

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Männergesundheit

Leitung: Professor Dr. Frank Sommer

**Die Auswirkungen der Testosteronsubstitutionstherapie auf die
erektile Funktion, Miktionsfunktion und Lebensqualität bei
hypogonadalen Männern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

vorgelegt von:

Lars Steinhoff aus Brühl

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.02.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.02.2016**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. F. Sommer
Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. F. Rinninger**

Gliederung

1. Fragestellung.....	5
2. Einleitung	6
2.1 Androgene	6
2.1.1 Biosynthese	6
2.1.2 Regulierung der Testosteronproduktion.....	8
2.1.3 Transport der Steroide.....	9
2.1.4 Metabolisierung.....	9
2.1.5 Wirkung der Androgene.....	11
2.2 Erektile Dysfunktion.....	12
2.2.1 Anatomie des Penis	12
2.2.2 Physiologie der Erektion.....	14
2.2.3 Pathogenese der erektilen Dysfunktion	15
2.2.4 Hypogonadismus als Ursache der erektilen Dysfunktion.....	17
2.2.5 Diagnostik bei erektiler Dysfunktion.....	19
2.2.6 Therapie der erektilen Dysfunktion	20
2.3 Bedeutung der Androgene für die Prostata.....	22
2.3.1 Anatomie und Physiologie.....	22
2.3.2 Benignes Prostatasyndrom und Prostatakarzinom	25
2.3.3 PCa und BPS bei Hypogonadismus mit und ohne T-Substitution.....	27
2.4 Der männliche Hypogonadismus – Überblick	29
2.4.1 Definition und Symptome	29
2.4.2 Ursachen.....	31
2.4.3 Diagnostik	36
2.4.4 Therapie	38
2.5 Altersassoziierter Hypogonadismus	41
2.5.1 Pathogenese	42
2.5.2 Diagnostik	44
2.5.3 Therapie	45
3. Materialien und Methoden.....	48
3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	48
3.2 Befunderhebung	50
3.3 Indikation und Behandlungsablauf.....	59
3.4 Statistische Auswertung	60

4. Ergebnisse	62
4.1 Erektile Funktion	64
4.2 Blutbildveränderungen	66
4.3 Fettstoffwechselfparameter	68
4.4 Miktionsfunktion	69
4.5 Aging-Male-Symptomatik	69
4.6 Sicherheit der Therapie	73
5. Diskussion	75
5.1 Erektile Funktion	75
5.2 Miktionsfunktion	78
5.3 Sicherheit der Therapie	80
5.4 Auswirkungen auf die LOH-Symptomatik	85
5.5 Studiendesign und Auswertung	86
6. Zusammenfassung	88
7. Literatur	90
8. Danksagung	105
9. Lebenslauf	106
10. Selbstständigkeitserklärung	107

1. Fragestellung

Der demographische Wandel in den Industriestaaten prägt die Gesellschaft in den kommenden Jahren zunehmend: Sie veraltet. Dadurch bedingt wird immer häufiger die Diagnose Hypogonadismus bei der männlichen Bevölkerung gestellt. Es ist bekannt, dass es bei einem Testosteronmangel zu einem Verlust der endothelialen Funktion sowie von glatten Muskelzellen im Schwellkörper und in den zuführenden Blutgefäßen kommen kann. Daraus entstehen Durchblutungsstörungen, welche ursächlich für die erektile Dysfunktion sind. In dieser Studie soll daher untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die Testosteronsubstitutionstherapie die Durchblutung des Schwellkörpers und die erektile Funktion initial hypogonadaler und impotenter Männer verbessert. Da aktuell der Einfluss dieser Therapie auf die Miktionsfunktion und das Risiko, ein Prostatakarzinom zu erleiden, kontrovers diskutiert werden, soll dies ebenfalls Untersuchungsgegenstand sein. Einerseits ist bekannt, dass das Prostatavolumen von Dihydrotestosteron beziehungsweise Testosteron abhängig ist, weshalb man in Bezug auf das Miktionsverhalten eher obstruktive Komponenten erwarten würde. Andererseits weiß man jedoch, dass eine Blaseninstabilität durch einen Hypogonadismus zustande kommen könnte, was bedeutet, dass man hier eher positive Auswirkungen auf die Miktion hätte. Hypogonadale Männer sind oftmals abgeschlagen und müde, fühlen sich antriebslos und sind teilweise depressiv. Untersucht werden soll, wie sich diese Symptomatik durch die hormonelle Substitutionstherapie möglicherweise verbessert und sich somit in einer gesteigerten Lebensqualität widerspiegelt. Hypogonadismus ist häufig ein Vorbote des metabolischen Syndroms, welches mit erhöhten Fettstoffwechselwerten einhergeht. In diesem Zusammenhang sollen die Veränderung der Fettstoffwechsel- und Leberparameter dargestellt werden.

Zusätzlich soll das Ausmaß der Veränderungen von Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten untersucht werden, da Testosteron ebenfalls die Erythropoese anregt.

2. Einleitung

Dieses Kapitel verschafft einen Überblick über Synthese, Transport und Metabolisierung der Androgene, weiterhin wird auf die Physiologie und Pathophysiologie der Prostata sowie der erektilen Funktion mit besonderem Bezug zu den Androgenen eingegangen. Schließlich wird die hypogonadale Stoffwechsellage mit den ihr zu Grunde liegenden Ursachen und Therapieansätzen erläutert, wobei hier der Schwerpunkt auf dem altersassoziierten Hypogonadismus zu liegen kommt. Im Anschluss werden Material und Methoden sowie die Ergebnisse vorgestellt, welche danach vor dem aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund diskutiert werden.

2.1 Androgene

Für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Funktion der männlichen Reproduktionsorgane wie beispielsweise Penis, Samenstränge, Hoden oder Prostata ist das Vorhandensein von Androgenen (Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, Androstendiol, Dihydroepiandrosteron) in physiologischen Serumkonzentrationen obligat. Des Weiteren werden beispielsweise Muskelkraft, Spermatogenese, Knochenstoffwechsel, erektile Funktion, Behaarungstyp und Erythropoese durch die Androgenkonzentration beeinflusst. Um dies in physiologischer Weise zu gewährleisten, ist es unabdingbar, dass die Sekretion und Metabolisierung ausgeglichen ist (Rommerts, 2004, Mooradian et al., 1987). Die Serumkonzentration von Testosteron sollte beim erwachsenen Mann in der ersten Tageshälfte 12-35 nmol/l (3,5-10,1 µg/l) betragen. Im Hoden selbst ist die Konzentration 100-fach höher (Keck and Behre, 2002a). Ca. 7% des Testosterons werden zu dem deutlich potenter wirkenden DHT (Dihydrotestosteron) reduziert (Randall, 1994), weitere 0,3% werden zu Östradiol umgebaut (Meinhardt and Mullis, 2002).

2.1.1 Biosynthese

95% des Testosterons, ca. 6-7mg pro Tag, werden im Hoden von Leydig-Zellen gebildet (Coffey, 1988), welche über eine hohe Anzahl an Mitochondrien und ein ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum verfügen (Jockenhövel, 2003bh). Des

Weiteren können Androgene auch in der Nebenniere und in sehr geringer Menge ebenfalls in den Zellen des ZNS synthetisiert werden (Baulieu, 1997).

Basis für die Produktion des Testosterons in den Leydig-Zellen ist Cholesterin, welches de novo aus Acetyl-CoA gewonnen oder als LDL-Cholesterin aus dem Blut in den Hoden gelangt (Rommerts, 2004, Freeman, 1996). Das synthetisierte oder aufgenommene Cholesterin wird bis zur weiteren Verwendung als Cholesterinester in Fettvakuolen der Leydig-Zellen gespeichert (Jockenhövel, 2003bh).

Der limitierende und entscheidende Schritt in der Androgensynthese ist die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterin. Dieser Prozess wird an der mitochondrialen Membranninnenseite durch Cytochrom P450_{scc} (20,22-Desmolase) katalysiert, wobei eine Seitenkette des Cholesterins abgespalten wird (Keck and Behre, 2002g). Im weiteren Verlauf verlässt Pregnenolon die Mitochondrien und wird für die darauf folgenden Syntheseschritte ins endoplasmatische Retikulum transportiert (Rommerts, 2004). Hier wird entweder der Δ^4 oder Δ^5 Syntheseweg genutzt, bei Männern wird jedoch häufiger der Δ^5 Weg gebraucht. Durch die 17α -Hydroxylase (P450_{c17}) wird 17α -OH-Pregnenolon und daraus mittels der 17,20-Desmolase Dehydroepiandrosteron (DHEA) gebildet. Über die 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17β -HSD) entsteht aus DHEA Androstendiol, welches mittels der 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase (3β -HSD) weiter zu Testosteron prozessiert wird. Letzteres Enzym katalysiert im ersten Schritt des Δ^4 -Syntheseweges die Entstehung von Progesteron aus Pregnenolon, dann entsteht mit Hilfe der 17α -Hydroxylase 17α -OH-Progesteron, welches über die 17,20-Desmolase zu Androstendion und dieses schlussendlich über die 17β -HSD zu Testosteron prozessiert wird (Rommerts, 2004, Keck and Behre, 2002g). Die 3β -HSD ist ebenfalls in der Lage, aus DHEA Androstendion und 17α -OH-Progesteron aus 17α -OH-Pregnenolon herzustellen. Das neu gebildete Testosteron wird nicht im Hoden gespeichert, sondern direkt ins Blut sezerniert (Jockenhövel, 2003bh).

2.1.2 Regulierung der Testosteronproduktion

Die in der Hypophyse synthetisierten Hormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) sind für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Funktion der Hoden unerlässlich (Rommerts, 2004).

Die hypophysäre Produktion von LH und FSH wird über das im Hypothalamus gebildete Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH), welches auf die Sekretion und Synthese von LH und FSH stimulierend wirkt, gesteuert. Die GnRH Sekretion erfolgt äußerst regelmäßig alle 90 bis 120 Minuten. Die Amplitude und Frequenz des Sekretionspulses bestimmen die Menge der freigesetzten Gonadotropine LH und FSH (Keck and Behre, 2002a). Durch α -adrenerge Impulse wird die GnRH-Sekretion stimuliert, durch Dopamin und β -adrenerge Impulse gehemmt.

Endorphine haben beim Mann weitestgehend inhibitorische Effekte, diskutiert wird, ob die hemmende Wirkung von Testosteron und Progesteron auf die GnRH-Sekretion über β -Endorphine erfolgt (Keck and Behre, 2002a, Jockenhövel, 2003au).

Nach Verlassen des Hypothalamus bindet GnRH an den entsprechenden Rezeptor im Hypophysenvorderlappen und vermittelt sowohl die Genexpression zur Synthese der α - und β -Ketten von LH und FSH, als auch die Freisetzung dieser neu gebildeten Hormone (Jockenhövel, 2003au).

Der negative Feed-back-Mechanismus der Androgene wirkt nicht nur auf die GnRH-Sekretion, sondern auch über eine androgen-abhängige Verminderung der GnRH-Rezeptorzahl in der Hypophyse. Somit wirken Testosteron, Dihydrotestosteron und Estradiol zweifach inhibitorisch auf die Freisetzung und Neubildung von FSH und LH, nämlich direkt über die Hypophyse und indirekt über eine Minderung der GnRH-Sekretion (Keck and Behre, 2002a).

Die Gonadotropine stimulieren die Funktion der Testes direkt, so bindet FSH an den entsprechenden Rezeptor auf den Sertolli-Zellen und initiiert somit die Spermatogenese, LH bindet ebenfalls an seinen zugehörigen Rezeptor und bewirkt damit die Aktivierung der Androgensynthese (Jockenhövel, 2003au). Der LH-Rezeptor kann natürlicherweise direkt durch Bindung von LH, zudem jedoch auch durch hCG (humanes Choriongonadotropin) aktiviert werden (Rommerts, 2004). Nach Aktivierung des LH-Rezeptors kommt es durch eine G-Protein vermittelte Stimulation einer Adenylylcyclase zu einer vermehrten Umwandlung

von ATP (Adenosintriphosphat) zu cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat), letzteres bewirkt eine Steigerung der Aktivität und Syntheserate von Cytochrom P450_{sc}. Folglich steht eine größere Menge an Pregnenolon zur Steroidsynthese zur Verfügung (Rommerts, 2004, Keck and Behre, 2002a). Darüber hinaus werden durch den ansteigenden cAMP Spiegel vermehrt Proteinkinasen aktiviert, welche wiederum die Bereitstellung von Cholesterin für die Androgenproduktion aus Cholesterinestern über die Cholesterin-Ester-Hydrolase initiieren (Jockenhövel, 2003au, Keck and Behre, 2002a).

2.1.3 Transport der Steroide

Testosteron ist lipophil und gut membrangängig, es verlässt die Leydig-Zellen per Diffusion und gelangt über die V. spermatica in den Körperkreislauf. Im Plasma liegen nur ca. 2% des Gesamttestosterons in biologisch aktiver, freier Form vor, 60% sind hoch affin an das als Homodimer vorliegende SHBG (Sexualhormon bindendes Globulin) und 38% an Albumin gebunden (Jockenhövel, 2003bk). Das im Blut vorkommende SHBG wird vor allem in der Leber, lokal aber auch in Prostata und Brustdrüse synthetisiert (Kahn et al., 2002). Zu Östradiol weist SHBG eine geringere Affinität auf als zu Testosteron, weiterhin ist bekannt, dass Androgene die Synthese an SHBG hemmen, weshalb bei Männern eine geringere SHBG-Konzentration im Serum vorliegt (Jockenhövel, 2003bk). Beim alternden Mann nimmt mit steigendem Lebensalter die Testosteronserumkonzentration stetig ab, woraus eine Steigerung der SHBG-Produktion resultiert (Sun et al., 2012). Infolge dessen verringert sich die Verfügbarkeit des biologisch aktiven, freien Testosterons weiter, da dieses verstärkt gebunden wird (Khera et al., 2011, Leifke et al., 2000). Die SHBG-Synthese kann außerdem durch bestimmte Erkrankungen stimuliert oder gehemmt werden, so wirken zum Beispiel eine Hyperthyreose oder Hepatitis stimulierend, Übergewicht oder eine Hypothyreose hingegen hemmend (Jockenhövel, 2003bk, Rosner, 1991).

2.1.4 Metabolisierung

Um eine immer gleich bleibende Menge an biologisch aktiven Steroiden in den Zielzellen zu erhalten, ist es notwendig, dass die Synthese- und Abbaurate in den entsprechenden Organen, wie auch die Aufnahme der Hormone in und die

Abgabe der Metabolite aus den Zielzellen ausgeglichen ist. Die Verfügbarkeit eines jeden einzelnen Steroids hängt extrazellulär beispielsweise vom Blut- oder Lymphfluss, vom Anteil und der Art der Bindung an Transportproteine oder auch dem Transport durch Membranen ab. Intrazellulär wird die Menge an zur Verfügung stehenden Steroidhormonen vor allem durch lokale, aktivierende beziehungsweise inaktivierende Prozesse (z.B. Enzymaktivität) beeinflusst. Dieses Gleichgewicht kann durch Erkrankungen, Alterungsprozesse oder Medikamenteneinnahmen gestört werden und so die Verfügbarkeit und Wirkung der Steroide reduzieren und schwächen oder erhöhen und verstärken (Rommerts, 2004).

Nach freier Diffusion in die Zielzelle kann Testosteron entweder direkt an den Androgenrezeptor (nukleärer Rezeptor) binden und so seine Wirkung entfalten oder aber auch zu 5α -Dihydrotestosteron oder 17β -Östradiol metabolisiert werden (Jockenhövel, 2003az).

Zur Umwandlung von Testosteron zu DHT stehen zwei 5α -Reduktase-Isoenzyme zur Verfügung (Wilson et al., 1993). Die Typ I 5α -Reduktase kommt vor allem in Haut und Leber, die 5α -Reduktase vom Typ II in Hirnrinde, Samenblase, Haarfollikel, Genitalhaut, Nebenhoden und Prostata vor. Zu etwa 80% entsteht DHT peripher, die übrigen 20% werden direkt von den Testes freigesetzt. DHT bindet dann an denselben Androgenrezeptor wie Testosteron, dies jedoch mit einer um den Faktor 10 erhöhten Affinität, so dass es gegenüber Testosteron zu einer deutlich verlangsamten Dissoziation kommt. DHT ist somit zwar nicht das mengenmäßig häufigste, jedoch das deutlich potentere und wirksamere Androgen (Jockenhövel, 2003az).

Neben DHT wird aus Testosteron auch 17β -Östradiol durch die Aromatase gebildet. Ebenfalls kann zunächst Androstendion über die Aromatase zu Estron umgebaut werden, welches dann über die 17β -HSD zu Östradiol prozessiert wird. Ca. 75% dieses Hormons werden extratestikulär, die übrigen 25% direkt von Leydig-Zellen gebildet. Beim Mann verfügen vor allem Zellen von Gehirn, Leber und Fettgewebe über die Aromatase (Rommerts, 2004, Jockenhövel, 2003az).

Der Abbau von Androgenen erfolgt durch die 5α - und 5β -Reduktase, die 3α - und 3β -HSD sowie über die 17β -HSD (Rommerts, 2004) und außerdem durch Hydroxylierung an Position 6,7,15 oder 16 (Träger, 1977). Die daraus

entstehenden Androgenmetabolite sind an sich inaktiv, einige Derivate wie beispielsweise 3α -diol können jedoch wieder zu DHT umgewandelt werden. Die noch möglicherweise zu erzielenden androgenen Effekte der Metabolite hängen vom Grad der Metabolisierung ab (Rommerts, 2004). Einige Metabolite werden als freie Steroide ausgeschieden, der weitaus größte Teil jedoch konjugiert mit Glukuronsäure oder einem Sulfat als Ätiocholanolon, Androsteron, Epiandrosteron oder Epitestosteron. Durch die Konjugation werden die Metabolite wasserlöslich und könne über den Urin oder die Haut ausgeschieden werden. Der beschriebene Abbau der Androgene findet vor allem in der Leber, jedoch auch in Haut und Prostata statt (Rommerts, 2004, Jockenhövel, 2003az).

Je nach Zielzelle ist die Anzahl und Aktivität der für die Metabolisierung der Androgene verantwortlichen Enzyme unterschiedlich, so wird beispielsweise Testosteron in Zellen der Prostata so zu DHT prozessiert, so dass DHT dort im Verhältnis 10:1 zu Testosteron vorliegt (Lamb et al., 1992).

2.1.5 Wirkung der Androgene

Androgene entfalten ihre Wirkung über Bindung an den Androgenrezeptor. Im Folgenden werden zunächst der Aufbau des Rezeptors und anschließend die Wirkung in den einzelnen Zielorganen erläutert.

Das für den Androgenrezeptor kodierende Gen liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Jockenhövel, 2003bd) und besteht aus insgesamt acht Exons (Lubahn et al., 1988), welche in ihrer Struktur anderen Steroidhormonrezeptoren, wie zum Beispiel dem Glukokortikoid-, Gestagen- und Mineralkortikoidrezeptor ähneln (Klocker, 2004). Im Zentrum des Androgenrezeptors liegt die DNA-bindende Domäne mit ihren zwei Zinkfingern, die in einer charakteristischen, schleifenförmigen Konfiguration vorkommt und durch die Exons zwei und drei kodiert wird (Klocker, 2004). Der androgenbindende Teil wird durch die Exons vier bis acht kodiert, Exon eins kodiert das aminoternale Segment, welches die Transkription sowie die tertiäre und quartäre Struktur des Rezeptors beeinflusst (Klocker, 2004, Jockenhövel, 2003bd). Innerhalb dieses ersten Exons befindet sich eine polymorphe Polyglutaminsequenz (Wiederholungen von CAG), welche sich beim gesunden Mann ca. 8-35-mal wiederholt (Zitzmann, 2009, Jockenhövel, 2003bd). Liegt eine kleine Anzahl an CAG-Wiederholungen vor, binden

Androgene und Co-Aktivatoren (beispielsweise SRC-1, GRIP-1, CBP) deutlich stärker an den Rezeptor als an jenen mit vielen CAG-Wiederholungen, so dass es zu einer gesteigerten transkriptionellen Aktivität kommt. Die Aktivität aller Schilddrüsen- und Steroidhormonrezeptoren ist durch die entsprechenden Liganden gesteuert (Klocker, 2004, Jockenhövel, 2003bd).

