufgestellt werden, dass sie einer Normalverteilung folgen. Nach Schätzung von Erwartungswert  $\mu$  (Mittelwert) und Varianz  $\sigma$  der theoretischen Normalverteilung geschah dies durch den einseitigen Annäherungstest nach Kolmogorov-Smirnov. Die Resultate finden sich in der Tabelle 2 (unten).

	Kolmogorov-Smirnov ( $\alpha=5\%$ )	kritischer				
		$\mu$	$\sigma$	grösster Abstand	Wert bei $\alpha=0.05$	N
Alter	normalverteilt	56,04	13,37	0,436	0,082	108
Alter bei Diagnose	normalverteilt	53,53	13,34	0,604	0,072	108
Zeitdauer der Diagnose	nicht normalverteilt	2,51	1,74	0,015	0,149	108
Testosteron min Testosteron Durchschnitt	normalverteilt	8,33	2,14	0,518	0,077	107
	normalverteilt	9,00	2,18	0,339	0,089	107
Hodenvolumen min Hodenvolumen Durchschnitt	normalverteilt	11,67	4,88	0,242	0,124	66
	normalverteilt	12,27	4,32	0,336	0,115	64
Alter Vasektomie	normalverteilt	38,45	4,78	0,737	0,146	20
Differenz Diagnose-Vasektomie	normalverteilt	15,50	11,72	0,436	0,187	20

Tabelle 2: Daten zum Annäherungstest nach Kolmogorov-Smirnov bezüglich Normalverteilung der stetigen Daten



Alle stetigen Daten der Erhebung sind angenähert normalverteilt. Dies trifft einzig für den Parameter ‚Intervall der Diagnose‘ nicht zu. Auch nach Ausschluss der Werte der zwei Einzelfälle aus den Vorjahren bestand noch keine Normalverteilung (größter Abstand: 0,013, kritischer Wert bei  $\alpha = 0.05$ : 0,159). Dies liegt wahrscheinlich in der kurzen Beobachtungszeit begründet.

## 5.2 Vergleich der Prävalenzen

Bei der Überprüfung der Prävalenzen zwischen der Patientenpopulation und der Gesamtbevölkerung ergaben sich signifikante Unterschiede für folgende Parameter (vgl. Tabelle 3):

Parameter	Patientenpopulation		Gesamtbevölkerung	$\chi^2$	Signifikanz-Niveau ( $\chi^2(\alpha=0.001) = 10.83$ ) ( $\chi^2(\alpha=0.05) = 3.841$ )
	Prävalenz	N Patienten			
zu kleines Hodenvolumen (<15 ml)	66,2%	68	20,9%	82,7	<0,001
St. n. Orchiectomie	3,7%	108	n. a.		
St. n. Mumps im Alter von mehr als 11 Jahren	0,66%	84	0,172%	0,072	n. s.
Epididymitis	3,3%	90	n. a.		
Hodenhochstand	18,7%	91	5,0%	33,3	<0,001
Varikozele	6,0%	100	5,0%	0,1	n. s.
Hydrozele	3,3%	92	3,0%	0,0	n. s.
Leistenhernie	18,6%	102	27,0%	3,836	n. s.
Infertilität & verminderte Fertilität	25,4%	71	10,0%	17,3	<0,001
Vasektomie	22,2%	90	2,0%	178,0	<0,001

Tabelle 3: Unterschiede der Prävalenzen zwischen Patientenpopulation und Gesamtbevölkerung

- Hodenvolumen kleiner als 15 ml (relative Häufigkeit 3,2)
- Hodenhochstand (relative Häufigkeit 3,75)
- Infertilität (relative Häufigkeit 2,5)

- Vasektomie (relative Häufigkeit 11).

Zur Prävalenz der Mumpsorchitis in der Patientenpopulation ist anzumerken, dass nicht jeder Patient sich an das Vorliegen einer Orchitis bei der Mumps-Erkrankung erinnern konnte. Deshalb wurde der Wert aufgrund der Mumpsfälle in der Patientenpopulation (10 von 84) und aus den Sentinella-Daten mit einer Prävalenz von 5,5 Prozent Orchitis bei Mumpserkrankung geschätzt.

Da die Testosteron-Werte einer gewissen Altersabhängigkeit folgen, wurde für die Untergruppen der Patienten nach Vasektomie und mit Infertilität & verminderter Fertilität die Altersverteilung zur gesamten Patientenpopulation mit einem zweiseitigen Test nach Kolmogorov-Smirnov verglichen (vgl. Tabelle 4).

	Kolmogorov-Smirnov ( $\alpha=5\%$ )	Alter 2015		Alter bei Diagnose	
		grösster Abstand	kritischer Wert bei $\alpha= 0.05$	grösster Abstand	kritischer Wert bei $\alpha= 0.05$
Infertilität & verminderte Fertilität	gleich verteilt	0,952	0,126	0,333	0,241
Vasektomie	gleich verteilt	0,917	0,135	0,278	0,185

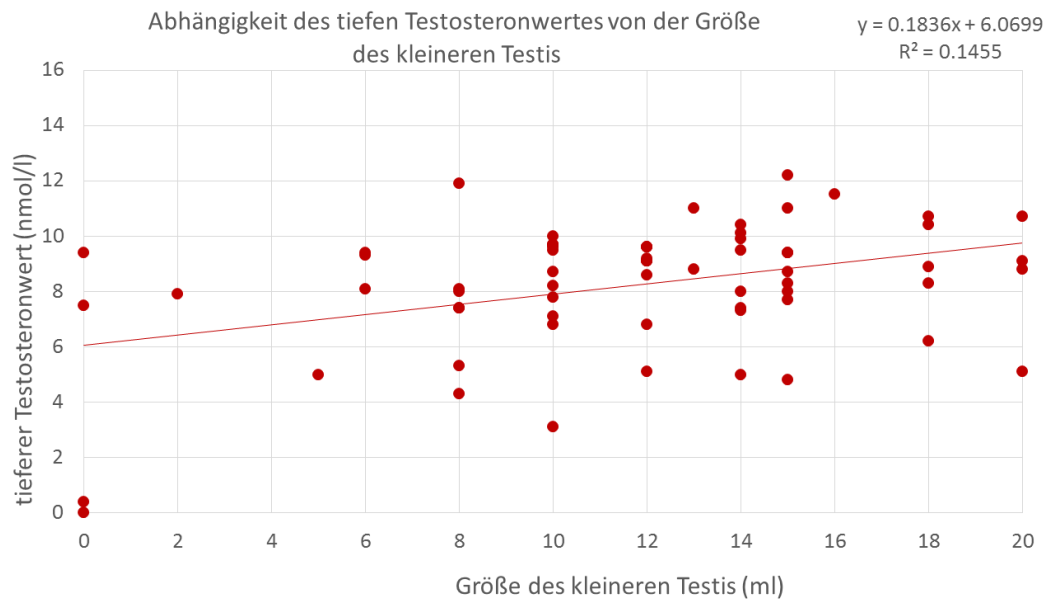
Tabelle 4: Vergleich der Altersverteilung zwischen Gesamtpopulation und Untergruppe Infertilität & verminderte Fertilität respektive Vasektomie

Die Altersverteilung der beiden Untergruppen ist im Vergleich mit der gesamten Patientenpopulation identisch.