Der Androgenrezeptor wird von diversen unterschiedlichen Geweben im Körper exprimiert, daher ist die Wirkung der Androgene entsprechend vielfältig. Im Einzelnen wird diese im Kontext zu dieser Studie in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

2.2 Erektile Dysfunktion

Die erektile Dysfunktion (ED) ist definiert als Unfähigkeit, eine Erektion zu bekommen beziehungsweise aufrecht zu erhalten, so dass ein zufriedenstellender Geschlechtsverkehr möglich ist (NIH-Consensus-Conference, 1993).

Die Prävalenz der erektilen Dysfunktion liegt je nach ethnischer Gruppierung, Definition und Methodik der Studie weltweit bei ca. 10-20% und nimmt mit steigendem Lebensalter zu (Trottmann et al., 2015, Derogatis and Burnett, 2008). So leiden nur ca. 4% der 40-Jährigen (Naumann, 2010), jedoch mehr als 53% der über 70-Jährigen (Trottmann et al., 2015) an erektiler Dysfunktion. Der altersabhängige Anstieg der Prävalenz der ED lässt sich nicht nur, aber auch durch das gesteigerte Vorkommen an ED-Risikofaktoren im Alter, wie beispielsweise Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Erkrankungen, Depressionen, arterieller Hypertonus, Hypogonadismus und Stoffwechselstörungen, erklären. Durch die überalternde Bevölkerung wird sowohl die Prävalenz der ED-begünstigenden Erkrankungen als auch die der ED selbst zunehmen (Soni, 2014).

2.2.1 Anatomie des Penis

Der Penis wird aus den zwei paarig angelegten, durch das Septum pectiniforme penis voneinander getrennten Corpora cavernosa, sowie dem die Urethra umfassenden Corpus spongiosum gebildet. Das Corpus spongiosum setzt sich bis in die Glans penis fort. Die Basis des Penis ist über den M. bulbospongiosus und M. ischiocavernosus mit Bauchwand und Symphyse verbunden. Umgeben sind

die beiden paarigen Schwellkörper von der derben, rigiden, bindegewebigen Tunica albuginea, auf welcher die auf beiden Seiten vorkommenden Aa. et Nn. dorsalis penis und die, in die V. dorsalis penis profunda drainierenden, Vv. circumflexae liegen. Diese Gefäße, das Corpus spongiosum sowie die Tunica albuginea und somit auch die Corpora cavernosa werden von der Buck'schen Faszie umgeben. Auf der dorsalen Seite sind die Vv. dorsalis penis paarig angelegt, welche zusammen mit der Buck'schen Faszie von der Fascia penis superficialis, verstärkt durch die Tunica dartos, umfasst wird (Naumann, 2010, Benninghoff and Drenckhahn, 1994).

Die Corpora cavernosa selbst sind aus einer glattmuskulären und bindegewebigen Struktur zusammengesetzt, welche mit Blut gefüllte Hohlräume bilden (Benninghoff and Drenckhahn, 1994).

Der Penis wird durch die A. pudenda interna, hervorgehend aus der A. iliaca interna, arteriell mit Blut versorgt. Auf beiden Seiten teilt sich diese in die A. urethralis, die A. bulbi penis, die A. dorsalis penis und die A. profunda penis auf, welche weiter die Aa. helicinae abgeben und damit das Corpus cavernosum versorgen (Naumann, 2010).

Die venöse Drainage der Corpora cavernosa erfolgt über die Vv. cavernosae und ein subtunicales gelegenes Venengeflecht, welches venöses Blut in die Vv. emissariae und schließlich in die Vv. circumflexae und weiter in die V. dorsalis penis profunda leitet. Diese mündet über den Plexus venosus prostaticus in die V. iliaca interna. Weiterhin wird der venöse Abfluss über die V. dorsalis penis, drainierend in die die Vv. pudendae externae, sichergestellt (Naumann, 2010, Meesen et al., 1992).

Die Erektion wird vor allem über den Parasympathikus und Sympathikus gesteuert. Die parasympathischen Fasern verlassen das sakrale (parasympathische) Erektionsszentrum (S2-S4) und ziehen als Nn. pelvici und danach als Nn. cavernosi über den dorsolateralen Bereich der Prostata zur Basis des Penis. Die Verschaltung erfolgt im Plexus pelvicus. Die Nn. cavernosi durchbrechen das Diaphragma urogenitale, kommen dann in den Corpora cavernosa zu liegen und innervieren dort die glatte Muskulatur der Aa. helicinae und des trabekulären Systems. Das sympathische Erektionszentrum liegt im Bereich Th11-L2, hier entspringen die entsprechenden Fasern, werden in den

Grenzstrangganglien verschaltet und ziehen zum einen als Teil des N. pudendus, zum anderen als Teil der Nn. cavernosi zum Penis. Diese Ganglien liegen zum einen in Höhe Th11-L2 (mit Verbindungen zum Plexus hypogastricus superior und weiter zum Plexus pelvicus) und zum anderen im lumbalen und sakralen Bereich. Hier erfolgt eine Kommunikation mit den Vorderwurzeln von S2-4. Des Weiteren innerviert der N. pudendus den M. bulbospongiosus und M. ischiocavernosus motorisch und leitet außerdem somatoafferente Impulse des N. dorsalis penis und somit der Glans penis weiter zum Rückenmark (Bogart, 2007, Stief, 1999, Benninghoff and Drenckhahn, 1994).

2.2.2 Physiologie der Erektion

Die Erektion ist ein komplexer neurovaskulärer Prozess, der sowohl infolge visueller, akustischer, olfaktorischer und psychogener Reize, aber auch reflektorisch als Reaktion auf penile afferente Impulse ausgelöst werden kann (Nieschlag and Behre, 2004h).

Im nicht erigierten Zustand ist die glatte Muskulatur der Corpora cavernosa und der Aa. helicinae kontrahiert, wodurch das Volumen der Schwellkörper reduziert und der arterielle Bluteinstrom gering ist (Naumann, 2010).

Über parasympathische Impulse, fortgeleitet von den Nn. cavernosi, setzt die Relaxation der glatten Muskulatur der Corpora Cavernosa und der Aa. heliciae ein. Dieser Vorgang beruht auf der Freisetzung von Acetylcholin an den Nervenendigungen der Nn. cavernosi, wodurch die NO-Synthase aktiviert und somit NO freigesetzt wird. NO diffundiert in die glatten Muskelzellen und aktiviert dort die Guanylatcyclase, welche die Umwandlung von Guanosin-Triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) katalysiert. Durch ein erhöhtes Vorkommen von cGMP werden diverse Proteinkinasen aktiviert, die dazu führen, dass der intrazelluläre KCl (Kaliumchlorid) Spiegel steigt und die Konzentration an Calcium (Ca^{2+}) sinkt. Eine Senkung des Calciumspiegels kann neben cGMP auch durch cAMP, gebildet aus ATP, herbeigeführt werden. Die Synthese von cAMP wird durch Prostaglandin E1 (PGE1), Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) und das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) induziert (Naumann, 2010, Nieschlag and Behre, 2004h, Lue, 2000, Stief and Becker, 1999, Azadzoj et al., 1992).

Infolge der erniedrigten Calciumspiegel erschlafft die glatte Muskulatur des Schwellkörpers sowie der Aa. helicinae und daraufhin kommt es zu einem 20-40-fach vergrößerten arteriellen Bluteinstrom. Durch die schnelle Volumenzunahme der sinusoidalen Hohlräume der Corpora cavernosa tritt der veno-occlusive Effekt ein. Das bedeutet, dass der subtunicaal gelegene Venenplexus gegen die Tunica albuginea komprimiert wird und der venöse Abfluss unterbunden wird. Es kommt zur Erektion. Die Druckwerte im Schwellkörper steigen von ca. 120 mmHg während der Erektion auf bis zu 400 mmHg während des Orgasmus. Zu diesem Zeitpunkt wird auch der M. ischiocavernosus reflektorisch kontrahiert und der Penis wird vollständig rigide (Naumann, 2010, Blute et al., 2009, Nieschlag and Behre, 2004h, Stief and Becker, 1999).

Über Noradrenalin (NOR), Endothelin-1, Angiotensin-II und Prostaglandin F₂ wird die Detumeszenz bewirkt. NOR erreicht über eine Aktivierung der alpha-Adrenorezeptoren einen erhöhten Calciumeinstrom, welcher zur Kontraktion der glatten Muskeln führt. cGMP wird durch die cGMP-spezifische Phosphodiesterase-5 (PDE-5) kontinuierlich (auch während der Erektion) zu 5'GMP hydrolysiert. Aus einer verminderten Neubildung von cGMP resultiert durch die ununterbrochene Aktivität der PDE-5 ein sinkender cGMP-Spiegel welcher zu einem Anstieg der Calciumkonzentration und somit zur Kontraktion der glatten Muskelzellen führt. cAMP wird über andere Phosphodiesterasen abgebaut. Die Kontraktion der Muskulatur verringert den arteriellen Blutzufuhr und reduziert gleichzeitig das Volumen der Hohlräume, folglich kann die Kompression des subtunicaalen Plexus nicht aufrechterhalten werden und der Penis erschlafft (Von Thesling Sweet, 2014, Naumann, 2010, Sung et al., 2003, Corbin et al., 2002).

2.2.3 Pathogenese der erektilen Dysfunktion

Die erektile Dysfunktion (ED) kann sowohl aufgrund psychologischer oder organischer Erkrankungen, jedoch auch durch Mischform beider Ursachen entstehen. Schätzungsweise 50-80% der Patienten leiden an einer ED organischen Ursprungs (Naumann, 2010).

Psychogene Ursachen betreffen hauptsächlich jüngere Patienten, meistens haben diese Männer trotzdem morgendliche Erektionen und unwillkürliche Tumescenzen (Naumann, 2010). Auslöser für diese Art der ED können Depressionen,

Erwartungs- und Versagensängste, speziell auf den Partner bezogene Probleme oder generalisierte sexuelle Erregungsstörungen sein (Soni, 2014).

Der Ursprung einer organisch bedingten erektilen Dysfunktion kann in arteriellen, endokrinologischen und neurogenen Erkrankungen sowie in einer kavernös-venösen Dysfunktion liegen, ebenfalls ist eine Induktion durch Medikamenteneinnahme und Drogenmissbrauch möglich (Soni, 2014, Naumann, 2010).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus können zu Arteriosklerose führen und somit nicht nur am Herzen, sondern vielmehr in den englumigen Gefäßen des Penis und anderer Organe Durchblutungsstörungen verursachen. Die erektile Funktion lässt dann über einen längeren Zeitraum langsam nach. Dieser Prozess kann als Vorbote der koronaren Herzerkrankung betrachtet werden (Soni, 2014, Waldkirch et al., 2014, Stief, 1999).

Im Falle von kavernös-venösen Dysfunktionen wird die glatte Muskulatur im Schwellkörper infolge nicht ausreichender, regelmäßiger Oxygenierung, beispielsweise in Form von nächtlichen Erektionen, fibrös umgebaut. Mit fortschreitender Fibrosierung lässt die erektile Funktion nach, da aufgrund einer zu geringen Anzahl an glatten Muskelzellen keine Relaxation und Erweiterung der trabekulären Hohlräume mehr möglich ist. In seltenen Fällen führen angeborene Gefäßanomalien zu einem venösen Leck und sind somit Ursache der ED. Solche venösen Shunts können auch iatrogen durch Operationen am Penis hervorgerufen werden (Soni, 2014, Waldkirch et al., 2014, Naumann, 2010, Stief and Becker, 1999).

Neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Apoplex, diabetische Neuropathie, Enzephalitis oder Epilepsien können neben iatrogenen Nervläsionen, beispielsweise der Nn. cavernosi (möglich bei einer radikalen Prostatektomie oder anderen chirurgischen Eingriffen im Becken) oder des Plexus hypogastricus inferior, sowie Rückenmarksverletzungen neurogene Ursachen für die ED sein (Soni, 2014, Waldkirch et al., 2014).

Die erektile Dysfunktion kann ebenfalls infolge von endokrinologischen Erkrankungen, wie dem Hypogonadismus, der Hyperprolaktinämie, der

Hyperthyreose oder der Hypothyreose entstehen (Soni, 2014). Auf die speziellen Auswirkungen des Hypogonadismus auf die erektile Funktion wird im folgenden Kapitel 2.2.5 eingegangen.

Des Weiteren können chronischer Alkoholabusus, Drogenabusus (vor allem Marihuana, Methadon, Heroin, Codein, Meperidin) und Nikotinabusus die Genese einer ED begünstigen (Waldkirch et al., 2014). Auch die regelmäßige Einnahme bestimmter Medikamente, wie Antihypertensiva (Diuretika, Betablocker, Spironolacton), Neuroleptika (Haloperidol, Clozapin, Risperidon), älterer Anxiolytika (Benzodiazepin), Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase Hemmer, selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer) und Antiandrogenen (Finasterid, Dutasterid, LHRH-Antagonisten) können eine ED induzieren (Soni, 2014).

Als ein besonderer Risikofaktor an einer ED zu erkranken gilt Diabetes mellitus, welche mit Makro- und Mikroangiopathien sowie der diabetischen Neuropathie einhergeht. Im Laufe der Erkrankung fibrosieren die Blutgefäße des Penis, es kommt zur Degeneration und Fehlfunktion der penilen Nervenbahnen sowie schlussendlich zur Fibrose der Corpora cavernosa selbst (Stief, 1999). So leiden laut einer in den USA erstellten Studie bereits 38,6% der 28-49-Jährigen und 51,3% der 41-60-Jährigen Diabetiker an ED (Selvin et al., 2007).

2.2.4 Hypogonadismus als Ursache der erektilen Dysfunktion

Bei ca. 6% aller Patienten mit erektiler Dysfunktion lässt sich ein erniedrigter Testosteronwert evaluieren (Blute et al., 2009). Niedrige Testosteronspiegel führen zu einem Umbau der Struktur des Corpus cavernosum, wodurch letztendlich der veno-okklusive Mechanismus gestört wird (Traish et al., 2003). In Tierversuchen wurde gezeigt, dass erniedrigte Testosteronkonzentrationen zu einer intracorporalen Ansammlung von Bindegewebszellen führen und ebenfalls anstelle von glatten Muskelzellen eher Adipozyten gebildet werden. Testosteron greift so entscheidend in die Stammzellendifferenzierung ein. Somit verringert sich die Anzahl an glattmuskulären Zellen und die erektile Funktion wird durch eine verringerte Fähigkeit zur Volumenzunahme der Schwellkörper mit folglichem Ausbleiben des veno-occlusiven Effekts beeinträchtigt (Traish et al., 2005, Bhasin et al., 2003, Traish et al., 1999). Eine Testosteronsubstitutionstherapie verhindert

diese Effekte und kann ebenso dazu führen, dass wieder vermehrt glatte Muskelzellen gebildet werden (Traish et al., 2005). Über das gleichzeitige Vorliegen von intracorporalen Fibrosen und intracorporalem Fettgewebe bei an ED erkrankten Männern wurde im Februar 2015 berichtet, es erfolgte in diesem Zusammenhang jedoch keine Überprüfung der Testosteronwerte (Alwaal et al., 2015). Ebenfalls im Tierversuch wurde gezeigt, dass Testosteronsupprimierte während der Erektion einen signifikant verringerten intracorporalen Druck (ICP) aufwiesen (Traish et al., 1999).

Des Weiteren führt ein Testosteronmangel zu einer verminderten Synthese der NO-Synthase (NOS), welche die Synthese von NO aus L-Arginin katalysiert (Traish et al., 2005, Chamness et al., 1995, Garban et al., 1995). Ein Mangel an NO führt zu einer verminderten Aktivität der Guanylatcyclase, konsekutiv ist der cGMP Spiegel in den glatten Muskelzellen des Schwellkörpers und der zuführenden Gefäßen erniedrigt, der Calciumspiegel erhöht und die Muskulatur kontrahiert. In Tierversuchen konnte bestätigt werden, dass ein Testosteronmangel nicht nur zu einer um 45% reduzierten NOS Aktivität führt (Garban et al., 1995), sondern auch, dass sich die Anzahl an NOS enthaltenden Nervenfasern unter einem ausgeprägten Testosteronmangel signifikant verringert. Infolge des stets verkleinerten Lumens des trabekulären Systems und der zuführenden Arterien bleibt der Bluteinstrom zu gering, um eine vollständige Erektion auslösen zu können. Diese beschriebene endotheliale Dysfunktion soll unter einer Testosteronersatztherapie umkehrbar sein (Baba et al., 2000).

Infolge eines Testosteronmangels ist, neben der der NOS, ebenfalls die Exprimierung der PDE-5 reduziert, woraus sich die geringe Wirksamkeit der PDE-5 Inhibitoren bei hypogonadalen Männern erklären lässt (Morelli et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass erniedrigte Serumtestosteronkonzentrationen dazu führen, dass eine physiologische endotheliale Funktion nicht aufrechterhalten werden kann, eine Ausbildung glattmuskulärer Strukturen nicht weiter gefördert wird und die daraus resultierende ED aufgrund einer geringeren PDE-5 Exprimierung nur mit PDE-5-Inhibitoren allein nicht ausreichend therapiert werden kann.

2.2.5 Diagnostik bei erektiler Dysfunktion

Grundlegend in der Diagnostik der ED ist eine ausführliche Anamnese und Sexualanamnese. Hier sollte vor allem erörtert werden, ob Erkrankungen, die in 2.2.3 erläutert wurden und mit ED vergesellschaftet sind, bestehen oder bestanden haben. Essentiell ist die Erkennung schwerwiegender, therapiebedürftiger Erkrankungen, da die ED beispielsweise Vorboten einer koronaren Herzerkrankung sein oder auch aufgrund von Drogen-/Nikotin-/Alkoholabusus bestehen kann (Waldkirch et al., 2014, Naumann, 2010).

Mit Hilfe des IIEF-Fragebogens (International Index of Erectile Function, angefügt im Kapitel Material und Methoden) wird evaluiert, inwiefern sich die ED während der vorausgegangenen vier Wochen auf die Sexualität des Patienten ausgewirkt hat. Je höher der Punktwert der Summe der Fragen 1-5 und 15, desto besser ist die erektile Funktion (Rosen et al., 1997). Neben der Evaluierung des IIEF finden im Rahmen der Basisdiagnostik ebenfalls eine körperliche Untersuchung und eine Bestimmung der Laborwerte statt. Bei der körperlichen Untersuchung werden äußeres Genitale (beispielsweise auf Phimose, Fehlbildungen, Kryptorchismus, IPP) (Naumann, 2010), Blutdruck und Puls (Waldkirch et al., 2014), die Brust (Gynäkomastie, Lipomastie, Tumoren) (PM., 1995), sowie die Körperhaarverteilung (reduzierte Sekundärbehaarung) und Körperfettverteilung (Jockenhövel, 2003j) untersucht. Ebenfalls erfolgt eine digito-rektale Untersuchung (Waldkirch et al., 2014) sowie eine neurologische Diagnostik zur Überprüfung des Bulbokavernosus- und Kremasterreflexes auf Regelregularität. Weiterhin wird eine Sensibilitätstestung der Glans penis durchgeführt (Naumann, 2010). Zum Ausschluss eines Diabetes mellitus werden der Nüchternblutzucker, im Hinblick auf Fettstoffwechselstörungen HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und die Triglyceride überprüft werden. Um das Vorliegen eines Hypogonadismus zu überprüfen, muss der Testosteronwert bestimmt werden, ist dieser erniedrigt sein, sollten zusätzlich LH, FSH und Prolaktin untersucht werden (siehe Kapitel 2.4.3). Bei Verdacht auf eine Erkrankung der Schilddrüse sind T3, T4 und TSH zu kontrollieren (Naumann, 2010, Waldkirch et al., 2014).

Im zweiten Schritt erfolgt im Rahmen der semi-invasiven Diagnostik eine Schwellkörperinjektionstestung, zum Beispiel mit Alprostadil (Prostaglandin E1 [PGE1]), verfügbar in Dosen von 5-40 µg. Über mehrere aufeinander folgende

Tage wird die Dosis erhöht, die ausreichende Dosis ist dann erreicht, wenn eine vollständige Erektion (E5) (Bähren and Stief, 1988) erreicht ist und für mindestens 15 Minuten gehalten werden kann (Waldkirch et al., 2014, Naumann, 2010).

Eine pharmakodynamische Doppler- bzw. Farbduplexsonographie gibt Aufschluss über mögliche Durchblutungsstörungen und arteriovenöse Shunts. Zunächst werden 5-10 µg Alprostadil injiziert und nach vollständiger Zunahme der Tumescenz der systolische Spitzenfluss sowie der enddiastolische Fluss bestimmt, woraus sich dann auch der Gefäßwiderstand berechnen lässt (Waldkirch et al., 2014, Naumann, 2010). Für eine gute erektile Funktion sollte mindestens ein systolischer Spitzenfluss von 35 cm/sec evaluiert werden (Patel et al., 1993), so dass ein ausreichender Bluteinstrom nachgewiesen werden kann. Zwischen dem IIEF-5, dem Grad der Rigidität und dem systolischen Spitzenfluss während der Erektion besteht Xuan et al. zufolge eine starke positive Korrelation (Xuan et al., 2015), sodass darüber sicher eine ED diagnostiziert werden kann.

Zur Vorbereitung von Operationen werden selten invasive diagnostische Methoden wie die Kaverosographie oder die penile Angiographie durchgeführt (Naumann, 2010).

2.2.6 Therapie der erektilen Dysfunktion

Zur Therapie der erektilen Dysfunktion stehen derzeit verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Auswahl. Bei Diagnose einer der in zuvor genannten Erkrankungen, die eine ED bedingen können, muss neben der ED auch diese Erkrankung therapiert werden. Um ein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis zu erreichen, ist es unerlässlich, dass beispielsweise ein Hypogonadismus therapiert, im Falle von Diabetes mellitus der Blutzuckerspiegel optimal eingestellt und der Konsum von Nikotin beendet wird (Trottmann et al., 2015, Hatzimouratidis et al., 2010).

In der first-line Therapie der ED stehen die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil, welche durch Hemmung der PDE-5 einen verlangsamten Abbau von cGMP bewirken. Dadurch wird und bleibt die Calciumkonzentration in den glattmuskulären Zellen erniedrigt und die Muskulatur erschlafft (Trottmann et al., 2015, Lue, 2000). Die verfügbaren Präparate sind zur PDE-5 unterschiedlich affin,

so dass die Wirkungsdauer von 8 bis hin zu 36 Stunden betragen kann (Trottmann et al., 2015, Naumann, 2010). Das Nebenwirkungsprofil wird vor allem durch die zusätzlich zur PDE-5 gehemmten Phosphodiesterasen beeinflusst, durch Hemmung der PDE-6 mittels Vardenafil und Sildenafil kommt es zu einer Verschlechterung des Farbsehens, unter Tadalafil wird häufiger über Myalgien berichtet. Daneben zählen Kopfschmerzen, Flush und Dyspepsie zu den öfter auftretenden Nebenwirkungen (Trottmann et al., 2015). Nach kurz zuvor erlittenem Apoplex oder Herzinfarkt ist eine PDE-5-Inhibitor-Gabe ebenso kontraindiziert wie unter einer Therapie mit Nitraten oder NO-Donatoren, welche in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren zu einer lebensbedrohlichen Hypotonie führen können. Auch eine bestehende Retinitis pigmentosa oder eine Leberinsuffizienz schließen eine Therapie mit PDE-5-Inhibitoren aus (Waldkirch et al., 2014). Die Gabe von PDE-5-Inhibitoren führt in 67-89% der Fälle zu verbesserten Erektionen (Tsertsvadze et al., 2009), bis zu ein Drittel der Patienten bleiben jedoch non-Responder (Porst et al., 2010). Es wurde gezeigt, dass ein Hypogonadismus, Nikotinabusus oder eine schlecht eingestellter Diabetes mellitus in signifikanter Weise mit einer non-Response auf Sildenafil vergesellschaftet sind (Park et al., 2005).

Hwang et al. zeigten, dass die Quote unter hypogonadalen Sildenafil non-Respondern durch eine Kombinationstherapie aus Testosteronsubstitution und Sildenafil-Gabe um 38% sinkt (Hwang et al., 2006). Noch deutlicher wird der Effekt in einer von Rosenthal et al. vorgestellten Studie: Zunächst wurden die Testosteron-Level von impotenten, hypogonadalen, PDE-5 unsensiblen Männern über vier Wochen normalisiert und anschließend eine Kombinationstherapie mit Testosteron und Sildenafil initiiert, welche in Bezug auf die erektile Funktion eine Erfolgsquote von 92% erzielte (Rosenthal et al., 2006). Deutlich wird hier der signifikante Zusammenhang zwischen physiologischen Testosteronkonzentrationen und der Reaktion auf Sildenafil. Es ist somit davon auszugehen, dass die Einstellung auf eugonadale Testosteronlevel die Basis für eine erfolgreiche Therapie der ED legt, da dies eine Umkehr der in 2.2.4 beschriebenen Prozesse ermöglicht. Wie genau sich die Durchblutung des Schwellkörpers unter der Testosteronsubstitutionstherapie entwickelt, ist Untersuchungsgegenstand dieser Studie.

Als second-line Therapie der ED stehen die intraurethrale, intrakavernöse oder topische Applikation von Prostaglandin E1 zur Verfügung (Trottmann et al., 2015). Wie in 2.2.2 beschrieben, erfolgt unter PGE1 eine Aktivierung der Adenylatzyklase und somit eine Steigerung des cAMP Spiegels, wodurch es über eine Erniedrigung der Calciumkonzentration zu einer Entspannung der glatten Muskulatur kommt (Trottmann et al., 2015, Lue, 2000). Im Gegensatz zur Therapie mit PDE-5-Inhibitoren ist das Vorliegen einer intakten neuronalen Struktur bei Verwendung von PGE1 nicht obligat (Trottmann et al., 2015).

Daneben stehen noch Yohimbin bei psychogen bedingter ED (Trottmann et al., 2015, Reid et al., 1987) und L-Arginin zur Steigerung der NO-Verfügbarkeit und somit auch der cGMP Konzentration zur Verfügung. Vakuumerektionshilfen stellen in Verbindung mit einem an der Penisbasis angebrachten Konstriktionsring einen nicht medikamentösen Therapieansatz der ED dar (Trottmann et al., 2015).

Bei Versagen aller konservativen Behandlungsmethoden stellt die Implantation einer Schwellkörperprothese den invasivsten und letzten Schritt in der Therapie der ED dar (Naumann, 2010).

2.3 Bedeutung der Androgene für die Prostata

Die Prostata ist beim Mann das am häufigsten von Neoplasien betroffene Organ (Isaacs, 2004). Das Vorliegen von Androgenen ist zwingende Voraussetzung für die Entstehung des benignen Prostatasysndroms (BPS) oder des Prostatakarzinoms (Leyh, 2014, Graefen, 2010). Die Rolle des Testosterons und des DHT bei der Entstehung dieser Erkrankungen wird in diesem Kapitel erörtert, zudem wird in dieser Studie untersucht, inwiefern die iatrogene Anhebung der Testosteronserumkonzentration bei der Behandlung des Hypogonadismus einen Einfluss auf die Entstehung beziehungsweise die Entwicklung von LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) und das Risiko, ein PCa zu erleiden, hat.

2.3.1 Anatomie und Physiologie

Die Prostata des gesunden erwachsenen Mannes gehört zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen, wiegt ca. 20g, hat in etwa die Größe einer Kastanie und liegt

kaudal der Harnblase. Fixiert wird die Prostata über die puboprostatistischen Ligamente und ist durch das Diaphragma urogenitale gestützt. Auf einer Länge von ca. 25 mm wird die Prostata von der Harnröhre (Pars prostaticae) durchzogen, in welche die Ductuli ejaculatorii et prostaticae münden. Die Harnröhre wird durch den glattemuskulären M. sphincter urethrae internus während der Ejakulation und willkürlich durch den M. sphincter urethrae externus verschlossen (Mersdorf, 2010). Die Prostata wird nach McNeal in eine periphere, zentrale und transitionale Zone eingeteilt (Myers, 2000). Umgeben wird die Prostata von einer kapselähnlichen, fibromuskulären Struktur, posterolateral liegt das neurovaskuläre Bündel auf (Raychaudhuri and Cahill, 2008). Histologisch zeigt die periphere, zentrale und transitionale Zone der Prostata ein tubuloalveoläres Drüsengewebe, die Drüsenzellen selbst haben ein basales und ein dem Lumen zugewandtes, sekretorisches Epithel. Die Drüsenzellen werden von einem fibromuskulären Gewebe umgeben, welches Nervenfasern, Fibroblasten, Lymphozyten, Makrophagen und glatte Muskelzellen enthält. Daneben finden sich zwischen den Epithelzellen neuroendokrine Zellen (Isaacs, 2004). In der basalen Epithelzellschicht befinden sich zudem Stammzellen, welche eine proliferative Aktivität aufweisen. Es kommt zur Ausbildung von neuroendokrinen Zellen und einer, ebenfalls in der basalen Schicht gelegenen, größeren Menge an Vorläuferzellen (Bonkhoff et al., 1994c, Bonkhoff et al., 1994a). Diese Vorläuferzellen weisen im Gegensatz zu den Stammzellen eine deutlich höhere Teilungsrate auf und sind Andromedin-sensibel. Die Vorläuferzellen werden einem Reifungsprozess hin zu luminalen, sekretorischen Zellen unterzogen, welche keine proliferative Aktivität mehr besitzen. Während dieses Prozesses liegen die Zellen als Zwischenzelle vor, die Expressierung des Androgenrezeptors beginnt (De Marzo et al., 1998c, De Marzo et al., 1998a, Bonkhoff et al., 1994c, Bonkhoff et al., 1994a). Das Überleben der fertigen, differenzierten sekretorischen Zellen ist sowohl abhängig von der Bindung von Andromedin als auch von Androgenen, die Zelle hat keine sich selbst erneuernde Aktivität mehr (Isaacs, 2004).

Die fertig ausgebildeten Drüsenzellen sezernieren das Prostatasekret, welches einen Anteil von ca. 20% am Volumen der Samenflüssigkeit hat (Mersdorf, 2010) und unter anderem Spermin, proteolytische Enzyme, Zink und Zitronensäure (Mersdorf, 2010, Isaacs, 2004, Coffey, 1992) enthält. Des Weiteren werden unter

der Stimulation durch DHT prostata-spezifische Markerproteine, darunter PSAP, PSA, NKX 3.1, hK₂, PSMA, PSCA exprimiert (Isaacs, 2004).

DHT wird in der Prostata in den basal gelegenen Epithelzellen, welche über beide Formen der 5 α -Reduktase verfügen, aus Testosteron prozessiert (Bonkhoff and Remberger, 1996). Anschließend diffundiert DHT einerseits zu den sekretorischen Zellen der Azini, bindet dort an den Androgenrezeptor und initiiert, neben der Expressierung der Markerproteine, indirekt die Bildung von Wachstumsfaktoren (beispielsweise VEGF [Vascular endothelial growth factor] oder TGF β ₁ [Transforming growth factor β ₁]). Diese Wachstumsfaktoren diffundieren zurück ins Interstitium und regulieren dort den Zyklus der Endothelzellen (VEGF) und die Proliferation und Differenzierung weiterer interstitieller Zellen (TGF β ₁). Andererseits bindet DHT auch an den AR der glatten Muskelzellen des Interstitiums, welche daraufhin Andromedine synthetisieren. Andromedine regulieren die sekretorischen, luminalen Zellen (beispielsweise verhindern diese eine zu hohe Apoptoserate durch Inhibierung der Bildung von TGF β Rezeptoren) sowie die Entwicklung der Vorläuferzellen (Isaacs, 2004, Joseph et al., 1997). Somit wird deutlich, dass Androgene beim gesunden Mann niemals direkt über ihren Rezeptor in die Zellproliferation eingreifen, sondern indirekt über die Initiation der Produktion von Wachstumsfaktoren in ausdifferenzierten Zellen (Isaacs, 2004). Die DHT-abhängig produzierten Wachstumsfaktoren sind zwingend notwendig für die Entwicklung und Funktion der Prostata, was bei einem ausgeprägten Testosteronmangel nicht gewährleistet werden kann. So verharren zum Beispiel die Vorläuferzellen im G₀ Stadium (Wikstrom et al., 1999), zudem kommt es durch einen Mangel an VEGF zur Apoptose der endothelialen Zellen im Interstitium, woraus eine verminderte Durchblutung resultiert (Isaacs, 2004, Lissbrant et al., 2001, Joseph et al., 1997). Ein Mangel an Testosteron oder DHT führt daher im Erwachsenenalter zu einem Funktionsverlust der Prostata, während der Pubertät zu einem Ausbleiben des Prostatawachstums und während der Fetalzeit zu sexuellen Differenzierungsstörungen (Isaacs, 2004, Jockenhövel, 2003x).

Daneben ist bekannt, dass ebenfalls Östrogene über die entsprechenden ER α und ER β Rezeptoren der Prostatastromazellen, parakrin vermittelt in die

Reifungsprozesse der Vorläuferzellen und die Signalwege des Androgenrezeptors eingreifen (Bonkhoff, 2012).

2.3.2 Benignes Prostatasyndrom und Prostatakarzinom

Benignes Prostatasyndrom

Das BPS entwickelt sich in der Regel ab dem 50. Lebensjahr, die Inzidenz beträgt bis zu 4%, die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu und beträgt bei den über 70-Jährigen Männern in Deutschland rund 40% (Leyh, 2014). Die benigne Prostatahyperplasie entsteht in der Transitionalzone wobei es zu einer Vergrößerung der fibromuskulären- und epithelialen Anteile kommt, die zu einer Strikture des Pars prostaticae der Urethra und des Blasenauslasses führen. Der Patient beklagt obstruktive (Harnverhalt, Harnstrahlabschwächung, Verlängerung der Miktionszeit, Restharngefühl etc.) und irritative (Schmerzen, Nykturie etc.) Symptome (Leyh, 2014, Bach, 2010). Das Vorliegen von DHT ist für das Entstehen einer BPH obligat, daneben hat die altersbedingte Verschiebung des Androgen-Östrogen-Gleichgewichts offenbar einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese (Leyh, 2014, Bach, 2010, Isaacs, 2004). Die Diagnose wird über eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung, standardisierte Fragebögen (IPSS, International Prostate Symptom Score, 0-7 Punkte: keine/milde Beschwerden, 8-19 Punkte: mittelschwere Beschwerden, 20-35 Punkte: starke Beschwerden) und die Uroflowmetrie (Maximaler Flow < 15 ml/s bei einem Volumen von mindestens 150 ml) gestellt (Leyh, 2014, Bach, 2010).

Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist mit 65.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Mit steigendem Lebensalter nehmen Inzidenz und Prävalenz stark zu, in 75% der Fälle sind die Patienten bei der Erstdiagnose über 65 Jahre alt (Robert-Koch-Institut, 2010). Daneben weisen schätzungsweise ca. 60-70% aller über 80-Jährigen ein latentes, nicht diagnostiziertes PCa auf (Hakenberg, 2014). Prostatakarzinome können in unterschiedlichen, histologischen Formen vorliegen, zur weiteren Übersicht wird an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Die Risikofaktoren, die zur Entstehung eines PCa beitragen, sind nach wie vor aktueller Forschungsgegenstand, diskutiert werden Umwelt-, Ernährungs- und hormonelle Faktoren sowie der Einfluss von Infektionserkrankungen (Graefen, 2010). Patienten mit positiver Familienanamnese haben ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko, insbesondere dann, wenn das Alter der Erstdiagnose bei den Verwandten unter 55 Jahren lag und wenn mehrere Verwandte ersten Grades betroffen sind (Hakenberg, 2014).

Das Prostatakarzinom geht in der Regel aus Epithelzellen hervor, die neu entstandene DNA-Mutationen in den für die Wachstumsfaktoren kodierenden Abschnitten aufweisen. Es entstehen geringgradige intraepitheliale Neoplasien (LGPIN), später hochgradige, intraepitheliale Neoplasien (HGPN) und schließlich daraus ein Karzinom. Die mutierten Zellen weisen Eigenschaften der sekretorischen, basalen und der Vorläuferzellen auf, das bedeutet, dass diese Zellen zum einen prostata-spezifische Markerproteine produzieren, eine hohe Teilungsrate haben und den Androgenrezeptor exprimieren (Isaacs, 2004, van Leenders et al., 2003, Meeker et al., 2002, De Marzo et al., 2001, De Marzo et al., 1998a, De Marzo et al., 1998c). Durch diese und weitere Veränderungen ist es nicht mehr notwendig, dass die Zellproliferation über Wachstumsfaktoren aus den Zellen des Prostatastromas vermittelt wird, diese können durch die Mutationen direkt in den Epithelzellen unter Bindung von DHT an den Androgenrezeptor gebildet werden, das Epithelium entzieht sich also der Wachstumskontrolle durch Stromazellen (Isaacs, 2004, Gao et al., 2001, Gao and Isaacs, 1998). Die Proliferation dieser Zellen bleibt jedoch abhängig von der Bindung von DHT an den Androgenrezeptor. Neben diesen Zellen bestehen in einem PCa auch androgenabhängige, jedoch sensitive Zellen, die eine Androgenbindung nur zur weiteren Proliferation, jedoch nicht zum Überleben benötigen. Zudem treten noch androgenunabhängige Zellen auf, die vollständig der Regulation durch Androgene entzogen sind (Isaacs, 1999, Isaacs, 2004).

Da, wie bereits dargelegt, Androgene zwingend für das Prostatawachstum notwendig sind, stellt sich die Frage, in welchem Maße eine Testosteronsubstitution einen Einfluss auf das Entstehen der BPH und des Prostatakarzinoms hat.

2.3.3 PCa und BPS bei Hypogonadismus mit und ohne T-Substitution

Lee et al. zeigten, dass bei 40-59-Jährigen, eugonadalen Männern kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von LUTS/BPH und dem Testosteronwert innerhalb des Normbereiches besteht (Lee et al., 2014). Daneben zeigten Schatzl et al., dass ein Hypogonadismus keinen Einfluss auf LUTS, hier evaluiert über IPSS und Uroflow, hat (Schatzl et al., 2000). Weiterhin konnten Francomano et al. und Ko et al. keinen negativen Einfluss einer Substitutionstherapie auf die LUTS oder die BPH feststellen (Francomano et al., 2014a, Ko et al., 2013).

Diese Beobachtungen lassen sich mit der Testosteron-Sättigungstherapie erklären, aus der hervorgeht, dass die Androgen-Serumkonzentration nur bis zu einer gewissen Grenze Einfluss auf das Wachstum der Prostata hat (Khera et al., 2014). Dieser Sättigungspunkt liegt bei einer Testosteronkonzentration im Serum von ca. 8 nmol/l (2,5 µg/l), das bedeutet, dass bereits bei dieser Konzentration die maximale Androgen/Androgenrezeptor Bindungsquote erreicht wird. Folglich hat eine Testosteronsubstitution nur bei initialen Testosteronwerten unterhalb dieser Grenze Einfluss auf das Wachstum der Prostata, darüber hinaus bewirkt zusätzliches Testosteron keine zusätzlichen Effekte auf die Prostata, da eine vollständige Sättigung erreicht ist (Morgentaler and Traish, 2009). Dieser limitierende Effekt zeigt sich auch in den evaluierten PSA-Werten, welche unter einer Testosteronsubstitution bei Testosteronwerten oberhalb des Sättigungspunktes keine signifikante Veränderung zeigten (Khera et al., 2014).

Deutlich wird, dass die Anwesenheit von Androgenen zwar zwingend notwendig für das Entstehen von LUTS/BPH ist, jedoch nur in so geringem Maße, dass durch eine Testosteronsubstitutionstherapie beim klassischen LOH (Late-Onset-Hypogonadismus, altersassoziierter Hypogonadismus)-Patienten keine signifikante Stimulation des Wachstums zu erwarten ist. Dies gilt insbesondere dann, wenn schon vor Beginn der Therapie der Sättigungspunkt überschritten war.