### 5.3 Korrelationen zwischen Testosteron und Größe der Testes resp. Intervall zwischen Vasektomie und Diagnose

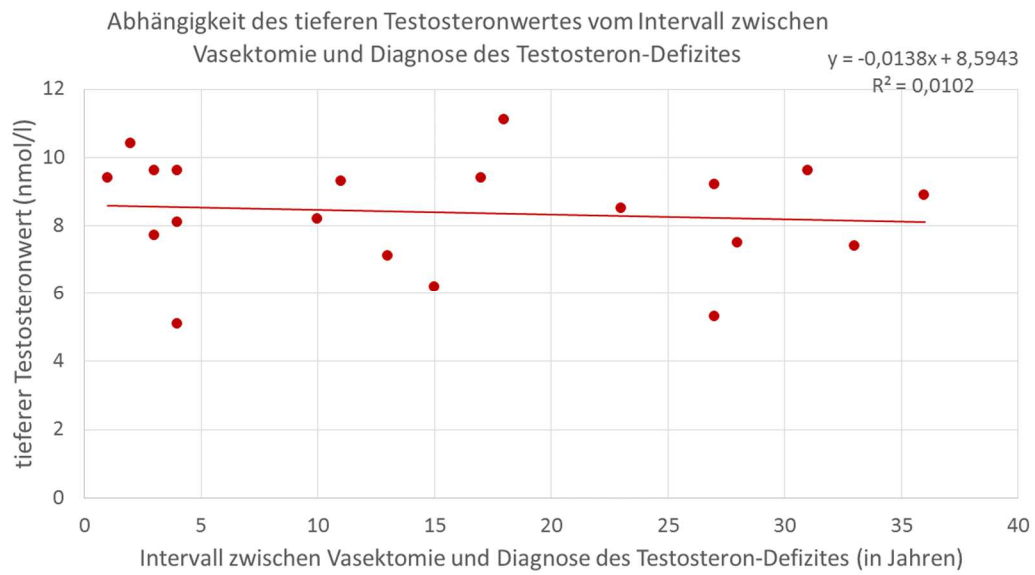
Der Überprüfung der Korrelation zwischen den Messwerten für Testosteron und Hodenvolumen lag die Hypothese zugrunde, dass kleinere Testes auch weniger Testosteron produzieren werden. Diese wurde mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,381$  bei einer Signifikanz  $\alpha = 0,2$  Prozent bestätigt. Der Zusammenhang wurde weiter mit einer linearen Regression dargestellt. Der Determinationskoeffizient  $R^2 = 0,15$  bedeutet, dass der Einfluss der Größe der Testes auf den Testosteron-Wert 15 Prozent beträgt und zirka 85 Prozent andere Einflussgrößen als

die Größe der Testes die Testosteron-Werte bestimmen (vgl. Darstellung 4 unten).



Darstellung 4: Kurve der linearen Regression von Testosteron als Funktion der Größe der Testes mit statistischen Angaben (eigene Darstellung)

Es wurde ebenfalls eine Korrelation gesucht zwischen dem Testosteron-Wert und dem Intervall zwischen Vasektomie und Diagnose des Testosteron-Defizits. Dem lag die Hypothese zugrunde, dass die Testes nach Vasektomie durch vom Intervall abhängige, degenerative Prozesse auch weniger Testosteron produzieren werden. Diese Hypothese musste mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,10$  auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,2$  Prozent verworfen werden. Der in einer linearen Regression errechnete Determinationskoeffizient  $R^2 = 0,010$  sagt aus, dass 99 Prozent andere Einflussfaktoren als das Intervall für die Testosteron-Werte verantwortlich sind (vgl. Darstellung 5, S.46).



Darstellung 5: Kurve der linearen Regression von Testosteron als Funktion des Intervalls zwischen Vasektomie und Diagnosestellung des Testosteron-Defizits mit statistischen Angaben (eigene Darstellung)

## 6 Diskussion

Die Patientenpopulation in der eigenen Praxis ist bezüglich Alter und Testosteronspiegel bei der Diagnose vergleichbar mit Populationen in anderen Praxen, in denen Testosteron-Defizit behandelt wird (Yassin A.A. und Doros G. 2013; Haider A. et al. 2015). Speziell ist, dass bei sechs recht jungen Männern im Alter von 25-34 Jahren ein Testosteron-Defizit diagnostiziert werden konnte. Zusatzdiagnosen oder –faktoren bei diesen Männern sind: kleines Hodenvolumen unbekannter Ätiologie, wahrscheinlich Anabolikagebrauch in der Pubertät, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), St. n. Hodenhochstand und angeborener einseitiger Leistenhernie, familiäre Faktoren (Familie mit Vater und seinen beiden Söhnen mit zu tiefem Testosteron; einer der Söhne zusätzlich wahrscheinlich Anabolikagebrauch in der Pubertät und St. n. Hodenhochstand mit konservativer Therapie).

### 6.1 Mögliche Zusammenhänge zwischen Testosteron-Defizit und anderen Pathologien

Das Ziel der ersten statistischen Auswertung ist, durch einen Vergleich der Prävalenzen der Patientenpopulation mit der Gesamtbevölkerung mögliche Zusammenhänge zwischen Testosteron-Defizit und anderen Pathologien zu finden. Durch statistische Methoden wird dieser Vergleich dargelegt, indem die Verteilungen sich nicht entsprechen. Der zweite Teil der Arbeit setzt sich mit möglichen Korrelationen und damit Zusammenhängen zu den tiefen Testosteron-Werten auseinander.

*zu kleines Hodenvolumen (<15ml):* Ein vermindertes Hodenvolumen, das palpatologisch oft auch mit einer weicheren Konsistenz als prall-elastisch verbunden ist, wird in der körperlichen Untersuchung bestimmt. Die Prävalenz ist in der Patientenpopulation deutlich erhöht (absolute Häufigkeit 66 Prozent, relative Häufigkeit 3,2). Damit kann dieser während der Prostata-Untersuchung einfach zu erhebende Befund als Screening für das Vorliegen eines Testosteron-Defizits dienen. Die vorgefundene Korrelation zwischen Testosteron-Wert und Hodenvolumen stimmt mit Resultaten von Christ-Crain überein (Christ-Crain M. et al. 2004). Mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang sind:

- Die Menge an Testosteron hängt direkt von der Menge an Leydig-Zellen ab. Testosteron wiederum beeinflusst die Funktion der Sertoli-Zellen und damit die initialen Schritte der Spermiogenese und so das Volumen der tubuli seminiferi. Die Keimzellen beeinflussen über die Sertoli-Zelle wiederum die Leydig-Zellen (Nieschlag E. et al. 1997, S. 34). Damit ist weitgehend die Größe der Testes bestimmt (Nieschlag E. et al. 1997, S. 16).
- Es kann eine angeborene oder nach der Pubertät entstandene Insensitivität des Hodengewebes gegenüber den Hypophysen-Hormonen LH und FSH bestehen.
- Diese Hypothese wird unterstützt durch die Beobachtung, dass eine Aktivierung von Mastzellen im Interstitium der Testes mit Ausschüttung von Histamin zu einer zunehmenden Fibrose speziell der Basalmembran der tubuli seminiferi führt. Dadurch wird die Spermiogenese beeinträchtigt (Albrecht M. et al. 2005).
- Es besteht ein AR mit einer großen Anzahl (>25) von CAG-Repeats, der eine schwächere Aktivierung von Androgen-abhängigen Genen und somit eine schwächere Wirkung im Zielgewebe bewirkt. Dagegen spricht aber eine Publikation von Liu, der in einer Gruppe älterer Männer keinen Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und der Anzahl CAG-Repeats (Cytosin-Adenosin-Guanidin-Basen der DNA) nachweisen konnte. Der Autor äußert selber, dass dieser Zusammenhang der Bestätigung bedarf, da er dem bisherigen Verständnis der Androgen-Wirkung nicht entspricht (Liu C.C. et al. 2012).

*St. n. Orchiectomie:* Da die Testes zu 95 Prozent für die Testosteron-Synthese verantwortlich sind, ist bei einseitiger Orchiectomie mit einer zirka 50-prozentigen Abnahme des Testosteron-Spiegels zu rechnen. Bei beidseitiger Orchiectomie fällt die gonadale Synthese praktisch vollständig aus. Der Testosteron-Spiegel sinkt auf zirka 20 Prozent der Ausgangswerte (peripher wird von der Nebenniere gebildetes DHEA noch zu einem Teil in Testosteron umgewandelt) (Senge T. et al. 1978).

*St. n. Mumps mit Alter von mehr als 11 Jahren:* In der untersuchten Patientengruppe lässt sich keine erhöhte Prävalenz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung

finden. Dennoch findet sich diese Pathogenese für ein Testosteron-Defizit in der Literatur (Borchard-Tuch C. 2013) und den Guidelines (Dohle G.R. et al. 2013). In den medizinischen Lehrbüchern wird in erster Linie die Fertilitätsstörung nach Mumpsorchitis aufgeführt, doch scheint die Entzündung auch das interstitielle Kompartiment der Testes zu betreffen, wo sich die Leydig-Zellen befinden. Diese machen in ihrer Gesamtheit etwa 2,5 Prozent des Hodenvolumens aus.

*Epididymitis:* Analog zur Orchitis ist bei der Epididymitis ein Zusammenhang zu Fertilität und Testosteron-Produktion denkbar, da eine Epididymitis häufig von einer Orchitis begleitet ist. Angaben zur Prävalenz der Epididymitis konnten allerdings nicht eruiert werden.

*Hodenhochstand:* Dieser Faktor lässt sich grundsätzlich anamnestisch einfach erheben und ist bedeutungsvoll für das Vorliegen eines Testosteron-Defizits (absolute Häufigkeit 19 Prozent, relative Häufigkeit 3,75). Die Ätiologie des Hodenhochstands ist nicht völlig geklärt. Die Testes descendieren im ersten Schwangerschafts-Trimenon unter dem Einfluss von INSL3 von ihrem ursprünglichen Platz bei den Nieren bis zur inneren Öffnung des Leistenkanals. INSL3 ist ein Hormon der Grossgruppe Insulin like-growth factors und wird in den Leydig-Zellen vornehmlich in der prä- und postnatalen Zeit gebildet. In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten wandern die Testes unter dem Einfluss von Testosteron bis in ihre definitive Lage im Skrotalfach. Bei Männern mit einem Hodenhochstand in der Leiste oder darunter, was klinisch in der Mehrzahl der Hodenhochstände vorgefunden wird, besteht vielfach ein Testosteron-Defizit, das ursächlich für die ausbleibende oder mangelhafte Wanderung der Testes verantwortlich zu sein scheint. (Nieschlag E. et al. 1997, S. 198)

*Varikozele:* Varikozelen, die sich meist einseitig und links vorfinden, führen auf zwei möglichen Wegen zu einer Schädigung des Hodenparenchyms: Einerseits kann der erhöhte venöse Druck im Parenchym die arterielle Zufuhr vermindern, andererseits kann die chronische Temperaturerhöhung der Testes das Parenchym schädigen (Nieschlag E. et al. 1997, S. 200). Die Schädigung betrifft v.a. die Spermiogenese, aber auch in geringerem Ausmass die Hormonproduktion (Pasqualotto F. et al. 2005). Die Mechanismen der Schädigung von Spermiogenese und endokriner Funktion der Testes sind noch offen. Es scheinen verschie-

dene Zusatzfaktoren eine Rolle zu spielen, die auch die unterschiedlichen Auswirkungen von Therapien des venösen Refluxes beeinflussen (Schreiber G. und Wilmer A. 1998). Dies kann die Erklärung sein, dass in der Untersuchung kein signifikanter Unterschied für dieses Merkmal bestand.

*Hydrozele:* Die Hydrozele entsteht primär und ist kongenital bei einer unvollständigen Obliteration des recessus peritonei im Skrotalfach unterhalb des Leistenkanals. Dieser Recessus entsteht durch die Migration der Testes. Zusätzlich entstehen Hydrozelen sekundär nach Eingriffen am Samenstrang (z.B. durch Verletzung eines Lymphgefäßes intraoperativ), nach Epididymitis und bei Tumoren. In der Literatur wurde nur eine Angabe zur primären Ätiologie gefunden. Jedoch hätte zusammen mit den sekundären Formen die Prävalenz der Hydrozele in der Gesamtbevölkerung zugenommen, so dass ein signifikanter Unterschied noch unwahrscheinlicher geworden wäre.

*Leistenhernie:* Bei den Leistenhernien wird ebenfalls zwischen primär oder kongenital und sekundär oder erworben unterschieden. Bei den angeborenen Hernien besteht häufig eine Ko-Inzidenz mit Hodenhochstand und Hydrozele. Die Pathologie Hodenhochstand scheint für die Fertilität und die endokrine Funktion bedeutungsvoller zu sein als die Leistenhernie selbst. Zusammen mit den sekundären Hernien besteht in der Patientenpopulation kein Zusammenhang zum Testosteron-Defizit. Jedoch ist in der Literatur ein Zusammenhang zwischen kongenitaler Leistenhernie und Testosteron-Defizit beschrieben. Bei Inkarzeration der Hernie im Leistenkanal kann eine ischämische Schädigung des Testis erfolgen, wenn nicht innerhalb weniger Stunden die Inkarzeration behoben wird. Auch intraoperativ kann es zu einer Verletzung der A. testicularis mit anschließender Hodenatrophie kommen (Jauch K.W. et al. 2013, S. 326 f.).