Einige Studien belegen, dass sich eine Behandlung mit Testosteron positiv auf die LUTS auswirken kann, das Ausmaß der Verbesserung ist jedoch sehr variabel (Jarvis et al., 2015, Yassin et al., 2014c, Pearl et al., 2013). Dies legt nahe, dass andere Co-Faktoren, die durch die Testosteronsubstitutionstherapie positiv beeinflusst werden, verantwortlich für die Verbesserung der LUTS

beziehungsweise umgekehrt für das Entstehen dieser verantwortlich sein müssen. Corona et al. sowie Park et al. zeigten, dass das Vorliegen von LUTS/BPH eng mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms (MetS) einem Symptomkomplex aus Adipositas, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Hyperglykämie, verbunden ist (Corona et al., 2014, Park et al., 2013). Eine Testosteronsubstitution verbessert diese Symptome und senkt zudem das Risiko, Diabetes mellitus Typ II oder eine kardiovaskulären Erkrankung zu erleiden (Saad et al., 2013). Dieser Effekt könnte daher auch dafür verantwortlich sein, dass sich die LUTS unter der Testosterontherapie verbessert (Pearl et al., 2013) oder wenigstens nicht verschlechtert (Jarvis et al., 2015). Weiterhin können diese Beobachtungen zu LUTS/BPH auch im Zusammenhang mit dem Einfluss des Testosterons auf die Zusammensetzung der Blasenwand stehen. Unter einem Hypogonadismus kommt es hier zu einem bindegewebigen Umbau mit Verlust glatter Muskulatur. Außerdem nimmt die Dicke des Urothels ab (Abdel-Hamid and Ali, 2015). Durch den Testosteronmangel wird außerdem die Exprimierung der NO-Synthase reduziert, so dass daraus ein NO-Mangel folgt und insgesamt die Relaxationsfähigkeit und das Volumen der Blase abnehmen (Pradidarcheep, 2008).

Wie bereits beschrieben stehen hohe Testosteronwerte aufgrund des Sättigungsmodells nicht in Zusammenhang mit einem übermäßigen Wachstum der Prostata, ebenso sind weder hohe Testosteronkonzentrationen mit der Begünstigung eines PCa, noch niedrige Testosteronwerte mit einem protektiven Effekt in Bezug auf das PCa assoziiert (Khera et al., 2014).

Ganz im Gegenteil sind normal-niedrige Testosteronserumkonzentrationen mit einer erhöhten Anzahl an PCa-positiven Biopsien vergesellschaftet (Park et al., 2015, Shin et al., 2010), des Weiteren treten PCa vor allem im älteren Teil der Bevölkerung auf, welcher niedrigere Testosteronwerte aufweist (Castillo et al., 2015). Patienten mit höheren, dennoch normwertigen Testosteronkonzentrationen zeigen ein geringeres Erkrankungsrisiko, wohingegen Patienten mit niedrigen Serumwerten ein hohe Wahrscheinlichkeit haben, ein high-grade PCa zu erleiden (Raynaud, 2006). García-Cruz et al. bestätigen zudem, dass eine prätherapeutisch geringe Testosteronkonzentration ein schlechter Prognosefaktor für den Erkrankungsverlauf ist (Garcia-Cruz et al., 2012).

Eunuchen können kein PCa erleiden, da die Präsenz von Androgenen obligat in der Karzinogenese ist (Graefen, 2010), zudem scheinen normal-hohe Testosteronwerte einen protektiven Effekt zu besitzen, folglich kommt die durch einen Testosteronmangel entstehende oder die diesen Mangel hervorrufende Stoffwechsellaage als Risikofaktor in Betracht. Das Auftreten des metabolischen Syndroms oder einiger Erkrankungen dieses Symptomkomplexes scheinen, genauso wie geringe Testosteronwerte, ein Risikofaktor für die Entstehung eines PCa zu sein (Telli et al., 2015). Besonders Übergewicht und erhöhte Triglyceridwerte korrelieren mit einer erhöhten PCa Erkrankungsrate (Harding et al., 2015). Männer, die sich einer Substitutionstherapie unterziehen, erfahren signifikante Verbesserungen in Bezug auf das MetS (Saad et al., 2013), wodurch Risikofaktoren für die Entstehung nicht nur eines PCa, sondern auch für Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen eliminiert werden (Prevost et al., 2014).

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Annahme des DHT-Sättigungsmodells erscheint es konsequent, dass diverse Studien bereits gezeigt haben (Rhoden and Morgentaler, 2006, Wang et al., 2004, Dean et al., 2004), dass eine Testosteronsubstitutionstherapie im Vergleich zu gesunden Männern nicht mit einer erhöhten PCa-Erkrankungsrate einhergeht (Morgentaler and Schulman, 2009).

2.4 Der männliche Hypogonadismus – Überblick

2.4.1 Definition und Symptome

Der männliche Hypogonadismus ist grundsätzlich definiert als Unterfunktion der Testes, welche zu einer nicht ausreichenden Produktion an Testosteron führt und deren Ursache primär im Hoden selbst oder sekundär in der Hypophyse oder im Hypothalamus liegen kann. Damit gehen erniedrigte Androgenkonzentrationen im Serum einher. Des Weiteren kann die Ursache auch in den Androgen-Zielorganen liegen, hierbei liegt beispielsweise die Erkrankungsursache bei der Norm entsprechenden Androgenwerten in einer Androgenresistenz (Bhasin et al., 2006, Nieschlag and Behre, 2004a, Jockenhövel, 2003x). Das klinische Krankheitsbild ist stark davon bestimmt, zu welchem Zeitpunkt der Androgenmangel auftritt und welche Ausprägung dieser hat (Nieschlag and Behre, 2004a).

Tritt der Hypogonadismus während der Fetalzeit auf, kann dieser je nach Gestationszeit entweder zu Intersexualität, ausbleibender beziehungsweise verminderter Entwicklung der Genitalien aber auch zu einem Mikropenis oder einem Maldescensus testis führen (Nieschlag and Behre, 2004a, Jockenhövel, 2003x).

Ein präpubertal auftretender Hypogonadismus führt zu einem Hochwuchs ohne Schluss der Epiphysenfugen, einem Ausbleiben des Kehlkopfwachstums sowie zur Unterentwicklung von Penis, Hoden, Prostata und Muskulatur. Betroffene Patienten haben einen femininen Behaarungstyp und leiden unter Infertilität, Impotenz und nicht vorhandener Libido. Infolge einer nicht vorhandenen Produktion von Sebum bleibt die Haut trocken (Arver and Lehtihet, 2009, Nieschlag and Behre, 2004a, Jockenhövel, 2003x).

Tritt der Hypogonadismus jedoch erst im Erwachsenenalter auf, ist das Krankheitsbild höchst unterschiedlich. Folgende Symptome können sich zeigen: Reduktion von Libido und sexueller Aktivität, erektile Dysfunktion, Reduktion von Muskelmasse und Muskelkraft, Verlust der Körperbehaarung, nachlassender Bartwuchs, Gynäkomastie, Osteoporose, vermehrtes Schwitzen, Verringerung des Hodenvolumens und damit verbunden eine Minderung der Fertilität sowie eine zunehmende femininere Fettverteilung. Weiterhin können mit einem Hypogonadismus im Erwachsenenalter eine Anämie, eine Verringerung des Prostatavolumens sowie eine Atrophie der Haut einhergehen (Arver and Lehtihet, 2009, Bhasin et al., 2006, Kaufman and Vermeulen, 2005, Jockenhövel, 2003x). Unverändert bleiben Penisgröße, Körperbau und Stimmlage (Nieschlag and Behre, 2004a, Jockenhövel, 2003x). Weiterhin erhöht ein vorliegender Hypogonadismus das Risiko, am metabolischen Syndrom, Adipositas, Dyslipidämie, Insulinresistenz oder Diabetes zu erkranken (Traish et al., 2009a, Traish et al., 2009b, Traish et al., 2009c, Kapoor and Jones, 2008, Kalyani and Dobs, 2007). Ebenso nimmt die Wahrscheinlichkeit, an der koronaren Herzerkrankung zu erkranken (Tirabassi et al., 2013) oder einen Herzinfarkt (Shores et al., 2014) zu erleiden mit niedrigeren Androgen-Serumkonzentrationen zu.

2.4.2 Ursachen

Die Ursache des männlichen Hypogonadismus kann primär in den Hoden selbst liegen, sekundär im Hypothalamus oder in der Hypophyse, jedoch auch in den Zielorganen der Androgene (Jockenhövel, 2003x).

Hoden

Sind die Testes selbst Ursache des Hypogonadismus, resultiert hieraus entweder eine Funktionseinschränkung hinsichtlich der Androgenproduktion, der Spermatogenese oder beider Funktionen (Kaufmann, 2010, Simoni et al., 2000). Diese Dysfunktion kann durch angeborene oder erworbene Anorchien, Lageanomalien des Hodens, Orchitiden infolge viraler oder bakterieller Infekte, erblich bedingte Erkrankungen wie beispielsweise dem Klinefelter-Syndrom, Noonan-Syndrom oder XYY-Syndrom, jedoch auch durch sexuelle Differenzierungsstörungen bedingt sein (Thüroff, 2010a, Thüroff, 2010d, Thüroff, 2010e, Jockenhövel, 2003x, Simoni et al., 2000).

Beidseitige Anorchien treten mit einer Inzidenz von 1:20000 selten auf und sind im Gegensatz zu den viermal häufiger auftretenden unilateralen Anorchien behandlungsbedürftig. Im Falle einer beidseitigen Anarchie sind die Konzentrationen von Testosteron im Serum äußerst gering, die Menge an Gonadotropinen nimmt schon im Kindesalter zu und erreicht bis zum erwarteten Beginn der Pubertät extrem hohe Werte. Erworbene Anorchien entstehen aufgrund einer Ablatio testis, zumeist notwendig geworden infolge von Hodentumoren, Prostatakarzinomen, Torsionen oder Entzündungen. Wie die angeborene bilaterale Anarchie, führt auch die erworbene Form bei Auftreten vor der Pubertät zu einem eunuchoiden Erscheinungsbild, bei Erwerb nach abgeschlossener Pubertät resultiert aus der beidseitigen Orchiektomie die beschriebene klassische Symptomatik des Testosteronmangels im Erwachsenenalter (Thüroff, 2010a, Thüroff, 2010e, Simoni et al., 2000).

Lageanomalien des Hodens treten bei 2-9% aller neugeborenen Jungen auf, bedingt durch einen häufig stattfindenden Spontandeszensus reduziert sich die Prävalenz nach dem ersten drei Lebensmonaten auf 1-3% und nach dem ersten Lebensjahr auf 0,7-1% (Giwerzman and Giwerzman, 2000). Der Deszensus der Testes wird durch Androgene gefördert, Lageanomalien sind daher vermutlich durch eine Störung der Androgenproduktion bedingt (Jockenhövel, 2003x,

Jockenhövel, 1993). Neben dem durch die erhöhte Temperatur im Körper geschädigten Hoden, weist auch der deszendierte, kontralaterale Hoden vielfach eine gestörte Spermatogenese auf wohingegen die Androgenproduktion in der Regel uneingeschränkt ist (Jockenhövel, 1993, Hadžiselimović, 1983).

Orchitiden können durch bakterielle oder virale Erreger entstehen, die häufigste Form ist derzeit die Mumpsorchitis (Thüroff, 2010a). Durch das durch die Entzündung entstehende Ödem steigt der intratestikuläre Druck, das Gewebe kann ischämisch werden und infolge dessen kommt es zur irreversiblen Keimzelldegeneration, welche eine Sub- oder Infertilität zur Folge hat. Die Androgenproduktion ist nach abgeklungener Entzündung in der Regel nicht beeinträchtigt (Kaufmann, 2010, Jockenhövel, 2003x).

Erbliche Erkrankungen mit einer Abweichung in der Zahl der Geschlechtschromosomen, wie beispielsweise das Klinefelter Syndrom oder das Noonan-Syndrom, gehen mit einer testikulären Dysfunktion einher, in beiden Fällen sind die meisten Patienten infertil und die Androgenwerte erniedrigt. Daneben treten weitere Symptome auf, so leiden Patienten mit Klinefelter Syndrom häufig an Gynäkomastie, sind überdurchschnittlich groß und weisen eine verminderte Intelligenz auf. Im Falle des Noonan-Syndroms sind die Symptome dem Turner-Syndrom ähnlich (Conrad, 2010, Kaufmann, 2010, Jockenhövel, 2003x, Simoni et al., 2000, Netley, 1987, de la Chapelle et al., 1986).

In einer weiteren Form erblicher Erkrankungen mit eingeschränkter Hodenfunktion liegt zwar ein korrekter männlicher Genotyp vor, durch Störungen der sexuellen Differenzierung sind die Geschlechtsorgane nicht korrekt entwickelt. Zu nennen sind an dieser Stelle zum einen Gonadendysgenesien, hervorgerufen durch Chromosomabberationen auf den Geschlechtschromosomen, die eine ausbleibende Differenzierung der Hoden und Maskulinisierung zur Folge haben. Zum anderen kann es durch Mutationen auf Chromosom 2 zu einer Inaktivierung des LH-Rezeptors kommen, weshalb die Entwicklung von Leydig-Zellen und somit die Sezernierung von Testosteron ausbleibt. In äußerst seltenen Fällen kann es durch autosomal-rezessiv vererbte Gendefekte zu einem Defekt oder Fehlen der für der Testosteronproduktion notwendigen Enzyme 20,22-Desmolase, 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, 17 α -Hydroxylase, 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase und 17,20-Desmolase kommen. Die Enzymaktivität kann

unterschiedlich stark beeinträchtigt sein, wodurch die Symptomatik und der resultierende Phänotyp äußerst variabel sind (Conrad, 2010, Jockenhövel, 2003x, Simoni et al., 2000).

Hypothalamus

Allen hypothalamischen Ursachen des Hypogonadismus liegt zu Grunde, dass je nach Schwere der Erkrankung keine oder eine zu geringe Freisetzung von GnRH erfolgt und daraus folgend die Menge an sezerniertem LH und FSH erniedrigt ist und somit die Hodenfunktion eingeschränkt ist (Jockenhövel, 2003x).

Erbliche Erkrankungen mit GnRH Sekretionsstörungen sind der Idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH), die kongenitale Nebennierenrindenhypoplasie, das Kallmann-Syndrom und das Prader-Labhart-Willi-Syndrom. Im Falle des IHH kommt es zu einem eunuchoiden Phänotyp, beim Kallmann-Syndrom sind zusätzlich die nn. olfactorii nicht richtig ausgebildet, weshalb die Patienten außerdem an Anosmie leiden (Kaufmann, 2010).

Weitere Erkrankungen, die einen hypogonadotropen Hypogonadismus auslösen können sind Untergewicht und Anorexia nervosa sowie Raumforderungen, granulomatöse Erkrankungen und iatrogene Schäden, die die Funktion des Hypothalamus einschränken (Jockenhövel, 2003x).

Auch der altersassoziierte Hypogonadismus ist unter anderem auf eine hypothalamische Dysfunktion zurückzuführen, siehe Kapitel 2.5.

Hypophyse

Einem hypophysär bedingten Hypogonadismus liegt ein Mangel an LH und FSH infolge nicht ausreichender Sekretion zu Grunde, woraus eine unzureichende Stimulation der Leydig- und Sertollizellen resultiert (Jockenhövel, 2003au, Jockenhövel, 2003x). Konsekutiv können die Androgenproduktion sowie die Spermatogenese beeinträchtigt sein. Eine Hypophyseninsuffizienz kann durch Raumforderungen bedingt sein, zum einen durch seltene Tumore wie beispielsweise Meningeome (Goldhahn, 1968), zum anderen jedoch in einer Vielzahl der Fälle durch Hypophysenadenome. Diese können in unterschiedlicher Form, Größe, Lokalisation und außerdem als endokrin-aktiv, endokrin-inaktiv oder Misch tumor vorliegen, weshalb die Symptomatik äußerst variabel ist.

Hormonproduzierende Tumore sind Prolaktinome, ACTH produzierende Tumore

und Wachstumshormon produzierende Tumore. Die Symptomatik richtet sich nach dem im Überschuss produzierten Hormon. Endokrin inaktive Tumore sind im Gegensatz zu endokrin aktiven Tumoren größer und verursachen eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens. Die Symptome entsprechen denen des Hypogonadismus, zudem treten klassische Symptome einer Hypothyreose sowie Hautveränderungen und Anämien auf (Poeck et al., 2006). Weitere Ursachen einen Hypopituitarismus können Entzündungen (Meningitis, Enzephalitis, Lues, Mykosen, Immunhypophysitis), Granulome (Sarkoidose, Tuberkulose, Histiozytose) oder ein Trauma sein (Herrmann et al., 2015). Ebenfalls kann eine Hypophyseninsuffizienz iatrogen durch Bestrahlungstherapien zur Behandlung von Tumoren im Kopfbereich ausgelöst werden (Appelman-Dijkstra et al., 2014). In sehr seltenen Fällen kann außerdem ein Mangel an aktivem FSH oder LH, ausgelöst jeweils durch Mutationen in der β -Kette des jeweiligen Hormons, bestehen (Lindstedt et al., 1998, Weiss et al., 1992).

Zielorgane der Androgene

Eine uneingeschränkte Funktion des Androgenrezeptors ist für die Ausbildung des männlichen Phänotyps und für die Aufrechterhaltung der Spermatogenese und der Funktion der Geschlechtsorgane unerlässlich (Klocker, 2004). Ursächlich für einen Funktionsverlust des Androgenrezeptors ist eine Mutation in der für den Rezeptor kodierenden Gensequenz auf dem X-Chromosom (Jockenhövel, 2003x). Je nach Art der Mutation, derzeit sind ca. 350 verschiedene bekannt, ist die Androgenresistenz unterschiedlich stark ausgeprägt und das daraus resultierende klinische Bild höchst variabel (Zitzmann, 2009). An dieser Stelle wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Weitere Einflussfaktoren

Neben den bereits erläuterten Ursachen können Allgemeinerkrankungen, Medikamente, Strahlen, Drogen und weitere exogene Noxe einen Hypogonadismus bedingen oder zumindest die Pathogenese fördern.

Zu den Grunderkrankungen, die im Zusammenhang mit einer primär oder sekundär bedingten Unterfunktion der Testes stehen, zählen vor allem Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Adipositas, Hämochromatose, Sichelzellanämie, Hypercortisolismus, Infektionserkrankungen, Querschnittslähmungen, Epilepsien und zystische Fibrose (Jockenhövel, 2003x). Aufgrund der besonders hohen

Prävalenz in älteren Altersgruppen und der gegenseitigen Abhängigkeit von Übergewicht/Adipositas und Hypogonadismus voneinander wird auf diese Erkrankung gesondert in Kapitel 2.5 eingegangen. Im folgenden Teil wird auf die für die Studie relevanten Erkrankungen eingegangen, für weitere, einen Hypogonadismus bedingende Erkrankungen wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Bei bis zu 90% der Patienten mit Leberzirrhose finden sich erniedrigte Testosteronkonzentrationen im Serum und folglich auch mit Gynäkomastie, geringer Libido und Osteoporose die entsprechenden Symptome (Sinclair et al., 2015). Bedingt durch die portale Hypertension kommt es zur Ausbildung porto-cavaler Kollateralkreisläufe, insgesamt wird so in der Leber weniger Testosteron abgebaut und dieses stattdessen in der Peripherie zu Östrogen prozessiert. Dieses wirkt stimulierend auf die SHBG-Synthese und inhibierend auf die Sekretion von Gonadotropinen, weshalb es zu einer verringerten Stimulation der Testes und einer stärkeren Bindung des vorhandenen Testosterons kommt (Jockenhövel, 2003x).

Ca. 70% aller männlichen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden an einem hypogonadotropen Hypogonadismus mit unterschiedlich stark ausgeprägter Symptomatik (Lledo Garcia and Jara Rascon, 2013), daneben kommt es häufig zu einer Hyperprolaktinämie (Jockenhövel, 2003x).