*Infertilität & verminderte Fertilität:* Die Infertilität oder die verminderte Fertilität kann verschiedene Pathologien umfassen. So werden Formen beschrieben mit Lymphozyten, die einen Wall um die tubuli seminiferi bilden, andere mit Vermehrung von pro-inflammatorisch aktivierten Makrophagen oder aktiven Mastzellen, die durch Produkte ihrer Granula die Blut-Testis-Barriere aufbrechen können (Nieschlag E. et al. 1997, S. 39). In der Patientenpopulation sind viele Fälle von Testosteron-Defizit mit einer Infertilität verbunden (absolute Häufigkeit 25 Prozent,



relative Häufigkeit 2,5), so dass bei einer Fertilitäts-Abklärung eines Mannes auch ein Testosteron-Defizit gesucht werden sollte. Zur Behandlung der Infertilität kann bei Kinderwunsch oder bei noch jungen, ledigen Männern zusätzlich zur Testosteron-Behandlung eine Therapie mit GnRH oder humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) die Fertilität günstig beeinflussen (Hsieh T.C. et al. 2013).

Die Testosteron-Behandlung allein kann die Fertilität ungünstig beeinflussen, da GnRH durch negative Rückkopplung gehemmt wird. So sinken die Spiegel für FSH und LH ab, was die Spermiogenese direkt beeinflusst. Ein weiterer Grund ist, dass durch die Verminderung der testikulären Testosteron-Produktion das intra-testikuläre Testosteron abfällt, was direkt die Spermienreifung beeinträchtigt (Kim E.D. et al. 2013).

*Vasektomie:* In der Patientenpopulation fanden sich mehr Männer mit Vasektomie als in der Gesamtbevölkerung (absolute Häufigkeit 22 Prozent, relative Häufigkeit 11). In der Literatur wird angegeben, dass die endokrine Funktion durch die Vasektomie nicht betroffen werde (Weiske W.H. 2004). Dies scheint ein Grund für die fehlende Korrelation zwischen Testosteron-Wert und Intervall zwischen Vasektomie und Diagnosestellung zu sein. Es können postoperativ verschiedene Zusatzfaktoren eintreten, die sich unterschiedlich auf die Leydig-Zellen auswirken. Mögliche solcher Faktoren sind:

- Postoperativ kann sich im Operationsgebiet ein mehr oder weniger großes Hämatom entwickeln.
- Früh postoperativ können auch Epididymitiden auftreten, die meistens auch mit einer Begleitorchitis verbunden sind (Nieschlag E. et al. 1997, S. 568).
- Häufig werden agglutinierende und immobilisierende Antikörper gegen Spermatozoen gefunden, wobei sich eine eigentliche Autoimmunkrankheit nur selten daraus entwickle. In Bezug auf die Eröffnungsrate nach Re-Anastomosens-Operation haben diese Antikörper keinen Einfluss (Fijak.M. und Meinhardt A. 2006). Ob sie aber auf die Funktion der Leydig-Zellen einen (indirekten) Einfluss haben, wurde bisher nicht untersucht.
- Nach Vasektomie zeigt sich eine mit dem Intervall zur Operation zunehmende Fibrose des interstitiellen Kompartiments und der Basalmembran

der tubuli seminiferi. Sekundär traten dadurch Ernährungsschäden der sehr Energie-konsumierenden Keimzellen mit zunehmender Apoptose der reiferen Formen und Verminderung der Spermiogenese ein. Zusammen mit anderen Prozessen ist dieser Umstand verantwortlich, dass je länger das Intervall zwischen Vasektomie und Re-Anastomosierung ist, desto geringer der Erfolg für die erfolgreiche Zeugung eines Kindes wird (Raleigh D. et al. 2004; Shiraishi K. et al. 2002). Dies wurde auch schon in Guidelines für die Re-Anastomosierung aufgenommen (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008). Der Einfluss der zunehmenden Fibrose des interstitiellen Kompartiments auf die Leydig-Zellen wurde nicht untersucht. In der Studie von Raleigh wurden in Bezug auf den Testosteronspiegel im Vergleich zu einem gleichaltrigen Kollektiv keine Veränderungen gefunden.

- Zudem können durch die operativen Verfahren die venöse und lymphatische Drainage der Testes betroffen und auch die Nervenversorgung unterbunden werden.

Da der Zusammenhang Vasektomie und Hypogonadismus erstmals in dieser Form dargestellt wurde, braucht es sicher eine Bestätigung dieser Daten und gegebenenfalls weitere Untersuchungen zur Pathogenese dieses Zusammenhangs.

## **6.2 Inflammation als gemeinsame Pathogenese**

In den bisher diskutierten Pathologien und Zusammenhängen findet sich immer wieder ein gemeinsamer Mechanismus: Inflammation.

Diese entsteht durch:

- Infektion (Mumps, Epididymitis, Orchitis)
- mechanischen Stress (Hydrozele, Leistenbruch, bei Leistenhoden)
- Temperaturerhöhung (Varikozele, Leistenhoden)
- Ischämie (Leistenbruch, Hydrozele, Varikozele)
- Autoimmunprozesse (Infertilität, Vasektomie).
- Bei den Ursachen, die zu Infertilität führen können, werden das Tragen von enger Unterwäsche und Jeans genannt, die die Testes näher zum

Körper bringen und so deren Temperatur erhöhen und mechanischen Druck auf die Testes ausüben,

Wie im Kapitel 2.4 dargelegt, hat der Testis eine starke Eigenkontrolle seiner Funktion durch lokale Hormone, Zytokine, Chemokine, colony stimulating factors und growth factors. Ziel ist letztlich der Schutz der Spermiogenese. Diese beginnt erst mit der Pubertät lange nach Entwicklung der Toleranz gegenüber körpereigenen oder nicht schädlichen Strukturen. Die post-meiotischen Keimzellen unterstehen dadurch nicht der natürlichen Immuntoleranz, so dass im Testis andere Schutzmechanismen angewandt werden müssen. Dies wird erreicht durch ein komplexes Zusammenwirken der beteiligten Zellen: Monozyten, dendritische Zellen und Mastzellen.

Das Hormon Testosteron spielt lokal eine wichtige Rolle. Seine Konzentration in den Testes ist mehr als achtzigmal höher als im peripheren Blut. Die Stimulation der Spermiogenese über die Sertoli-Zellen wird so erreicht und gleichzeitig die Immuntoleranz im Gewebe verstärkt.

Durch die Komplexität des Regelsystems kann eine Anpassung an unterschiedliche Umstände erreicht werden. Doch unterschiedliche Faktoren können die Grenzen dieses Systems überschreiten und so inflammatorische Prozesse generieren. Je länger ein schädigender Faktor auf die Testes einwirkt, desto eher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Inflammation entstehen kann. Dies wurde für Varikozele, Hodenhochstand und Vasektomie nachgewiesen.

In den meisten Untersuchungen beschränkten sich die Autoren auf die exokrine Funktion der Spermiogenese, da Effekte dort rascher auftraten und leichter zu erfassen sind. Auswirkungen auf die endokrine Funktion des Testosteron-Stoffwechsels wurden bisher wenig beachtet, da der Testosteron-Spiegel lange Zeit unverändert zu sein scheint. Doch wie die Fibrose des interstitiellen Kompartiments nach Vasektomie Jahre braucht, bis Auswirkungen sichtbar werden, braucht es für die Atrophie der Testes und die Abnahme des peripheren Testosteron-Spiegels wahrscheinlich noch länger. Auch muss

die gesundheitliche Auswirkung der Vasektomie im Lichte der sich etablierenden stillen Inflammation weiter untersucht werden.

## 7 Schlussfolgerungen

*Für den Allgemein- oder Familienarzt und den Urologen:*

Zu jeder digitalen rektalen Prostata-Untersuchung gehört als einfaches Screening für Testosteron-Mangel die Palpation der Testes, Beurteilung der Konsistenz (prall elastisch versus weich) und wenn möglich die Bestimmung des Hodenvolumens (einfach mittels Orchidometer nach Prader, genauer mittels Ultraschalluntersuchung mit einer 5MHz-Sonde).

*Für den Urologen oder Fertilitätsspezialisten:*

Im Rahmen einer Fertilitätsabklärung des Mannes gehört die systematische Bestimmung der endokrinen Funktion (Hypophysen-Hormone LH und FSH, Prolactin und Testosteron) dazu.

Bei jedem Mann mit Hodenhochstand aktuell oder anamnestisch gehört ebenfalls die systematische Bestimmung der endokrinen Funktion mittels Bestimmung der Hypophysen-Hormone LH und FSH, Prolactin und Testosteron dazu.

*Für die weitere Forschung:*

Die Zusammenhänge zwischen exokriner und endokriner Funktion der Testes und ihre gegenseitige Beeinflussung müssen weiter geklärt werden. Ansätze dazu ergeben sich aus der Immunologie der Testes, Studien zu autoimmuner Orchitis und zu lokaler Regulation der Durchblutung respektive des Flusses der interstitiellen Flüssigkeit. Speziell gilt dies im Hinblick auf eine Beurteilung der Vasektomie als definitive Massnahme der Schwangerschaftsverhütung auf der Seite des Mannes. Hier ist die zunehmende Fibrose des interstitiellen Kompartiments nach Vasektomie ein Ansatz dazu.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei meinen Lehrern, von denen ich Kenntnisse vermittelt erhielt, aber mit denen ich auch Fragen diskutieren konnte, bedanken: Prof. A. Yassin, Hamburg, Prof. F. Saad, Berlin, Prof. H. Bauer, München, PD A. Römmler, München, Prof M. Zitzmann und Frau Prof. S. Kliesch, beide aus Münster. Ich bedanke mich auch bei Herrn Dr. M. Beithe, Dresden, für die Beratung zur wissenschaftlichen Arbeit und die statistische Auswertung der erhobenen Daten. Zudem bedanke ich mich bei den Patienten, deren Daten ich erheben konnte. Sie zeigten viel Verständnis für die Zusatzaufgaben, die an sie gestellt wurden, aber auch Interesse an meiner Arbeit und den Ergebnissen. Der letzte Dank gilt meiner Ehefrau, Frau Dr. Verena Meier, die als Ärztin auch fachlich an der Entwicklung der Arbeit Anteil nehmen konnte. Daneben motivierte sie mich während des ganzen Prozesses. Zudem hat sie viele Erkenntnisse aus meiner Hausarbeit und Masterarbeit in eine Broschüre einfließen lassen, die unseren Patienten in ihrer Sprache Fragen zum Testosteron-Defizit und dessen Therapie erklärt.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

*Peter Müller*

24.08.2016

Name

Datum





Anlage 2 Daten zur Quelle: Morán Cadenas F. (2015) Mumpsfälle aus der Sentinella-Erhebung 1986-2014 extrapoliert, 29.06.2015. (spezielle Auswertung des BAG, unveröffentlicht)

<b>Sentinella-Daten für Mumps in der Schweiz: Gemeldete klinische Fälle von 1986 bis 2014, Extrapolation aus einem Kollektiv von Praxen von Allgemeinmedizinern, Internisten und Kinderärzten der Schweiz und Fallmeldungen von Orchitis BAG</b>						
<b>Jahr</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>					
	<b>N gemeldete Mumpsfälle</b>	<b>N extrapolierte Mumpsfälle</b>	<b>Gesamtbevölkerung</b>	<b>Inzidenz (/100 000)</b>	<b>N gemeldete Orchitisfälle</b>	<b>Orchitis: Anteil [%]</b>
1986 (7 Monate)	138				3	<b>2,17</b>
1987	267	10 200	6 523 413	156	4	<b>1,50</b>
1988	218	8 400	6 566 799	128	1	<b>0,46</b>
1989	152	5 600	6 619 973	85	1	<b>0,66</b>
1990	108	5 000	6 673 850	75	0	<b>0,00</b>
1991	282	13 100	6 750 693	194	4	<b>1,42</b>
1992	302	13 000	6 842 768	190	1	<b>0,33</b>
1993	479	21 200	6 907 959	307	11	<b>2,30</b>
1994	1198	44 300	6 968 570	636	11	<b>0,92</b>
1995	1419	50 800	7 019 019	724	44	<b>3,10</b>
1996	372	12 800	7 062 354	181	3	<b>0,81</b>
1997	180	5 500	7 081 346	78	2	<b>1,11</b>
1998	263	8 000	7 096 465	113	6	<b>2,28</b>
1999	705	17 092	7 123 537	240	10	<b>1,42</b>
2000	1277	27 958	7 164 444	390	29	<b>2,27</b>
2001	370	9 991	7 204 055	139	13	<b>3,51</b>
2002	115	2 687	7 255 653	37	4	<b>3,48</b>
2003	67	1 588	7 313 853	22	0	<b>0,00</b>
2004	60	1 336	7 364 148	18	0	<b>0,00</b>
2005	41	979	7 415 102	13	1	<b>2,44</b>
2006	31	758	7 459 128	10	1	<b>3,23</b>
2007	18	535	7 508 739	7	0	<b>0,00</b>
2008	26	910	7 593 494	12	0	<b>0,00</b>
2009	28	1 278	7 701 856	17	0	<b>0,00</b>
2010	16	612	7 785 806	8	0	<b>0,00</b>
2011	6	144	7 870 134	2	0	<b>0,00</b>
2012	21	788	7 954 662	10	0	<b>0,00</b>
2013	10	493	8 039 060	6	0	<b>0,00</b>
2014 (vorläufig)	8	noch nicht verfügbar			0	<b>0,00</b>
Summe	8177				149	<b>2%</b>