Die Infektionserkrankungen HIV, Lepra und Tuberkulose sind häufig mit einem Hypogonadismus vergesellschaftet, aufgrund der geringen Erkrankungsraten von Lepra und TBC ist in Europa heutzutage in diesem Zusammenhang nur die HIV-Infektion relevant (Jockenhövel, 2003x). Die Hypogonadismus-Prävalenz bei HIV-Patienten ist unterschiedlich und abhängig vom Stadium der Erkrankung und Status der Therapie. Durchschnittlich leiden 32% der HIV-Patienten an niedrigen Testosteronspiegeln (Sunchatawirul et al., 2012), unter antiretroviraler Therapie oder Asymptomatik weisen weniger (Monroe et al., 2014, Sunchatawirul et al., 2012) und bei Ausbildung von AIDS deutlich mehr Patienten einen Hypogonadismus auf (Jockenhövel, 2003x).

Regelmäßiger Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen kann ebenfalls die Androgensynthese hemmen. Alkoholkonsum führt zu einer Inhibierung der β -HSD, es kommt kompensatorisch zu einem LH-Anstieg, welcher jedoch bei

chronischem C2-Abusus ausbleibt. Die Wirkstoffe von Marihuana und Opiaten greifen in die GnRH-Sekretion ein und lösen so einen sekundären Hypogonadismus aus (Jockenhövel, 2003x).

Die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln, darunter beispielsweise Barbiturate, Verapamil oder Glukokortikoide können ebenfalls zu einem Hypogonadismus führen (Jockenhövel, 2003x, De Marinis et al., 1987)

2.4.3 Diagnostik

Der Patient wird in der Regel aufgrund von erektiler Dysfunktion, Libidomangel, Pubertas tarda oder eines nicht erfüllten Kinderwunsches vorstellig. Da diverse Grunderkrankungen oder vorangegangene Krankheiten einen Hypogonadismus mit oder ohne Fertilitätsstörungen bedingen können, ist das Erheben einer Allgemein- und Sexualanamnese besonders wichtig. So können beispielsweise Knochenschmerzen auf eine Osteoporose oder frühere chirurgische Eingriffe wie eine Orchidopexie auf einen vorbestehenden Malescensus testis hinweisen. Notwendig ist ebenfalls eine genaue Auskunft über die aktuelle Medikation, da diese selbst oder die damit behandelte Erkrankung ursächlich für den Hypogonadismus sein kann (Jockenhövel, 2003r).

Des Weiteren können die Punktwerte einiger Fragebögen schnell Aufschluss darüber geben, ob ein bestimmter Symptomkomplex vorliegt, so liefert der IIEF Informationen über die erektile Funktion (siehe Kapitel 2.2.5) (Waldkirch et al., 2014), über den IPSS (International Prostate Symptoms Score) können Miktionsbeschwerden erfasst (siehe Kapitel 2.4.2) (Leyh, 2014) und über den AMS (Aging Males Symptoms Score) können die klassischen Beschwerden eines altersassoziierten Hypogonadismus evaluiert werden (siehe Kapitel 2.5) (Jockenhövel, 2003j).

Anschließend erfolgt eine körperliche Untersuchung, die vor allem eine Begutachtung der Körperproportionen (Größe, Fettverteilung, Gynäkomastie), Virilisierung, Behaarungstyp, Penis, Skrotum, Hoden, Samenstränge und Prostata beinhalten sollte (Kaufmann, 2010). Auffällige Befunde, wie weibliche Körperproportionen, eine geringe Hodengröße oder Abweichungen beim Behaarungstyp können Hinweise auf einen Hypogonadismus liefern (Jockenhövel,

2003r). Eine Sonographie des Skrotums ermöglicht die Diagnose von möglicherweise vorhandenen Tumoren, Spermatozelen und Varikozelen, der transrektale Ultraschall (TRUS) erlaubt die Beurteilung von Größe, Zusammensetzung und Pathologica der Prostata (Jockenhövel, 2003r).

Über eine Blutuntersuchung lässt sich die Menge an Testosteron, LH und FSH im Serum bestimmen. Erniedrigte Werte für Testosteron in Kombination mit erhöhten Werten für LH deuten auf eine testikuläre Ursache hin. Ist neben Testosteron LH ebenfalls nur in geringen Konzentrationen nachweisbar, liegt ein sekundärer Hypogonadismus vor. Eine Unterscheidung zwischen hypophysären und hypothalamischen Ursachen wird über einen GnRH-Test realisiert (Kaufmann, 2010, Jockenhövel, 2003r). Bei Verdacht auf eine hypophysäre Ursache sollten zusätzlich die Werte für Prolaktin, ft3, ft4 und TSH bestimmt werden, um ein Prolaktinom oder Erkrankungen der Schilddrüse als Ursache für den Hypogonadismus auszuschließen (Jockenhövel, 2003r). Bei älteren Patienten, die normale Testosteronserumkonzentrationen aufweisen und trotzdem die Symptomatik eines Hypogonadismus zeigen, ist es notwendig, zusätzlich das freie, bioverfügbare Testosteron zu bestimmen, welches einen stärkeren, altersassoziierten Rückgang zeigt als das Gesamttestosteron (Gooren, 2009). So leiden fast 40% der 60-69-Jährigen und knapp 90% der über 80-Jährigen an einer erniedrigten Konzentration freien Testosterons, wohingegen die Prävalenz des erniedrigten Gesamttestosteronspiegels nur etwa halb so hoch ist (Harman et al., 2001). Daher werden neben dem Gesamttestosteron ebenfalls die Konzentrationen von Albumin und SHBG (Testosteron liegt im Serum zu 98% in gebundener Form vor, Siehe Kapitel 2.1.3) bestimmt und daraus dann die Menge an freiem Testosteron errechnet (Vermeulen et al., 1999).

Bei Verdacht auf einen Hodentumor sollte zusätzlich eine Hodenbiopsie durchgeführt werden, besteht die Möglichkeit von Raumforderungen im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse sind radiologische Untersuchungen indiziert. Kommen erbliche Erkrankungen als Ursache infrage, sind molekular-biologische Untersuchungen und Chromosomenanalysen zur Diagnosestellung notwendig (Jockenhövel, 2003r).

2.4.4 Therapie

Die Therapie des Hypogonadismus wird nach der Ursache (primär, sekundär, altersassoziiert), dem Alter des Patienten und der zu erreichenden Wirkung (beispielsweise ein Fertilitätswunsch) ausgerichtet. Die Substitution hat zum Ziel, dass aktuell bestehende Symptome des Hypogonadismus, wie zum Beispiel die erektile Dysfunktion oder eine Muskelatrophie, ausgeglichen werden beziehungsweise Folgeschäden vorgebeugt werden (Jockenhövel, 2003a).

Bestehen hypothalamische oder hypophysäre Ursachen, ist eine Therapie mit Gonadotropinen beziehungsweise GnRH-Analoga indiziert, selbiges gilt für Patienten, die eine Fertilität erreichen oder diese nicht verlieren möchten (Gaunay G. S.; Cohen, 2014, Jockenhövel, 2003a), da eine Substitutionstherapie aufgrund des negativen Feedback-Mechanismus des Testosterons auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ein Sistieren der Spermatogenese nach sich zieht (Gaunay G. S.; Cohen, 2014).

In allen anderen Fällen lässt sich der Hypogonadismus derzeit mit Testosteronpräparaten zur oralen, transdermalen oder intramuskulären Anwendung therapieren (Jockenhövel, 2003a). Zu jeder Anwendungsform stehen diverse Wirkstoffe zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und ihres Nebenwirkungsprofils unterscheiden. Um die Testosteronsubstitutionstherapie so effektiv wie möglich zu gestalten, wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Halbwertszeit zu verlängern, darunter chemische Veränderungen des Testosteronmoleküls, unterschiedliche Veresterungen an Position 17 oder auch Veränderungen der Applikationswege. Nicht modifiziertes Testosteron würde bei oraler Gabe zwar fast vollständig im Darm resorbiert, jedoch bei Dosen von weniger als 200mg noch bevor es die Zielorgane erreicht vollständig in der Leber inaktiviert werden (Nieschlag and Behre, 2004a).

Für die intramuskuläre Depotinjektion stehen diverse Präparate zur Verfügung. Die 17 β -Ester des Testosterons, Testosteron-Enantat, Testosteron-Propionat und Testosteron-Undeconat unterscheiden sich vor allem in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, welches maßgeblich durch die Form der hinzugefügten Seitenkette beeinflusst wird. Testosteron-Propionat (Eifelfango®) wird zweimal wöchentlich in Einzeldosen zu je 50 mg intramuskulär injiziert, die

Testosteronserumkonzentration erreicht schnell supraphysiologische Werte, welche jedoch innerhalb von drei bis vier Tagen auf normal niedrige Werte abfällt. Aufgrund der häufigen Injektionsintervalle ist Testosteron-Propionat zur längerfristigen Substitution eher ungeeignet (Nieschlag and Behre, 2004a). Testosteron-Enantat (Testoviron-Depot-250®) hat eine deutlich verlängerte 17 β -Seitenkette, wodurch es zu einer prolongierten Halbwertszeit und Wirksamkeit kommt. Die Injektionen sollten alle 21 Tage erfolgen. Kurz nach der Anwendung kommt es zu einem starken Anstieg der Testosteronwerte auf über 80 nmol/l und anschließend zu einem exponentiellen Rückgang auf nicht mehr normwertige Konzentrationen. Bedingt durch die ausgeprägten Konzentrationsschwankungen kommt es bei den Patienten zu periodischen Veränderungen im Hinblick auf die erektile Funktion, die Leistungsfähigkeit und weitere testosteron-assoziierte Effekte (Jockenhövel, 2003a).

Seit einigen Jahren steht mit Testosteron-Undeconat (Nebido®) ein weiterer Testosteron-Ester zur Verfügung. Die an Position 17 des Testosteronmoleküls hinzugefügte Seitenkette wurde verlängert, um eine längere Halbwertszeit und damit einen deutlich prolongierten Zeitraum mit physiologischen Testosteronwerten sowie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu erreichen (Gooren, 2009a). Die Halbwertszeit von Testosteron-Undeconat liegt bei 50-60 Tagen und somit deutlich über der bisheriger Testosteron-Ester (Jockenhövel, 2003a). Bei einer langfristigen Behandlung sind, abgesehen von der Phase des Therapiebeginns, nur wenige Injektionen pro Jahr erforderlich, um eine physiologische, normwertige Konzentration zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Das Injektionsintervall wird mit jedem Patienten anhand der kontrollierten Laborwerte individuell festgelegt (Gooren, 2009a). Die Wirksamkeit der Therapie ist mit der des Testosteron-Enantats vergleichbar (Schubert et al., 2004), jedoch ist das Nebenwirkungsprofil günstiger, da die Patienten aufgrund der deutlich geringeren Konzentrationsschwankung an Testosteron weniger negative Veränderungen in Bezug auf die erektile Funktion, Leistungsfähigkeit und Stimmungslage bei zunehmendem zeitlichen Abstand zur letzten Injektion erleiden müssen (Gooren, 2009a). Jeder zwanzigste Patient berichtet über lokale Reaktionen, welche jedoch nicht länger als 3 Tage anhielten (Ponholzer and Madersbacher, 2009, Gooren, 2009a). Unter der Therapie stabilisieren sich die Serumkonzentrationen von Testosteron und freiem Testosteron, negative Effekte

in Bezug auf die Prostata sind nicht zu erwarten. Eine positive Wirkung wird hinsichtlich der AMS-Symptomatik und der erektilen Funktion erwartet, des Weiteren sollen Body-Mass-Index und die LDL-Serumkonzentration unter der Therapie geringere Werte annehmen. Durch die Substitution kann es zu einer gesteigerten Erythropoese kommen, daneben können die HDL-Serumkonzentrationen ansteigen (Zheng et al., 2015, Gooren, 2009a, Saad et al., 2008, Saad et al., 2007). Eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, des IPSS, der Prostata und des PSA-Wertes ist aus Sicherheitsgründen trotzdem notwendig (Gooren, 2009a).

Neben der intramuskulären Anwendung stehen ebenfalls transdermale Darreichungsformen zur Verfügung. Auch hier wird der First-Pass-Effekt der Leber umgangen, zudem kann im Vergleich zu den in größeren Abständen stattfindenden intramuskulären Injektionen die natürliche tägliche Testosteronsekretion besser nachempfunden werden (Gooren, 2009a). Die Transdermale Anwendung kann über Testosteronpflaster oder Testosterongele erfolgen. Die Pflaster können entweder skrotal oder an anderen Körperstellen angebracht werden, es kommt jedoch in der Hälfte der Fälle zur Bildung von Hautreaktionen, des Weiteren ist ein häufiges Ablösen des Pflasters und somit eine Mindersubstitution wahrscheinlich (Gooren, 2009a, Meikle et al., 1996). Daneben stehen Testosterongele zur Verfügung, dies sind hydroalkoholische Gele, die täglich auf Schulter, Oberarme und Bauch aufgetragen werden und kurz nach der Anwendung einziehen. Das Testosteron wird ins Stratum corneum der Haut, welche als Reservoir dient, aufgenommen und langsam abgegeben (Gooren, 2009a, Jockenhövel, 2003a). Nach kurzer Zeit kommt es zu einem Anstieg der Testosteronserumkonzentration, nach zwei bis drei Tagen ist die Aufsättigung erreicht und die Testosteronkonzentration verbleibt bei regelmäßiger Applikation in physiologischen Bereichen (Jockenhövel, 2003a). Die regelmäßige Anwendung von Testosterongelen zeigt signifikante Verbesserungen in Bezug auf die erektile Funktion, Muskelmasse, Fettverteilung, Stimmungslage und Knochendichte bei zuvor hypogonadalen Männern (Wang et al., 2004, Swerdloff et al., 2000, Wang et al., 2000). Die Therapie gilt als sicher, gesundheitsgefährdende Effekte sind bisher nicht beschrieben worden, jedoch berichten 5,5% der Patienten über Hautveränderungen (Gooren, 2009a, Wang et al., 2004, Swerdloff et al., 2000).

Schlussendlich haben sowohl topisch angewendetes Testosterongel als auch intramuskulär appliziertes Testosteron-Undeconat gute pharmakologische Eigenschaften, so dass zwischen den beiden Therapieoptionen präferenzlos gewählt und der Patientenwunsch sehr gut in das Therapiekonzept mit einbezogen werden kann (Gooren, 2009a).

2.5 Altersassoziierter Hypogonadismus

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Testosteron-Serumkonzentration mit zunehmendem Lebensalter sinkt, dies ist jedoch individuell verschieden. Dieser Prozess kann bereits in der dritten Lebensdekade beginnen, manifestiert sich jedoch selten vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres. Ca. 20% der gesunden, nicht übergewichtigen über 60-Jährigen Männer weisen dann eine, den unteren Grenzwert unterschreitende Testosteronkonzentration auf, mit weiter steigendem Lebensalter nimmt dieser Anteil deutlich zu (Nigro et al., 2014, Gooren, 2009l, Kaufman and Vermeulen, 2005, Leifke et al., 2000).

Altersabhängig nimmt außerdem die SHBG-Serumkonzentration zu (Feldman et al., 2002), so dass sich die Menge an freiem und bioverfügbarem Testosteron stärker als die Gesamttestosteronkonzentration verringert (Feldman et al., 2002, Ferrini and Barrett-Connor, 1998, Vermeulen A, 1996, Simon et al., 1992).

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine Änderung des Lebensstils, vor allem im Hinblick auf Übergewicht und Adipositas, eine Beschleunigung beziehungsweise Verlangsamung der altersbedingten Reduktion der Gesamttestosteronkonzentration zur Folge hat (Gooren, 2009l, Travison et al., 2007, Couillard et al., 2000, Haffner et al., 1993).

Der Beginn der Erkrankung kann in der Regel nicht genau angegeben werden, da sich die Symptomatik des altersassozierten Hypogonadismus, bestehend aus einem Symptomkomplex von erektiler Dysfunktion, reduzierter Libido, Depressionen, Stimmungsschwankungen, muskulärer Schwäche und Lethargie mit sinkender Testosteronkonzentration langsam einstellt (Gooren, 2009l).

2.5.1 Pathogenese

Dem im Alter entstehenden Testosterondefizit liegen nicht nur, aber vor allem neuroendokrine Mechanismen zu Grunde, so kommt es infolge einer altersbedingten Erschöpfung des Hypothalamus zu einer verringerten GnRH Sekretion, wobei zwar die LH-Sekretionsfrequenz normal bleibt, die Amplitude jedoch abnimmt (Mitchell et al., 1995, Vermeulen and Kaufman, 1992, Veldhuis et al., 1992). Des Weiteren ist der negative Feedback-Mechanismus des Testosterons beim älteren Mann stärker ausgeprägt als beim jüngeren, wodurch es zu einer zusätzlichen Inhibierung der LH-Sekretion kommt (Gooren, 2009I, Veldhuis and Iranmanesh, 2005, Kaufman and Vermeulen, 2005). Auch lässt im Alter die Sensitivität der Leydigzellen für LH nach, folglich kommt es zu einer verminderten Stimulation der Testosteronsynthese (Veldhuis et al., 2001, Bhasin and Buckwalter, 2001, Veldhuis, 2000). Insgesamt resultiert eine Reduktion der Leydigzellzahl und somit eine verringerte Sekretionskapazität des Hodens (Gooren, 2009I, Neaves et al., 1985), das Hodenvolumen ist daher bei 75-Jährigen Männern im Mittel um 30% im Vergleich zu jüngeren verringert (Mahmoud et al., 2003). Mit zunehmendem Lebensalter nehmen außerdem die alltäglichen Schwankungen der Testosteronserumkonzentration ab, so weisen ältere Männer stets erniedrigte Testosteronwerte auf, die bei jüngeren nur am Abend gemessen werden können (Bremner et al., 1983).

Neben diesen auch beim gesunden Mann auftretenden Prozessen scheint es einen entscheidenden Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Übergewicht und Hypogonadismus zu geben. Kalayni et al. zufolge leiden 20-64% der übergewichtigen Männer an einem Testosterondefizit (Kalyani and Dobs, 2007), zudem lässt sich mit steigendem Alter eine zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas beobachten (Mensink et al., 2013), es kommt also zu einer Akkumulation beider Erkrankungen im Alter. Eine verringerte Testosteronkonzentration führt zu einer verstärkten Aktivität der Lipoproteinlipase, zur verstärkten Aufnahme von freien Fettsäuren in das Fettgewebe und zur einer vermehrten Konversion von Präadipozyten zu Adipozyten (Marin et al., 1996). Es folgt eine Größenzunahme des Fettgewebes. Da im Fettgewebe eine hohe Aromatase-Aktivität vorliegt, kommt es bei übergewichtigen Männern zu einer verstärkten Metabolisierung von Testosteron zu Östradiol (Stanworth and Jones, 2009). Weiterhin werden mit zunehmendem Übergewicht vermehrt Adipozytokine,

so zum Beispiel Leptin, Adiponektin, IL-6 oder TNF- α , gebildet. Durch einen dauerhaft erhöhten Leptin-Spiegel entsteht eine Leptin-Resistenz, wodurch der eigentlich stimulierende Effekt von Leptin auf die GnRH-Sezernierung im Hypothalamus verloren geht (Landry et al., 2013). Des Weiteren wirken sowohl die hohe Östrogenserumkonzentration als auch das vermehrte Vorkommen an IL-6 und TNF- α inhibierend auf die hypophysäre Sezernierung von LH (Isidori et al., 1999, Guay et al., 1995). Leptin antagonisiert zusätzlich über seinen Leydigzellrezeptor direkt im Hoden die von hCG stimulierten Schritte der Testosteronsynthese (Ishikawa et al., 2007, Isidori et al., 1999, Caprio et al., 1999). Unklar ist bisher, ob für diese Effekte primär eine erniedrigte Testosteronkonzentration oder das Übergewicht ursächlich ist, möglicherweise kann diese Reaktionsabfolge auch sowohl durch die eine als auch durch die andere Erkrankung hervorgerufen werden (Stanworth and Jones, 2009).

Neben der altersbedingten und je nach Patientenfall auch durch Übergewicht induzierten Erniedrigung der Gesamttestosteronkonzentration im Serum nimmt mit ansteigendem Lebensalter die SHBG-Konzentration zu und folglich reduziert sich die Verfügbarkeit an freiem, biologisch aktivem Testosteron (Gooren, 2009).