<b>Altersverteilung der 145 bei männlichen Patienten gemeldeten Orchitisfälle</b>	
<b>Alter in Jahren</b>	<b>N Orchitisfälle</b>
1	1
2	1
3	1
5	2
7	2
9	1
11	2
13	3
14	5
15	3
16	2
17	6
18	2
19	3
20	7
21	3
22	4
23	7
24	5
25	1
26	3
27	5
28	1
29	3
30	3
31	3
32	2
33	3
34	2
35	2
36	6
37	10
38	6
40	5
41	5
42	3
43	1
44	1
45	4
46	1
47	3
48	1
49	3
51	2

53	1
57	1
63	2
66	1
69	1
Summe	145
Summe >=11 Jahre	137

<b>Jahr</b>	<b>Kollektiv &gt;=11 Jahre</b>		
	<b>N gemeldete Mumpsfälle</b>	<b>N gemeldete Orchitisfälle</b>	<b>Orchitis: Anteil [%]</b>
1986 (7 Monate)	41	2	4,88
1987	90	3	3,33
1988	67	1	1,49
1989	37	1	2,70
1990	47	0	0,00
1991	87	3	3,45
1992	104	1	0,96
1993	167	10	5,99
1994	333	11	3,30
1995	462	43	9,31
1996	152	3	1,97
1997	65	1	1,54
1998	98	5	5,10
1999	191	10	5,24
2000	401	29	7,23
2001	136	12	8,82
2002	59	3	5,08
2003	24	0	0,00
2004	30	0	0,00
2005	15	1	6,67
2006	13	1	7,69
2007	9	0	0,00
2008	13	0	0,00
2009	20	0	0,00
2010	10	0	0,00
2011	4	0	0,00
2012	13	0	0,00
2013	4	0	0,00
2014 (vorläufig)	4	0	0,00
Summe	2696	140	5%

### Anlage 3 Mathematische Angaben zur Berechnung der Mumps-Inzidenz

Extrapoliert bedeutet hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung, beobachtet bedeutet gemeldete Fälle im Sentinella-System

$$\frac{N(\text{Mumpsfälle extrapoliert})}{N(\text{Mumpsfälle beobachtet})} = \frac{N(\text{Orchitisfälle extrapoliert})}{N(\text{Orchitisfälle beobachtet})}$$

$$\text{Inzidenz (Orchitis/100'000)} = \frac{N(\text{Orchitisfälle extrapoliert}) * 100'000}{\text{Gesamtbevölkerung}}$$

Folglich:

$$\text{Inzidenz (Orchitis/100'000)} = \frac{N(\text{Mumpsfälle extrapoliert}) * N(\text{Orchitisfälle beobachtet}) * 100'000}{N(\text{Mumpsfälle beobachtet}) * \text{Gesamtbevölkerungszahl}}$$

$$\text{Prävalenz (Orchitis/100'000; Zeitraum 1987-2002=16 Jahre)} = \sum (\text{Inzidenzen 1987-2002})$$

Durchschnittsalter der Patientenpopulation 2002: 42 Jahre

$$\text{Prävalenz (Orchitis/100'000 über 42Jahre)} = \frac{[\text{Anzahl Fälle (1987-2002)/100'000}] + [\text{Anzahl Fälle (1987-2002)} / \{100'000 - \text{Anzahl Fälle (1987-2002)}\}] + [\text{Anzahl Fälle (1987-2002)} / \{100'000 - 2 * \text{Anzahl Fälle (1987-2002)}\}] * 42 / 48}{\text{Jeder Mann kann nur einmal im Leben Mumps erhalten}}$$

## Literaturverzeichnis

Albrecht M. et al. (2005): Evidence for a histaminergic system in the human testis. In: *Fertility and sterility* 83 (4), S. 1060–1063. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.002.

Albrecht M. et al. (2006): Isolation and cultivation of human testicular peritubular cells: a new model for the investigation of fibrotic processes in the human testis and male infertility. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (5), S. 1956–1960. DOI: 10.1210/jc.2005-2169.

Allan C.A.; McLachlan R.I. (2010): Androgens and obesity. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17 (3), S. 224–232. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283398ee2.

Allgöwer M. (Hg.) (1982): Allgemeine und spezielle Chirurgie. 4. völlig neu bearbeitet. 1 Band. Berlin: Springer Berlin Heidelberg.

Bahk J.Y. et al. (2010): Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. In: *Urology* 75 (6), S. 1318–1323. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.007.

Bao A.-M.; Swaab D.F. (2011): Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 32 (2), S. 214–226. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.02.007.

Basaria S. et al. (2010): Adverse events associated with testosterone administration. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (2), S. 109–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.

Behrens R. (2013): Androgendefizienz bei älteren Männern. Indikation, Vorteile und Tücken der Testosteronersatztherapie. In: *Ars Medici* (Dossier V), S. 20–23.

Berthold A.A. (1849): Transplantation der Hoden. In: *Arch. Anat. Physiol. Wiss.* 16, S. 42–46.

Bhasin S. et al. (2011): Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (8), S. 2430–2439. DOI: 10.1210/jc.2010-3012.

Bieri A. et al. (2014): Doping mit Anabolika – auch ein Thema für den Hausarzt!  
In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 245–252. DOI: 10.1024/0040-5930/a000508.

Borchard-Tuch C. (2013): Aging Male. Testosteronersatztherapie und Prostatakarzinom. In: *Ars Medici* (Dossier V), S. 24–25.

Bortz J.; Schuster C. (2010): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch).

Brown-Séguard Ch.-E. (1889): Note on the Effects produced on Man by subcutaneous Injections of a Liquid obtained from the Testicles of Animals. In: *The Lancet* 134 (3438), S. 105–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)64118-1.

Bucher J.; Christ E.R. (2014): Klinik und Diagnose von Hypogonadismus und Andropause. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 221–227. DOI: 10.1024/0040-5930/a000505.

Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten (2014): Mumps. Sentinella-Meldungen Juni 1986 - August 2014. In: *BAG Bulletin* (20), S. 644–645.

Bundesamt für Statistik: Bevölkerungsbewegung – Analysen. Sterblichkeit der Geburtsjahrgänge 1900 bis 2030. Online verfügbar unter [http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/06/blank/dos/la\\_mortalite\\_en\\_suisse/tab104.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/06/blank/dos/la_mortalite_en_suisse/tab104.html), zuletzt geprüft am 16.01.2016.

Butenandt A.; Hanisch G. (1935a): Über die Umwandlung des Dehydroandrosterons in  $\Delta^4$ -Androsten-ol-(17)-0n-(3) (Testosteron); ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin (Vorläuf. Mitteil.). In: *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* 68 (9), S. 1859–1862. DOI: 10.1002/cber.19350680937.

Butenandt A.; Hanisch G. (1935b): Über Testosteron. Umwandlung des Dehydroandrosterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. In: *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 237 (1-3), S. 89–97. DOI: 10.1515/bchm2.1935.237.1-3.89.

Christ-Crain M. et al. (2004): Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male? In: *The Journal of urology* 172 (2), S. 624–627. DOI: 10.1097/01.ju.0000135303.96496.ee.

Corona G. et al. (2014): Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. In: *Expert Opin Drug Saf* 13 (10), S. 1327–1351. DOI: 10.1517/14740338.2014.950653.

Cussons A.J. et al. (2002): Cussons - Brown-Séquard revisited. In: *Med J Austr* 177 (11-12), S. 678–679.

David K.G. et al. (1935): Über kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetem Androsteron. In: *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 233 (5-6), S. 281–283. DOI: 10.1515/bchm2.1935.233.5-6.281.

de Ronde W. et al. (2006): Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. In: *Clinical chemistry* 52 (9), S. 1777–1784. DOI: 10.1373/clinchem.2005.063354.

Dohle G.R. et al. (2013): Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 10 (5-6), S. 279–292.

Dupree J.M. et al. (2014): The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer. In: *Nat Rev Urol* 11 (9), S. 526–530. DOI: 10.1038/nrurol.2014.163.

Feldman H.A. et al. (2002): Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (2), S. 589–598. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8201.

Fijak M. et al. (2011): Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 186 (9), S. 5162–5172. DOI: 10.4049/jimmunol.1001958.

Fijak.M.; Meinhardt A. (2006): The testis in immune privilege. In: *Immunological reviews* 213, S. 66–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00438.x.

Finkle W.D. et al. (2014): Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. In: *Plos One* 9 (1), e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.

Francomano D. et al. (2014): Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. In: *Int J Endocrinol* 2014, S. 1–9. DOI: 10.1155/2014/527470.

Freeman E.R. et al. (2001): A brief history of testosterone. In: *The Journal of urology* 165 (2), S. 371–373. DOI: 10.1097/00005392-200102000-00004.

Gibney J. et al. (2005): Growth hormone and testosterone interact positively to enhance protein and energy metabolism in hypopituitary men. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 289 (2), E266-71. DOI: 10.1152/ajpendo.00483.2004.

Goede J. et al. (2011): Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. In: *Hormone research in paediatrics* 76 (1), S. 56–64. DOI: 10.1159/000326057.

Goodman N. et al. (2015): American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and cardiovascular Risk. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 21 (9), S. 1066–1073. DOI: 10.4158/EP14434.PS.

Haider A. et al. (2015): Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. In: *J. Urol.* 193 (1), S. 80–86. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.071.

Hammes A. et al. (2005): Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. In: *Cell* 122 (5), S. 751–762. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.032.

Hanafy H.M. (2007): Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? In: *The journal of sexual medicine* 4 (5), S. 1241–1246. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00553.x.

Hsieh T.C. et al. (2013): Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. In: *The Journal of Urology* 168, S. 647–650.

Isbarn H. et al. (2009): Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. In: *Eur. Urol.* 56 (1), S. 48–56. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.088.

Jauch K.W. et al. (Hg.) (2013): Chirurgie Basisweiterbildung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Kapoor D. et al. (2005): Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. In: *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 63 (3), S. 239–250.

Kapoor D. et al. (2006): Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154 (6), S. 899–906. DOI: 10.1530/eje.1.02166.

Kaufman J.M.; Vermeulen A. (2005): The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. In: *Endocrine reviews* 26 (6), S. 833–876. DOI: 10.1210/er.2004-0013.

Kelly D.M.; Jones T.H. (2013): Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. In: *The Journal of endocrinology* 217 (3), S. 45. DOI: 10.1530/JOE-12-0455.

Kelsey T.W. et al. (2014): A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years. In: *Plos One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0109346.g005.

Kim E.D. et al. (2013): The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. In: *Fertil. Steril.* 99 (3), S. 718–724. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.052.

Kraenzlin M.; Meier C. (2014): Sexualhormone und Knochen. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 209–219. DOI: 10.1024/0040-5930/a000504.

Lauber-Biason A. (2014): Physiologie der Sexualhormone bei Mann und Frau. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 195–207. DOI: 10.1024/0040-5930/a000503.



- Laubscher J.C. (2013): Habilitationsschrift: Moderne Chirurgie der Leisten- und Narbenhernie – Indikation, Materialien, Technik. Habilitationsschrift. Charité Universitätsmedizin, Berlin. Medizinische Fakultät, Centrum für Chirurgische Medizin. Online verfügbar unter [http://edocs.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000014899/Lauscher\\_Habilschrift\\_final\\_Veroeffentlichung\\_Quellen.pdf](http://edocs.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000014899/Lauscher_Habilschrift_final_Veroeffentlichung_Quellen.pdf), zuletzt geprüft am 13.01.2016.
- Lee R.A. (2002): The bizarre careers of John R. Brinkley. Lexington, Ky.: University Press of Kentucky.
- Liu C.C. et al. (2012): The Impact of Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism on Andropausal Symptoms in Different Serum Testosterone Levels. In: *The journal of sexual medicine* 9, 2012 (9), S. 2429–2437.
- Losel R.M. et al. (2003): Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. In: *Physiological reviews* 83 (3), S. 965–1016. DOI: 10.1152/physrev.00003.2003.
- Luy M. (2016): Lebenserwartung in West-und Ostdeutschland. Aktuelle Daten zu Trends und Unterschieden. Hg. v. Statistisches Bundesamt Statistisches Reichsam. [www.lebenserwartung.info](http://www.lebenserwartung.info). Online verfügbar unter <http://www.lebenserwartung.info/index-Dateien/ledeu.htm>, zuletzt geprüft am 16.01.2016.
- Malkin C. et al. (2004): The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (7), S. 3313–3318. DOI: 10.1210/jc.2003-031069.
- Miller K.; Jocham D. (Hg.) (2003): Praxis der Urologie. In zwei Bänden. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Moffat S. et al. (2002): Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (11), S. 5001–5007. DOI: 10.1210/jc.2002-020419.

- Morán Cadenas F. (2015): Mumpsfälle aus der Sentinella-Erhebung 1986-2014 extrapoliert, 29.06.2015. (spezielle Auswertung des BAG, unveröffentlicht).
- Morgentaler A. (2006): Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. In: *European Urology goes Platinum 50* (5), S. 935–939. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.034.
- Morgentaler A.; Traish A.M. (2009): Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. In: *Eur. Urol.* 55 (2), S. 310–320. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.024.
- Morgentaler A.; Zitzmann M.; Traish A. M.; Fox A. (2015a): International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. In: *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 18 (4), S. 205–206. DOI: 10.3109/13685538.2015.1106469.
- Morgentaler A. et al. (2015b): Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. In: *Mayo Clinic proceedings* 90 (2), S. 224–251. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.
- Morgentaler A. et al. (2016): Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. In: *Mayo Clinic proceedings* 91 (7), S. 881–896. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007.
- Müller B.; Rüedi B. (2000): Testosterontherapie des Hypogonadismus. In: *Schweizerische Aerztezeitung* 46, 2000 (46), S. 2589–2593.
- Nedogoda S.V. (2015): Effects of Testosterone Replacement Therapy on Cardio-Metabolic, Hormonal and Anthropometric Parameters in Obese Hypogonadal Men with Metabolic Syndrome. In: *Obesity* 1 (2). DOI: 10.16966/2380-5528.108.
- Ngun T.C. et al. (2011): The genetics of sex differences in brain and behavior. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 32 (2), S. 227–246. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.10.001.
- Nieschlag E. et al. (Hg.) (1997): *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Berlin [u.a.]: Springer.