Liegt eine hypogonadale Stoffwechsellage bereits vor, kommt es zu einer vermehrten Ausbildung von Adipozyten anstelle von skelettalen und glatten Muskelzellen (Singh et al., 2003). Im Falle einer eugonadalen Stoffwechsellage blockiert Testosteron zunächst die Entwicklung von Präadipozyten aus pluripotenten Stammzellen (Chazenbalk et al., 2013) und verhindert weiterhin auch die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten (Kraus et al., 2015). Weiterhin induziert Testosteron eine Größenzunahme skelettaler Muskelfasern über die Einstellung eines anabolen Muskelstoffwechsels (Srinivas-Shankar and Wu, 2009). Darüber hinaus korreliert das Vorliegen von IGF-1 negativ mit dem Testosteronspiegel sowie dem Lebensalter (Mudali and Dobs, 2004, Jockenhövel, 2003a). Eine physiologische Menge an IGF-1 ist mit einem ausreichenden Muskelaufbau assoziiert und bewirkt ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Lipolyse und Adipogenese. IGF-1 inhibiert außerdem die Expression von IGFBP4 (IGF-binding-protein 4) und Myostatin, welche das skelettale Muskelwachstum reduzierend beeinflussen (Srinivas-Shankar and Wu, 2009, Mendler et al., 2007, Mudali and Dobs, 2004, Ferrando et al., 2002). Folglich leiden ältere,

hypogonadale Patienten häufig an nachlassender Muskelkraft und den zugehörigen Beschwerden. Deutlich wird der enge Zusammenhang zwischen Hypogonadismus, Übergewicht/Adipositas sowie nachlassender Muskelkraft.

Darüber hinaus leiden Patienten mit altersassoziertem Hypogonadismus häufig unter Konzentrationsstörungen, Ängstlichkeit, Reizbarkeit und Depressionen (Mueller et al., 2014, Yeap, 2014). Die genauen Ursachen dieser Symptome im Zusammenhang mit einem Testosteronmangel sind bis heute nicht abschließend erforscht. Bekannt ist unter anderem, dass Testosteron im ZNS sowohl über den, überall im Gehirn vorkommenden und testosteronabhängig exprimierten, Androgenrezeptor wirkt als auch über andere, membranständige Rezeptoren welche in der weiteren Folge die entsprechende Wirkung über nicht-genomische Mechanismen erreichen (Cherrier, 2009, Roselli et al., 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es unter einer Testosteronsubstitution zu einer gesteigerten Durchblutung des Gehirns (Azad et al., 2003) sowie zu einer Volumenzunahme des Frontal- und Parietallappens kommt (Lesso-Schlaggar et al., 2005). Zudem zeigen vielfältige Studien und Tierversuche, dass die kognitiven Fähigkeiten eugonadaler stets denen hypogonadaler Individuen überlegen sind (Yeap, 2014). Auch in Bezug auf depressive Verstimmungen, Ängstlichkeit und eine schlechte allgemeine Stimmungslage zeigen hypogonadale Männer eine ausgeprägtere Symptomatik, welche sich unter einer Testosteronsubstitutionstherapie verbessern lässt (Okada et al., 2014, Mueller et al., 2014, Khera et al., 2012, Aydogan et al., 2012, Giltay et al., 2010, McNicholas et al., 2003).

Aus der Menge an gesundheitlichen Beeinträchtigungen darunter, eine Zunahme der Fettmasse, ein Rückgang der Muskelmasse mit einhergehendem Leistungsverlust, erektiler Dysfunktion und diversen psychischen Beeinträchtigungen resultiert letztlich eine Einschränkung der Lebensqualität.

2.5.2 Diagnostik

Die Diagnostik orientiert sich an den in Kapitel 2.4.3 beschriebenen Merkmalen. Der zumeist älteren Patienten werden in der Regel mit Symptomen wie erektiler Dysfunktion, reduzierter Libido, zunehmender körperlicher Schwäche oder Kraftlosigkeit vorstellig. Die Schwere dieser und weiterer mit dem Altershypogonadismus vergesellschafteten Symptome können mit Hilfe des AMS

(The Aging Males' Symptoms rating scale) evaluiert werden (Morley and Perry, 2000, Heinemann, 1999). Da diese Beschwerden zwar charakteristisch, jedoch nicht beweisend für den altersassoziierten Hypogonadismus sind, ist die Bestimmung des Gesamttestosteronwertes zwingend notwendig. Auch eine genaue Anamnese insbesondere in Bezug auf die aktuelle Medikation und möglicherweise bestehende Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, COPD, KHK, Nierenerkrankungen, HIV oder Adipositas muss durchgeführt werden, da ein Hypogonadismus durch diese Erkrankungen verursacht beziehungsweise dessen Symptome auch Ausdruck einer dieser Erkrankungen sein können (Jockenhövel, 2003j).

Leidet der Patient bei normwertigem Gesamttestosteronwert unter den entsprechenden Symptomen, ist die Bestimmung der SHBG und Albumin Konzentration indiziert, um die Menge des freien, aktiven Testosterons zu bestimmen (Jockenhövel, 2003j). Zudem kann über die Ermittlung des LH-Wertes primären und sekundären Ursachen des Hypogonadismus unterschieden werden und so die Therapie entsprechend ausgerichtet werden. Bei Verdacht auf ein Prolaktinom ist die Prolaktinkonzentration zu bestimmen (Wang et al., 2009).

Liegen Erektionsstörungen oder eine beeinträchtigte Miktion vor, sind die in Kapitel 2.2 und 2.3 beschriebenen diagnostischen Maßnahmen zu ergreifen und die Therapie ist entsprechend einzuleiten.

2.5.3 Therapie

Eine Testosteronsubstitutionstherapie kann bei Bestehen der zuvor beschriebenen Symptomatik und einer gleichzeitig bestehenden Gesamttestosteronkonzentration, die den Wert von 12 nmol/l unterschreitet oder bei nachgewiesenem Mangel an freiem Testosteron (die Grenzen sind altersabhängig), initiiert werden (Wang et al., 2008). Zur Therapie eignen sich die in Kapitel 2.4 beschriebenen Präparate. Vor Beginn der Substitution muss ausgeschlossen werden, dass der Patient an einem Prostatakarzinom, einem Mammakarzinom, einer Polyglobulie (Hämatokrit > 52%), einer Schlafapnoe oder einer schweren Herzerkrankung leidet, daher ist eine gründliche körperliche Untersuchung inklusive der Prostata sowie das Anlegen eines Blutbildes obligat (Wang et al., 2008, Jockenhövel, 2003j).

Nach einer 6- bis 12-wöchigen Anfangsphase ist nach Kontrolle der Testosteronserumkonzentration das Intervall der Injektionen beziehungsweise die Menge an topisch aufzutragendem Testosterongel festzulegen (Jockenhövel, 2003j). Unter der Therapie sollten regelmäßige Untersuchungen der Prostata, der Fettstoffwechselfparameter, der Testosteronkonzentration und des Blutbildes erfolgen. Diese Untersuchungen sind zunächst viertel- bis halbjährlich, später jährlich durchzuführen. Die Testosteronkonzentration ist in den Grenzen der Norm für Männer jungen bis mittleren Alters zu halten, supraphysiologische Werte sind zu vermeiden (Zitzmann and Nieschlag, 2007). Führt ein transrektaler Ultraschall oder eine digitale rektale Untersuchung zu einem auffälligen Befund oder kommt es zu einem PSA-Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr beziehungsweise zu einer Überschreitung der Normgrenze, sollte eine Biopsie genommen und die Substitution gegebenenfalls ausgesetzt werden (Wang et al., 2008, Jockenhövel, 2003j).

Mit einer Testosteronsubstitutionstherapie geht in der Regel eine gesteigerte Erythropoese einher (Jockenhövel, 2003a). Testosteron induziert eine verstärkte renale Bildung von Erythropoetin (EPO). Weiterhin fördert es die Proliferation von markständigen Stammzellen hin zu Erythrozyten, indem es die Differenzierung hinzu EPO-sensitiven Zellen erreicht. Über Bindung von EPO kommt es zu einer weiteren Reifung der Zellen. Außerdem wirkt Testosteron verstärkend auf die Eisenaufnahme in die Erythrozyten sowie auf die Synthese von Hämoglobin (Zitzmann and Nieschlag, 2004). In einigen Fällen kommt es unter der Therapie zu einem Anstieg des Hämatokrit-Wertes auf über 52%, weshalb Aderlässe durchgeführt werden sollten, um das Risiko für Thrombosen, Embolien oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken (Bhasin et al., 2006). Weiterhin ist in Bezug auf die Fettstoffwechselfparameter ein Anstieg der HDL-Werte möglich, ebenso sind regelmäßig die Werte für GOT, GPT und GGT zu bestimmen, da es in sehr seltenen Fällen zu einer toxischen Wirkung der Testosteronpräparate auf die Leber kommen kann (Jockenhövel, 2003j).

Unter der Therapie sollte sich eine Verbesserung der LOH-Symptomatik einstellen, es kommt zu einer Umkehr der in den einzelnen Kapiteln beschriebenen Prozesse. Patienten mit erektiler Dysfunktion können aufgrund der in Kapitel 2.2 Mechanismen von einer Kombinationstherapie aus PDE-5-

Inhibitoren und Testosteronsubstitution profitieren (Salom and Jabaloyas, 2010). Inwiefern sich die Testosteronsubstitutionstherapie auf die Durchblutung des Schwellkörpers und die subjektiv empfundene Qualität der Erektion auswirkt, wird in dieser Studie untersucht. Auch Männer, die an Übergewicht leiden, profitieren von einer Testosteronsubstitutionstherapie, da es infolge einer direkten Veränderung des Fettstoffwechsels und einer verbesserten Situation in Bezug auf die Stimmungslage, die Antriebskraft und die Muskelkraft zu einem aktiveren Lebensstil kommt und somit eine Gewichtsreduktion resultiert (Kelly and Jones, 2015). Zu Grunde liegt, dass neu eugonadal eingestellte Testosteronwerte die in 2.5.1 beschriebenen Prozesse umkehren. Insgesamt sollte eine deutlich verbesserte Lebensqualität in Bezug auf die Gesundheit resultieren, in welchem Umfang dies tatsächlich geschieht, wird in dieser Studie untersucht.

Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Polyglobulie sind selten und betreffen vor allem ältere oder initial übergewichtige Patienten (Wang et al., 2008, Zitzmann and Nieschlag, 2007). In Bezug auf die Prostata ist keine Risikoerhöhung für benigne oder maligne Erkrankungen zu erwarten (siehe Kapitel 2.4), ganz im Gegenteil kann bei erfolgreich behandelte PCa-Patienten ohne Nachweis eines Rezidives bei vorliegender AMS-Symptomatik sogar eine Testosteronsubstitution erwogen werden (Wang et al., 2008). Die erstgenannten Aspekte werden ebenfalls im Rahmen dieser Studie überprüft.

3. Materialien und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Für den Zeitraum vom 2. November 2005 bis zum 20. Mai 2015 konnten vollständige Akten beziehungsweise Unterlagen von 207 erwachsenen Männern gesichtet werden, die aufgrund einer erektilen Dysfunktion vorstellig wurden. In der initialen Untersuchung wurde bei diesen ein Hypogonadismus labormedizinisch diagnostiziert und eine Schwellkörperinjektionstestung mit Viridal® 10µg durchgeführt. Insgesamt wurden n=102 (49,3%) Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle die Einschlusskriterien für diese Studie, darunter eine anfängliche Gesamttestosteronkonzentration $\leq 3,5 \mu\text{g/l}$, eine bestehende erektile Dysfunktion, eine Mindesttherapiedauer ≥ 6 Monate und ausdrücklich kein aktueller Kinderwunsch, erfüllten. Die Patienten wurden entsprechend mit PDE-5 Inhibitoren und einer Substitutionstherapie, durchgeführt mit intramuskulären Nebido® (Jenapharm, Deutschland) Injektionen oder topisch angewendetem Tostran-2%-Gel® (ProStrakan Group plc, Großbritannien), behandelt. 79,4% (n=81) der Patienten erhielten Nebido® Injektionen, 20,6% (n=21) wurden mit Tostran-2%-Gel® behandelt. Das mittlere Alter lag bei Studienbeginn bei 55,99 Jahren, der jüngste Patient war 33 Jahre und der älteste Patient 76 Jahre alt. Es kam im Mittel zu 9,9 Wiedervorstellungen, die Range reicht von 2 bis 29. Bis zum Ende der Studie, dem Wechsel zum niedergelassenen Urologen oder dem Therapieende waren die Patienten im Mittel 40,52 Monate (Range 5,7 bis 111,3 Monate) im Institut für Männergesundheit in Behandlung.

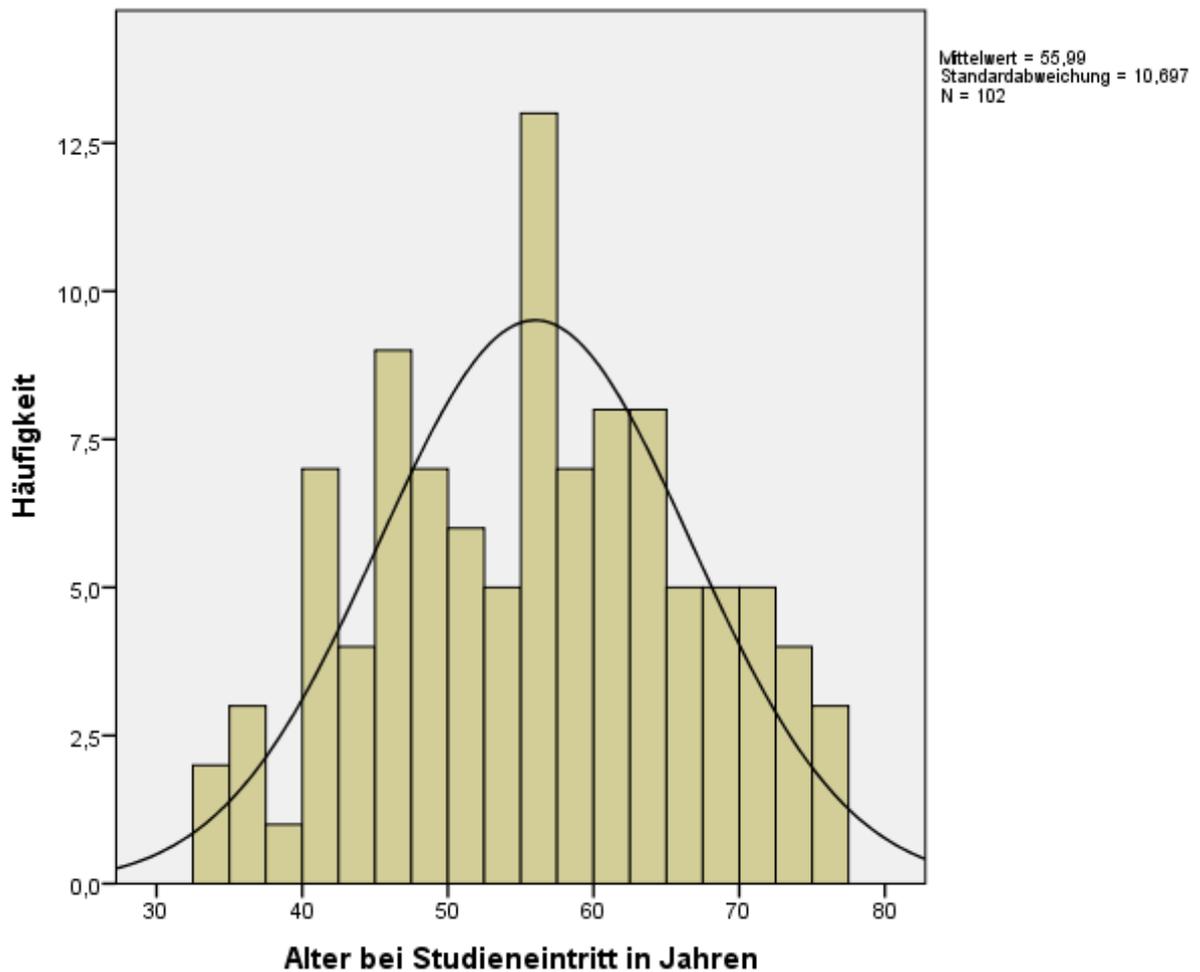


Abbildung 1: Altersverteilung bei Studieneintritt

Ausgeschlossen wurden 105 Patienten (50,7%), darunter 71 Patienten mit einem unzureichenden Datensatz bezüglich der Einschlusskriterien, 13 Männer mit einem erniedrigten Spiegel an freiem Testosteron, 8 Männer, die einen individuellen Heilversuch erhielten sowie sechs beziehungsweise sieben Patienten, die zwar keine definitionsgemäß erniedrigten, dennoch grenzwertige Serumkonzentrationen für Testosteron und freies Testosteron aufwiesen. Der Ausschluss erfolgte im Falle der grenzwertigen Serumkonzentrationen und der individuellen Heilversuche, weil diese Männer der Definition entsprechend nicht hypogonadal (Gesamttestosteron < 3,5 µg/l bzw. freies Testosteron < 0,065 µg/l) und somit nicht Untersuchungsgegenstand der Studie sind (Wang et al., 2008). Zur Sicherung der Ergebnisqualität und Aussagekraft wurden einige Patienten aufgrund einer nicht vollständig ausreichenden Datenlage von der Studie ausgenommen. Die Männer, die initial nur eine erniedrigte Konzentration an freiem

Testosteron aufwiesen, wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die Studie einbezogen.

Die Daten stammen aus den Patientenakten des Instituts für Männergesundheit, in denen Untersuchungsbefunde, Laborergebnisse und Fragebögen archiviert sind. Patienten, die kein Einverständnis zur Verwendung Ihrer Befunde erteilten, wurden nicht in die Studie integriert.

3.2 Befunderhebung

Sämtliche Patienten, die im Institut für Männergesundheit mit erektiler Dysfunktion vorstellig wurden, erhielten eine vollständige Ursachenabklärung sowie eine urologische Vorsorgeuntersuchung der Prostata. Die gesamte Untersuchung gliederte sich in ein anamnestisches Vorgespräch, eine Blutuntersuchung, eine körperliche Untersuchung und die Auswertung von Fragebögen zur subjektiv empfundenen Symptomstärke. Durchgeführte, aber für die Studie nicht relevante Untersuchungen, da im Follow-Up nicht weiter verfolgt, werden an dieser Stelle nicht aufgeführt.

Bereits bestehende Erkrankungen und die aktuelle Medikation wurden in der Anamnese erfasst.

Die vom Patienten subjektiv empfundene Schwere der Symptome des altersassoziierten Hypogonadismus wurde über den Fragebogen „The Aging Males‘ Symptom Score“ erfasst (AMS). Der Patient gab in 17 verschiedenen Kategorien jeweils auf einer ordinalen Skala von eines (keine) bis fünf (sehr starke) an, wie stark er die entsprechende Einschränkung empfand. Der insgesamt beste Punktwert war somit 17 (gar keine Beschwerden), der Schlechteste 85 (sehr starke Einschränkung). Über den „International Index of Erectile Function“ (IIEF) wurde die in den letzten vier Wochen erlebte Erektionsproblematik evaluiert. Der IIEF-domain-Score wurde dabei aus den Fragen eins bis fünf und 15 gebildet, das insgesamt schlechtest mögliche Ergebnis war 1, bei guten, zufriedenstellenden Erektionen wurde maximal ein Wert von 30 erreicht. Erfolgte in den vier der Vorstellung vorangegangenen Wochen keinerlei sexuelle Aktivität, wurde kein Fragebogen ausgegeben. Der „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) gab Aufschluss über die Ausprägung von Miktionsproblemen, zur Evaluierung sollte

der Patient jeweils auf einer Ordinalskala von null bis fünf die Häufigkeit von sieben charakteristischen Beschwerden angeben. Der beste zu erreichende Wert war null, eine sehr starke Beeinträchtigung lag bei einem Wert von 35 vor. Die Fragebögen wurden nicht nur in der Erstvorstellung, sondern auch in den anschließenden Nachfolgeuntersuchungen ausgegeben.

In der ersten Blutuntersuchung wurden stets die die Serumkonzentrationen von Testosteron, PSA, freiem PSA, freiem Testosteron und SHBG sowie die Menge an Albumin im Plasma bestimmt. In den anschließenden Folgeuntersuchungen wurden neben den Fettstoffwechsel- (HDL, LDL, Cholesterin, Triglyceride) und Leberparametern (GOT, GPT, GGT) sowie einem kleinen Blutbild (HB, HKT, ERY, MCH, MCHC, MCV, LK, THRO) auch die Werte für Testosteron, PSA und freies PSA erneut bestimmt. Den Patienten wurden dazu drei Blutproben entnommen, darunter jeweils eine zur Vollblut- (Rote 2,7 ml K3E S-Monovette, Sarstedt, Deutschland), Serum- (Braune 7,5 ml Z-Gel S-Monovette, Sarstedt, Deutschland) und Plasmagewinnung (Orange 7,5 ml LH-Gel S-Monovette, Sarstedt, Deutschland). Die Analyse erfolgte im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Eppendorf. Aus dem EDTA-Vollblut wurde mittels durchflusscytometrischer Zellzahlbestimmung und -differenzierung unter Benutzung des ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) die Erythrozytenzahl, das mittlere korpuskuläre Volumen, die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration sowie die Leukozytenzahl und die Thrombozytenzahl bestimmt. Mit selbigem Gerät und selbiger Probe wurde mittels Photometrie die Hämoglobinkonzentration bestimmt. Mittels Zentrifugation wurde der Hämatokrit ermittelt. Aus der Blutplasmaprobe wurden mit Hilfe des Siemens Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) über Photometrie die Werte für Triglyceride, Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein, Aspartat-Amino-Transferase, Alanin-Amino-Transferase, γ -Glutamyl-Transferase und Albumin bestimmt. PSA und freies PSA wurden im LOCI-Immunoassay mit demselben Gerät erfasst. Die Werte für SHBG und Testosteron wurden mittels Chemolumineszenz unter Verwendung des Immunolite 2000Xpi und des ADVIA Centaur XP (beide Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) ermittelt. Die Menge an Low-Density-Lipoprotein (LDL) wurde aus HDL, Cholesterin und den Triglyceriden, die Konzentration an freiem Testosteron aus Gesamttestosteron, Albumin und

SHBG und der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) aus den anderen Erythrozytenindizes berechnet.

Bei allen Patienten, die in der Anamnese oder über den IPSS-Fragebogen mäßig bis stark beeinträchtigende Miktionsbeschwerden äußerten, wurde außerdem eine Uroflowmetrie (Uroflow-Recorder Uro-2050, Reco Medizintechnik, Deutschland) durchgeführt, die Menge an verbliebenen Restharn wurde sonographisch evaluiert (Logiq P6, GE Healthcare, USA).

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung der Prostata wurde auch ein transrektaler Ultraschall durchgeführt (Logiq P6, GE Healthcare, USA), Patienten mit suspekten Befunden wurden zur Diagnosesicherung entsprechend überwiesen. Im Rahmen der Diagnostik zur erektilen Dysfunktion wurde unter anderem der systolische Spitzenfluss im Schwellkörper nach intracorporaler Injektion von Viridal® 10 µg (UCB Pharma, Belgien) an vier Messstellen (profund rechts, profund links, dorsal rechts, dorsal links) mittels Farbduplexsonographie (Logiq P6, GE Healthcare, USA) zur Bewertung der Durchblutung bestimmt.

Fragebogen zum AMS-Score

Prof. Dr. med. Frank Sommer



AMS-Score

Beschwerden	keine	leichte	mittlere	starke	sehr starke	= Punkte
	1	2	3	4	5	
1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens (Gesundheitszustand, subjektives Gesundheitsempfinden)	<input type="radio"/>					
2. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Kreuz-, Gelenk-, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen)	<input type="radio"/>					
3. Starkes Schwitzen (unerwartete/plötzliche Schweißausbrüche, Hitzewallungen unabhängig von Belastung)	<input type="radio"/>					
4. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes und müdes Aufwachen, schlecht schlafen, Schlaflosigkeit)	<input type="radio"/>					
5. Erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig müde	<input type="radio"/>					
6. Reizbarkeit (Aggressivität, durch Kleinigkeiten schnell aufgebracht, missgestimmt)	<input type="radio"/>					
7. Nervosität (innere Anspannung, innere Unruhe, nicht stillsitzen können)	<input type="radio"/>					
8. Ängstlichkeit (Panik)	<input type="radio"/>					
9. Körperliche Erschöpfung/Nachlassen der Tatkraft (allgemeine Leistungsminderung, Abnahme der Aktivität, fehlende Lust zu Unternehmungen, Gefühl weniger zu schaffen, zu erreichen; sich antreiben müssen, etwas zu unternehmen)	<input type="radio"/>					
10. Abnahme der Muskelkraft (Schwächegefühl)	<input type="radio"/>					
11. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Sinnlosigkeit)	<input type="radio"/>					
12. Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten	<input type="radio"/>					
13. Entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht	<input type="radio"/>					
14. Verminderter Bartwuchs	<input type="radio"/>					
15. Nachlassen der Potenz	<input type="radio"/>					
16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen	<input type="radio"/>					
17. Abnahme der Libido (weniger Spaß am Sex, kaum Lust auf Sexualverkehr)	<input type="radio"/>					
Gesamtpunktzahl:						

Fragebogen zum IIEF-Score

Prof. Dr. med. Frank Sommer



International Index of Erectile Function (IIEF)

Diese Fragen beziehen sich auf die Auswirkungen, die Ihre Erektionsprobleme auf Ihr Sexualleben **während der letzten 4 Wochen** hatten. Bitte beantworten Sie diese Fragen so offen und eindeutig wie möglich. Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie ein Kästchen mit einem Häkchen [✓] kennzeichnen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie antworten sollen, geben Sie bitte die bestmögliche Antwort.

Bei der Beantwortung dieser Fragen gelten folgende Definitionen:

Geschlechtsverkehr

Ist definiert als vaginale Penetration der Partnerin (Eindringen in die Partnerin).

Sexuelle Aktivität

Beinhaltet Geschlechtsverkehr, Zärtlichkeiten, Vorspiel und Masturbation (Selbstbefriedigung).

Samenerguss

Ist definiert als der Ausstoß von Samen aus dem Penis (oder die Empfindung dessen).

Sexuelle Stimulation

Beinhaltet Situationen wie Liebesspiele mit der Partnerin, Betrachten erotischer Bilder usw.

1. Wie oft waren Sie **während der letzten 4 Wochen** in der Lage, während sexueller Aktivitäten eine Erektion zu bekommen?

Keine sexuelle Aktivität	<input type="checkbox"/>	0
Fast immer oder immer	<input type="checkbox"/>	5
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	4
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	3
Selten (weniger als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	2
Fast nie oder nie	<input type="checkbox"/>	1

2. Wenn Sie **während der letzten 4 Wochen** bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration?

Keine sexuelle Aktivität	<input type="checkbox"/>	0
Fast immer oder immer	<input type="checkbox"/>	5
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	4
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	3
Selten (weniger als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	2
Fast nie oder nie	<input type="checkbox"/>	1

3. Wenn Sie **während der letzten 4 Wochen** versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft waren Sie in der Lage, Ihre Partnerin zu penetrieren?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	<input type="checkbox"/>	0
Fast immer oder immer	<input type="checkbox"/>	5
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	4
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	3
Selten (weniger als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	2
Fast nie oder nie	<input type="checkbox"/>	1

4. **Wie oft** waren Sie **während der letzten 4 Wochen** beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrechtzuerhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	<input type="checkbox"/>	0
Fast immer oder immer	<input type="checkbox"/>	5
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	4
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	3
Selten (weniger als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	2
Fast nie oder nie	<input type="checkbox"/>	1

5. **Wie schwierig** war es **während der letzten 4 Wochen**, beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	<input type="checkbox"/>	0
Äußerst schwierig	<input type="checkbox"/>	1
Sehr schwierig	<input type="checkbox"/>	2
Schwierig	<input type="checkbox"/>	3
Ein bisschen schwierig	<input type="checkbox"/>	4
Nicht schwierig	<input type="checkbox"/>	5

6. Wie oft haben Sie **während der letzten 4 Wochen** versucht, Geschlechtsverkehr zu haben?

Keine Versuche	<input type="checkbox"/>	0
1 – 2 Versuche	<input type="checkbox"/>	1
3 – 4 Versuche	<input type="checkbox"/>	2
5 – 6 Versuche	<input type="checkbox"/>	3
7 – 10 Versuche	<input type="checkbox"/>	4
11+ Versuche	<input type="checkbox"/>	5

7. Wenn Sie **während der letzten 4 Wochen** versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	<input type="checkbox"/>	0
Fast immer oder immer	<input type="checkbox"/>	5
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	4
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	3
Selten (weniger als die Hälfte der Zeit)	<input type="checkbox"/>	2
Fast nie oder nie	<input type="checkbox"/>	1

8. Wie sehr haben Sie während der letzten 4 Wochen den Geschlechtsverkehr genossen?

- | | | |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Kein Geschlechtsverkehr | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Außerordentlich | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Sehr | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Ziemlich | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Nicht sehr | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> | 1 |

9. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen sexuell stimuliert wurden oder Geschlechtsverkehr hatten, wie oft hatten Sie einen Samenerguss?

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| Keine sexuelle Stimulation oder Geschlechtsverkehr | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Fast immer oder immer | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Selten (weniger als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Fast nie oder nie | <input type="checkbox"/> | 1 |

10. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen sexuell stimuliert wurden oder Geschlechtsverkehr hatten, wie oft hatten Sie das Gefühl eines Orgasmus mit oder ohne Samenerguss?

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| Keine sexuelle Stimulation oder Geschlechtsverkehr | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Fast immer oder immer | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Selten (weniger als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Fast nie oder nie | <input type="checkbox"/> | 1 |

11. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen sexuelles Verlangen verspürt?

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| Fast immer oder immer | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Selten (weniger als die Hälfte der Zeit) | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Fast nie oder nie | <input type="checkbox"/> | 1 |

12. Wie würden Sie den Grad Ihres sexuellen Verlangens während der letzten 4 Wochen einzuschätzen?

- | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Sehr hoch | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Hoch | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Mittelmäßig | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Niedrig | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Sehr niedrig oder nicht vorhanden | <input type="checkbox"/> | 1 |

13. Wie zufrieden waren Sie **während der letzten 4 Wochen** mit Ihrem Sexualleben insgesamt?

- | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Sehr zufrieden | <input type="checkbox"/> | 5 |
| In Maßen zufrieden | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Etwa gleich zufrieden wie unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 3 |
| In Maßen unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Sehr unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 1 |

14. Wie zufrieden waren Sie **während der letzten 4 Wochen** mit der **sexuellen Beziehung** zu Ihrer Partnerin?

- | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Sehr zufrieden | <input type="checkbox"/> | 5 |
| In Maßen zufrieden | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Etwa gleich zufrieden wie unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 3 |
| In Maßen unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Sehr unzufrieden | <input type="checkbox"/> | 1 |

15. Wie würden Sie **während der letzten 4 Wochen** Ihre **Zuversicht** einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu halten?

- | | | |
|--------------|--------------------------|---|
| Sehr hoch | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Hoch | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Mittelmäßig | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Niedrig | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Sehr niedrig | <input type="checkbox"/> | 1 |

Bitte bilden Sie die Summe der Ergebnisse aus **Fragen 1-5** und **15** (6 Fragen):

IIEF-domain-Score:

3.3 Indikation und Behandlungsablauf

Eine Testosteronsubstitutionstherapie ist gemäß der Empfehlung der entsprechenden Fachgesellschaften bei gleichzeitigem Vorliegen der altersassoziierten Testosteronmangelsymptomatik und einem laborchemisch nachgewiesenen Gesamttestosteronwert $\leq 3,5 \mu\text{g/l}$ indiziert. Da ein nicht therapiertes PCa eine absolute Kontraindikation für die Therapie darstellt, ist dieses vor Substitutionsbeginn auszuschließen. Dies wurde im Institut für Männergesundheit über die Bestimmung des PSA, des freien PSA und die transrektale Ultraschalluntersuchung sichergestellt. Ebenfalls ausgeschlossen werden muss das Mammakarzinom des Mannes, dies wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung kontrolliert. Relative Kontraindikationen bestehen bei bekannter Poliglobulie sowie bei benigner Prostatahyperplasie mit schweren LUTS, in beiden Fällen sind die Patienten in einem dreimonatigen Intervall engmaschig zu kontrollieren. Bei bestehendem Kinderwunsch sollte ebenfalls keine Testosteronsubstitutionstherapie erfolgen.

Nach Diagnosesicherung und Ausschluss von Kontraindikationen wurde gemeinsam mit dem Patienten die Art der Substitutionstherapie festgelegt, zur Auswahl standen intramuskuläre Nebido®-Injektionen in mehrwöchigen Abständen im Institut für Männergesundheit oder die tägliche topische Applikation von Tostran-2%-Gel®.

Nebido® wurde in den M. gluteus medius injiziert, die Injektionszeit betrug zur Vermeidung von lokalen Nebenwirkungen vier bis fünf Minuten. Vier Wochen nach der ersten Nebido® Injektion erhielt der Patient die zweite und sechs Wochen später die dritte, zu diesem Termin wurde auch die Testosteronserumkonzentration vor der Applikation bestimmt. Basierend auf dem Ergebnis wurde das Injektionsintervall, welches zwischen vier und zwölf Wochen liegen kann, festgelegt. Bei der Behandlung mit Tostran-2%-Gel trugen die Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen morgens insgesamt acht Hübe Gel auf Schultern, Oberarme und Bauch auf. Nach drei Wochen wurde der Gesamttestosteronwert zwei Stunden nach der Applikation gemessen und je nach Verstoffwechslung die Anzahl der täglich anzuwendenden Hübe festgelegt.

Unabhängig von der Therapieform wurden alle drei Monate die Serumkonzentration von PSA, freiem PSA und Testosteron bestimmt. Zusätzlich

wurden alle sechs Monate die Leber- und Fettstoffwechselfparameter erhoben, eine Reevaluation sämtlicher Parameter (erektile Funktion, Lebensqualität und Miktionsfunktion) fand einmal jährlich statt. Bei Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wurde die Therapie umgehend abgesetzt.

3.4 Statistische Auswertung

Unter Verwendung von Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation) wurde eine retrospektive Analyse der Datenbank angefertigt. Insgesamt wurden 1243 Datensätze gebildet, jede Vorstellung der 136 Patienten ergibt einen Datensatz (die Patienten mit unzureichenden Daten wurden bereits entnommen), der Informationen zu den Stammdaten, den Ergebnissen der Fragebögen und des Uroflow, der Therapiedauer, dem verwendeten Präparat, den Blutwerten, den Komplikationen und den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung enthält. Aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien wurden schließlich 968 Datensätze von insgesamt 102 Patienten zur Auswertung herangezogen. Die Datenbank enthält detaillierte Informationen zu folgenden Blutwerten: HDL, LDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Erythrozytenindizes, Leukozyten, Thrombozyten, GOT, GPT, GGT, Albumin, SHBG, Testosteron, PSA, und freies PSA. Die Endergebnisse des Uroflow (Miktionsvolumen, maximaler Flow, Restharnvolumen) sowie die der Fragebögen AMS, IPSS und IIEF wurden wie die in Bezug auf die erektile Funktion relevanten Parameter Beckenboden-EMG und der unter Anwendung von Vasodilatoren rechts und links jeweils profund und dorsal gemessene systolische Spitzenfluss erfasst.

Zur Untersuchung des Einflusses der Testosteronsubstitutionstherapie auf die Miktionsfunktion, die Lebensqualität, den Fettstoffwechsel, die Erythropoese und die erektile Funktion wurden die Daten über Anlage gemischter, allgemeiner linearer Modelle ausgewertet. Als Zufallseffekt wurde ein patientenindividuelles Intercept angenommen. In Initialmodellen wurde das Bestehen von festen Effekten zwischen den Einflussgrößen und dem Testosteronlevel, der Substitutionsdauer und dem Interaktionsterm aus Testosteronlevel und Substitutionsdauer überprüft. Darauf erfolgte ein schrittweises hierarchisches Rückwärtseliminieren nicht signifikanter Terme bis zum Verbleib nur noch signifikanter Modelle ($p < 0,05$) im

Finalmodell. Anschließend fand die Interpretation der Parameterschätzung für die Einflussgrößen statt.

Für alle statistischen Analysen wurde IBM SPSS Statistics, Version 22 (IBM, USA) verwendet.

4. Ergebnisse

Über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 40,52 Monaten wurde bei $n = 102$ Patienten eine Aufsättigung und Stabilisierung des Testosteronspiegels erreicht (siehe Abbildung 2). Zu Beginn der Therapie lag die Testosteronserumkonzentration bei $2,66 \mu\text{g/l}$ (Range $1,37 \mu\text{g/l} - 3,50 \mu\text{g/l}$; $r = 0,06$), bereits nach drei Monaten bei $7,47 \mu\text{g/l}$ ($3,05 \mu\text{g/l} - 20,97 \mu\text{g/l}$; $r = 0,767$) und nach sechs Monaten wurden Werte von $6,98 \mu\text{g/l}$ (Range $2,97 \mu\text{g/l} - 27,0 \mu\text{g/l}$; $r = 0,576$) evaluiert. Im zweiten Jahr lagen die mittleren Testosteronwerte bei $7,06 \mu\text{g/l}$ ($r = 0,349$), im dritten Jahr bei $7,03 \mu\text{g/l}$ ($r = 0,399$) und über den gesamten Zeitraum vom Ende der dreimonatigen Aufsättigungsphase bis zum Erreichen der mittleren Behandlungsdauer bei $7,09 \mu\text{g/l}$ ($r = 0,188$). Im Schnitt wurde folglich eine Steigerung der Testosteronserumkonzentration um $4,43 \mu\text{g/l}$ erreicht. Insgesamt liegen für Testosteron 788 gültige Werte vor.