Nigro N. et al. (2014): Hormonersatzbehandlung in der Andropause – Nutzen und Risiken. In: *Therapeutische Umschau* 71 (4), S. 229–237. DOI: 10.1024/0040-5930/a000506.

Pasqualotto F. et al. (2005): Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. In: *Fertility and sterility* 83 (1), S. 74–77. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.047.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008): Vasectomy reversal. In: *Fertility and sterility* 90 (5 Suppl), S78-82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.097.

Prader A. (1966): Die Hodengrösse. Beurteilung und klinische Bedeutung. In: *Triangel* 7, S. 240–243.

Raleigh D. et al. (2004): Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. In: *Fertility and sterility* 81 (6), S. 1595–1603. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.046.

Roddam A.W. et al. (2008): Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (3), S. 170–183. DOI: 10.1093/jnci/djm323.

Russell L.D.; Clermont Y. (1977): Degeneration of germ cells in normal, hypophysectomized and hormone treated hypophysectomized rats. In: *Anat. Rec.* 187 (3), S. 347–365. DOI: 10.1002/ar.1091870307.

Ruzicka L.; Wettstein A. (1935): Sexualhormone VII. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). In: *HCA* 18 (1), S. 1264–1275. DOI: 10.1002/hlca.193501801176.

Saad F. (2014): The emancipation of testosterone from niche hormone to multi-system player. In: *Asian Journal of Andrology* (2014) 16, 1–3; doi: 10.4103/1008-682X.137684; published online: ??? 16, 2014 (1), S. 58–60.

Saad F. et al. (2015a): Effects of long-term testosterone replacement therapy, with a temporary intermission, on glycemic control of nine hypogonadal men with

type 1 diabetes mellitus - a series of case reports. In: *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 18 (3), S. 164–168. DOI: 10.3109/13685538.2015.1034687.

Saad F. et al. (2015b): Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. In: *International journal of obesity (2005)*. DOI: 10.1038/ijo.2015.139.

Saad F. et al. (2015c): Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. In: *Korean journal of urology* 56 (4), S. 310–317. DOI: 10.4111/kju.2015.56.4.310.

Schreiber G.; Wilmer A. (1998): Varikozese und testikuläre Funktionsstörungen? In: *Reproduktionsmedizin* 14 (4), S. 251–256. DOI: 10.1007/s004440050041.

Senge T. et al. (1978): Plasmatestosteronbestimmung nach subkapsulärer und radikaler Orchiektomie beim Prostatakarzinom. In: Arnholdt F. und Albrecht K. F. (Hg.): *Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie*, Bd. 29. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong: Springer (Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie), S. 328–330.

Sharma R. et al. (2015): Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. In: *European heart journal* 36 (40), S. 2706–2715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv346.

Sharpe R.M. (1984): Intratesticular factors controlling testicular function. In: *Biology of Reproduction* 30 (1), S. 29–49. DOI: 10.1095/biolreprod30.1.29.

Shiraishi K. et al. (2002): Influence of interstitial fibrosis on spermatogenesis after vasectomy and vasovasostomy. In: *Contraception* 65 (3), S. 245–249. DOI: 10.1016/S0010-7824(01)00311-0.

Shores M.M. et al. (2012): Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (6), S. 2050–2058. DOI: 10.1210/jc.2011-2591.

Soma K.K. et al. (2015): DHEA effects on brain and behavior. Insights from comparative studies of aggression. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 145, S. 261–272. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.05.011.

statistisches Amt der DDR (2015): Wohnbevölkerung derDDR von 1949-1989. Online verfügbar unter <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/249217/umfrage/bevoelkerung-der-ddr/>, zuletzt geprüft am 21.06.2015.

Steffens J.; Siemer S. (2008): Häufige urologische Erkrankungen im Kindesalter. Klinik, Diagnose, Therapie. 2., bearbeitete und erw. Aufl. [Heidelberg]: Steinkopff.

Straub R.H. (Hg.) (2006): Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Krankheiten. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht (Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie).

Swaab D.F. (2007): Sexual differentiation of the brain and behavior. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 21 (3), S. 431–444. DOI: 10.1016/j.beem.2007.04.003.

Swiss Society for Endocrinology and Diabetes (2014): Hormonal and nutritional treatments in anti-aging medicine: A position statement from the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes. Online verfügbar unter [http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6\\_empfehlungen\\_fachpersonen/61\\_richtlinien\\_fachaerzte/Anti-aging\\_\\_final.pdf](http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Anti-aging__final.pdf), zuletzt geprüft am 21.11.2015.

Tan R.S.; Pu S.J. (2003): A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. In: *Aging Male* 6 (1), S. 13–17. DOI: 10.1080/tam.6.1.13.17.

Traish A.M. (2014): Testosterone and weight loss. In: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 21 (5), S. 313–322. DOI: 10.1097/MED.0000000000000086.

U.S. Food and Drug Administration (2014): Citizen\_Petition\_Denial\_Response\_from\_FDA\_CDER\_to\_Public\_Citizen. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring. Online verfügbar unter <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2014-P-0258-0003>, zuletzt aktualisiert am 2014.

Vermeulen A. (1999): A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84 (10), S. 3666–3672. DOI: 10.1210/jc.84.10.3666.

Vigen R. et al. (2013): Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. In: *JAMA* 310 (17), S. 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.2013.280386.

Wallis C. J. D. et al. (2016): Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy. An intention-to-treat observational cohort study. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 4 (6), S. 498–506. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1.

Wang C. et al. (2010): Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 7 (2), S. 3–10.

Wang C. et al. (2011): Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. In: *Diabetes care* 34 (7), S. 1669–1675. DOI: 10.2337/dc10-2339.

Weiske W.H. (2004): Vasektomie - aktueller Stand. In: *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1 (3), S. 222–227, zuletzt geprüft am 21.06.2015.

Xu L. et al. (2013): Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. In: *BMC medicine* 11, S. 108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.

Yassin A.A.; Doros G. (2013): Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. In: *Clinical obesity* 3 (3-4), S. 73–83. DOI: 10.1111/cob.12022.

Yassin A.A. et al. (2015): Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. In: *Clinical endocrinology*. DOI: 10.1111/cen.12936.

Yassin D.J. et al. (2014): Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. In: *The journal of sexual medicine* 11 (6), S. 1567–1576. DOI: 10.1111/jsm.12523.

Zitzmann M. et al. (2006): Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (11), S. 4335–4343. DOI: 10.1210/jc.2006-0401.

Zitzmann M. et al. (2013): IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. In: *J Sex Med* 10 (2), S. 579–588. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x.