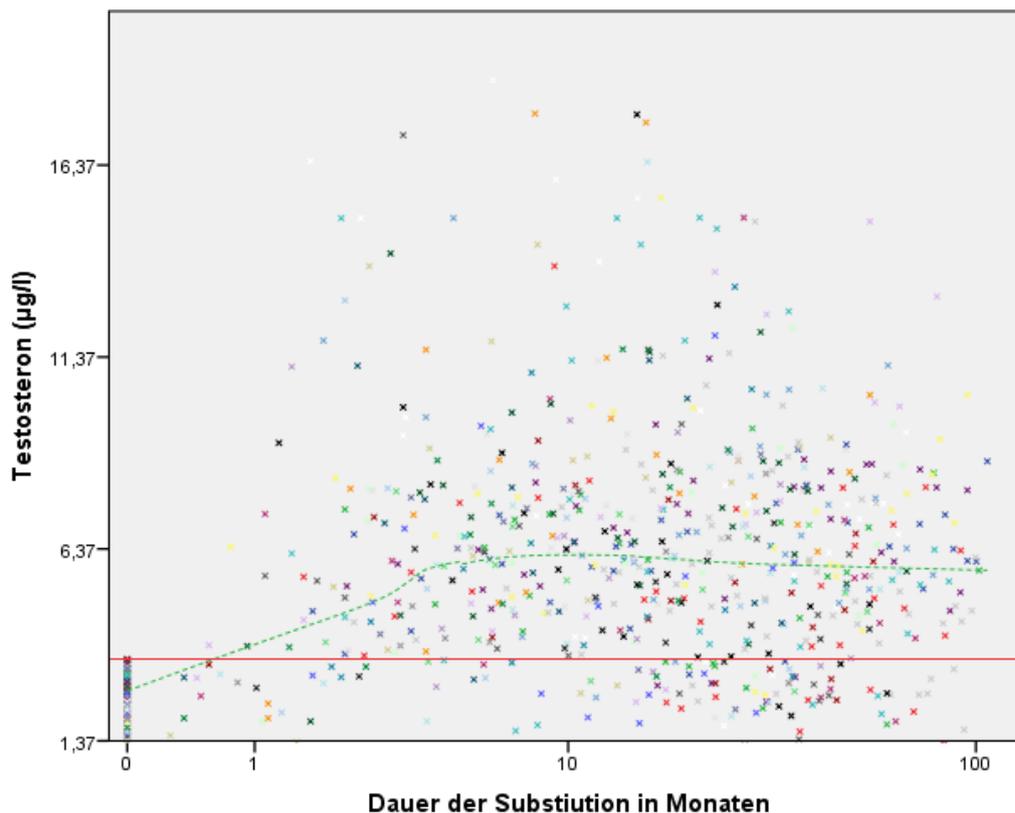


Abbildung 2: Veränderung der Testosteronserumkonzentration über den gesamten Behandlungszeitraum. Zur Veranschaulichung wurde der Ursprung auf den kleinsten, initialen Testosteronwert gesetzt und die Substitutionsdauer logarithmisiert. Die rote Parallele zur X-Achse stellt den Grenzwert zum Hypogonadismus dar (Testosteronserumkonzentration bei $3,5 \mu\text{g/l}$). Die grüne Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern

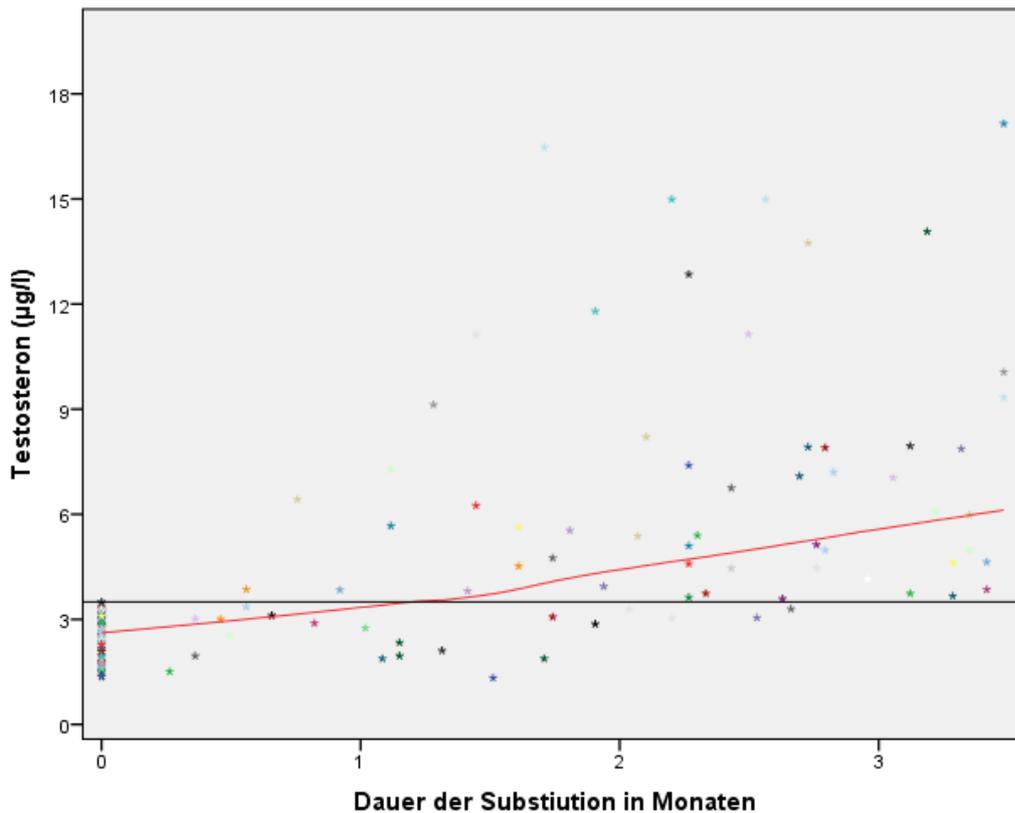


Abbildung 3: Veränderung der Testosteronserumkonzentration in der Aufsättigungsphase. Die schwarze Parallele zur X-Achse gibt den Grenzwert der Testosteronserumkonzentration von $3,5\mu\text{g/l}$ an. Die rote Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern. Deutlich wird der Erfolg der Aufsättigung, nach drei Monaten zeigen sich keine Testosteronwerte unter $3,5\mu\text{g/l}$ mehr.

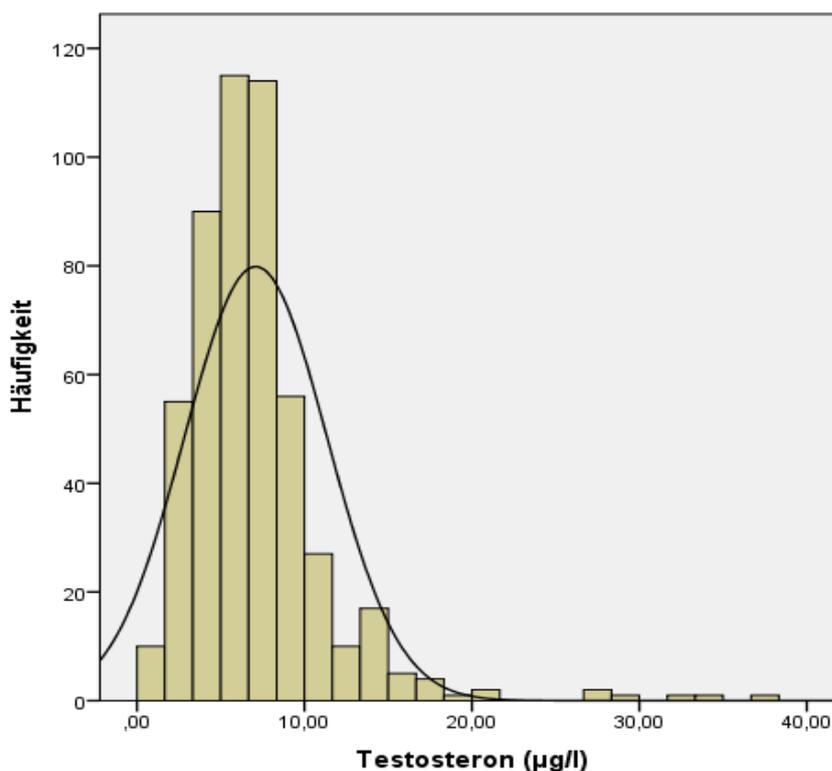


Abbildung 4: Häufigkeiten der Testosteronserumkonzentration im Zeitraum 3 - 40,52 Monate. Mittelwert = $7,09\mu\text{g/l}$ Standardabweichung $4,262\mu\text{g/l}$ $n = 512$

4.1 Erektile Funktion

Unter der eingeleiteten Therapie entwickelte sich eine signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Die subjektiv empfundene Schwere der Erektionsstörung wurde im Schnitt initial als mäßig angegeben (IIEF 17,54; 95% Konfidenzintervall [95%-KI]: 15,64 – 19,45), über die durchschnittliche Therapiedauer von 40,52 Monaten wurde eine Verbesserung um 30,4% (5,39 Punkte) erzielt. Die mittlere monatliche Steigerung des IIEF Scores liegt bei 0,133 ($r = 0,034$; $p < 0,001$) Punkten. Des Weiteren konnte der mittlere systolische Spitzenfluss von anfangs 33,72 cm/sec (95%-KI 32,58 - 34,87 cm/sec) über die mittlere Behandlungsdauer um 7,2% oder 2,43 cm/sec (Monatliche Zunahme 0,06 cm/sec ; $r = 0,011$; $p < 0,001$) gesteigert werden. Für die Messstellen der tiefen Arterien ergibt sich eine Zunahme um 5,6% über 40,52 Monate (Monatliche Zunahme 0,047 cm/sec ; $r = 0,015$; $p < 0,002$) ausgehend von 34,08 cm/sec (32,81 cm/sec – 35,36 cm/sec). Ein deutlich positiver Effekt der Therapie konnte an den Messstellen der dorsalen Arterien evaluiert werden, hier wurde eine Verbesserung des systolischen Spitzenflusses um 7,5% (Monatliche Zunahme 0,062 cm/sec ; $r = 0,011$; $p < 0,001$) von ursprünglich 33,37 cm/sec (31,98 cm/sec – 34,76 cm/sec) gemessen. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe eugonadaler Testosteronserumkonzentrationen und der Entwicklung des systolischen Spitzenflusses besteht nicht auf signifikantem Niveau ($p > 0,05$).

Veränderung des systolischen Spitzenflusses (SPF) unter der Substitution:

	Therapiebeginn			Veränderung					Anzahl gültiger Werte (n)
				Pro Monat			Mittlerer Behandlungszeitraum (40,52 Monate)		
	SPF	95%-KI	p	SPF	95%-KI	p	Absolut	Relativ	
dorsal links	34,19	32,67 – 35,7	< 0,001	+ 0,058	+ 0,027 – + 0,089	< 0,001	+ 2,35	+ 6,8 %	208
dorsal rechts	32,59	31,14 – 34,04	< 0,001	+ 0,064	+ 0,054 – + 0,087	< 0,001	+ 2,59	+ 8,0 %	208
profund links	34,04	32,56 – 35,52	< 0,001	+ 0,042	+ 0,02 – + 0,081	< 0,05	+ 1,70	+ 5,0 %	214
profund rechts	34,35	32,90 – 35,8	< 0,001	+ 0,046	+ 0,011 – + 0,082	< 0,02	+ 1,86	+ 5,4 %	214
dorsal gesamt	33,37	31,98 – 34,76	< 0,001	+ 0,062	+ 0,041 – + 0,084	< 0,001	+ 2,51	+ 7,5 %	208
profund gesamt	34,08	32,81 – 35,36	< 0,001	+ 0,047	+ 0,018 – + 0,076	< 0,002	+ 1,90	+ 5,6 %	214
Gesamt	33,72	32,58 – 34,87	< 0,001	+ 0,06	+ 0,035 – + 0,078	< 0,001	+ 2,43	+ 7,2 %	208

Tabelle 1: Veränderung des systolischen Spitzenflusses über die mittlere Behandlungsdauer. Mit Ausnahme des p-Wertes sind alle Angaben in der Einheit cm/sec aufgeführt.

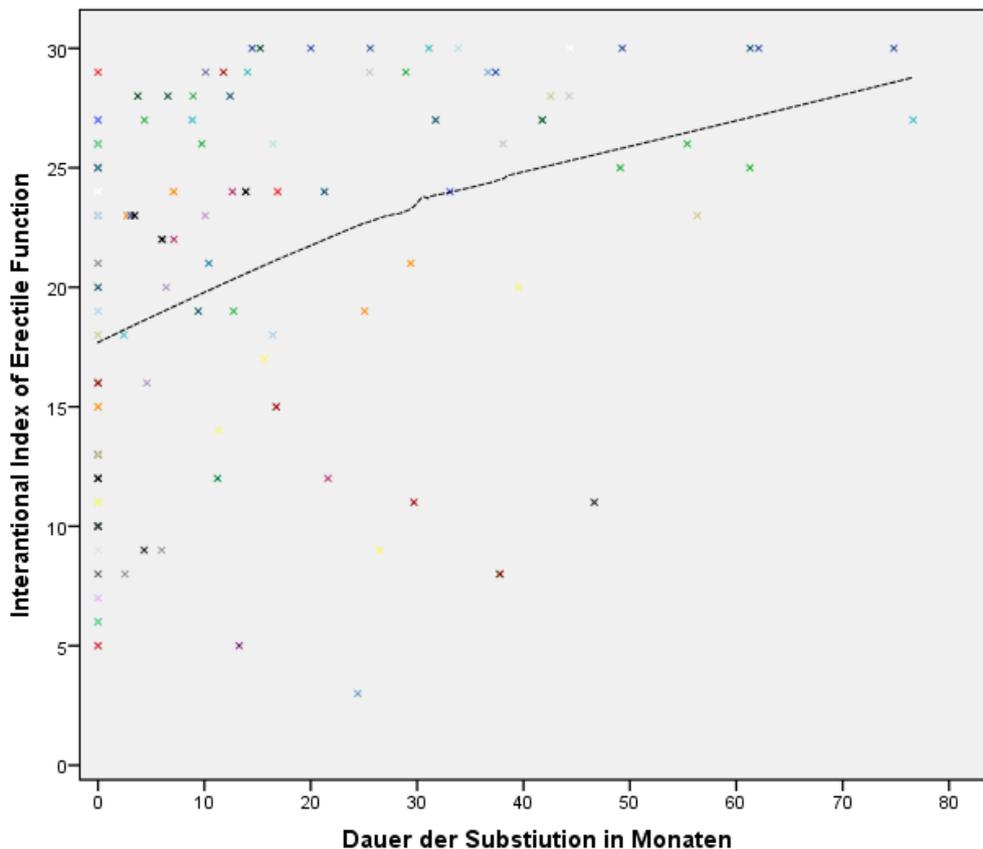


Abbildung 5: Veränderung des IIEF-Scores unter der Testosteronsubstitution. Die schwarze Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern.

4.2 Blutbildveränderungen

Unter der Testosteronsubstitutionstherapie kam es zu einer signifikanten Zunahme der Erythrozytenzahl, des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration im Blut. Über den mittleren Zeitraum von 40,52 Monaten stieg die Erythrozytenzahl um 2,7%, die Hämoglobinkonzentration um 1,5% und der Hämatokrit um 3,2%. Des Weiteren ist für diese Parameter ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit von der Testosteronserumkonzentration errechnet worden. So nahm über die mittlere Zunahme der Testosteronserumkonzentration um 4,43 µg/l die Erythrozytenzahl um 2,4 %, die Hämoglobinkonzentration um 2,5 % und der Hämatokrit um 2,4 % zu. Für die Anzahl an Thrombozyten ergab sich über den durchschnittlichen Behandlungszeitraum eine Reduktion um 4,8%, eine Abhängigkeit zum Testosteronlevel besteht nicht. Die Anzahl an Leukozyten bleibt unter der Therapie ebenfalls unverändert.

Blutbildveränderungen in Bezug zur Behandlungsdauer:

	Therapiebeginn			Veränderung					Anzahl gültiger Werte (n)
				Pro Monat			Mittlerer Behandlungszeitraum (40,52 Monate)		
	Wert	95%-KI	p	Wert	95%-KI	p	Absolut	Relativ	
Erythrozyten (Mrd/ml)	5,04	4,92 – 5,15	< 0,001	+ 0,0034	+ 0,002 – + 0,005	< 0,001	+ 0,14	+ 2,7 %	365
Hämoglobin (g/dl)	15,48	15,16 – 15,8	< 0,001	+ 0,006	+ 0,0011 – + 0,011	< 0,017	+ 0,24	+ 1,6 %	365
Hämatokrit in %	45,54	44,54 – 46,54	< 0,001	+ 0,036	+ 0,021 – + 0,051	< 0,001	+ 1,46	+ 3,2 %	365
Leukozyten (mrd/l)	6,67	6,12 – 7,25	< 0,001	- 0,0002	- 0,01 – + 0,01	< 0,975	Die Leukozytenzahl verändert sich nicht signifikant.		366
Thrombozyten (Mrd/ml)	229,15	213,51 – 244,78	< 0,001	- 0,272	- 0,46 – -0,084	< 0,01	-11,02	- 4,8 %	356

Tabelle 2: Veränderung von Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Leukozytenzahl, Hämatokrit und Thrombozytenzahl über den mittleren Behandlungszeitraum

Blutbildveränderungen in Bezug zur Testosteronserumkonzentration:

	Therapiebeginn			Veränderung					Anzahl gültiger Werte (n)
				Pro µg/l Testosteron			Mittlerer Steigerung der Testosteronkonzentration (4,43 µg/l)		
	Wert	95%-KI	p	Wert	95%-KI	p	Absolut	Relativ	
Erythrozyten (Mrd/ml)	5,04	4,92 – 5,15	< 0,001	+ 0,027	+ 0,019 – + 0,035	< 0,001	+ 0,12	+ 2,4 %	365
Hämoglobin (g/dl)	15,48	15,16 – 15,8	< 0,001	+ 0,088	+ 0,061 – + 0,114	< 0,001	+ 0,39	+ 2,5 %	365
Hämatokrit in %	45,54	44,54 – 46,54	< 0,001	+ 0,25	+ 0,163 – + 0,334	< 0,001	+ 1,11	+ 2,4 %	365
Leukozyten (mrd/l)	6,67	6,12 – 7,25	< 0,001	+ 0,051	- 0,002 – + 0,104	< 0,06	Die Leukozytenzahl verändert sich nicht signifikant.		366
Thrombozyten (Mrd/ml)	229,15	213,51 – 244,78	< 0,001	+ 0,8	- 0,27 – + 1,85	< 0,138	Die Thrombozytenzahl verändert sich nicht signifikant.		356

Tabelle 3: Veränderung von Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit mit steigender Testosteronserumkonzentration.

4.3 Fettstoffwechselfparameter

Unter der Testosteronsubstitutionstherapie konnte über den mittleren Behandlungszeitraum eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels und der Menge an LDL (Low Density Lipoprotein) gemessen werden. Über die 40,52 Monate reduziert sich der Cholesterinspiegel um 6,8%. Anfangs lagen die Werte im Mittel bei 213,83 mg/dl (95%-KI 201,21 – 226,44 mg/dl ; r = 6,39 ; p < 0,001 ; n = 253), monatlich verringerten sich diese um 0,36 mg/dl (95%-KI -0,56 - -0,15 mg/dl ; r = 0,098 ; p < 0,001). Für die Menge an LDL wurde über 40,52 Monate eine Abnahme um 6,4% (-0,197 mg/dl pro Monat ; 95%-KI -0,373 – 0,020 mg/dl ; r = 0,089 ; p < 0,029 ; n = 231) von ursprünglich 125,72 mg/dl (95%-KI 114,44 – 137,01 mg/dl ; r = 5,72 ; p < 0,001) verzeichnet. Auf einem Signifikanzniveau von p < 0,243 hängt die Entwicklung der Menge an Triglyceriden (initial bei 177,7 mg/dl ; 95%-KI: 148,3 – 207,1 mg/dl ; r = 14,9 ; p < 0,001 ; n = 246) im Blut wie

auch die des HDL (High Density Lipoprotein ; $p < 0,339$) nicht von der Behandlungsdauer ab (initial bei 52,3 mg/dl ; 95%-KI: 47,9 – 56,6 mg/dl ; $r = 2,2$; $p < 0,001$; $n = 240$). Alle Fettstoffwechselfparameter hängen nicht signifikant von der Höhe der eugonadalen Testosteronserumkonzentration ab ($p > 0,05$).

4.4 Miktionsfunktion

Die Testosteronsubstitutionstherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Miktionsfunktion. Initial erreichten die Patienten bei der Uroflowmetrie durchschnittlich einen maximalen Flow von 21,85 ml/sec (95%-KI 19,06 ml/sec – 24,64 ml/sec ; $p < 0,001$), wiesen ein Restharnvolumen von 23,7 ml (95%-KI 17,59 ml/sec – 29,80 ml/sec ; $p < 0,001$) auf und erzielten im IPSS 7,82 Punkte (95%-KI 6,59 ml/sec – 9,04 ml/sec ; $p < 0,001$). Die Auswertung der Ergebnisse zeigt im Hinblick auf den IPSS eine nicht signifikante Zunahme von + 0,009 Punkten pro Monat ($p < 0,377$), der maximale Flow verringert sich ebenfalls nicht signifikant ($p < 0,649$) um - 0,14 ml/sec pro Monat. Das sonographisch bestimmte Restharnvolumen zeigt eine nicht relevante, monatliche Veränderung von - 0,07 ml ($p < 0,431$). Auch in Bezug zum Testosteronlevel ergeben sich keine signifikanten Veränderungen ($p < 0,508$ für den maximalen Flow, $p < 0,789$ für das Restharnvolumen und $p < 0,839$ für den IPSS). Das Miktionsvolumen lag initial bei 279,89 ml (95%-KI 215,22-344,56 ml ; $r = 32,724$; $p < 0,001$) und lag in den Follow-Ups bei höheren Testosteronwerten um je 10 ml höher (95%-KI: 1,2-18,82 ml ; $r = 4,46$; $p < 0,027$) Da eine Uroflowmetrie erst ab einer Beschwerdestärke von mehr als sieben durchgeführt wurde, ergeben sich unterschiedliche Zahlen für n , für IPSS liegen 311, für den maximalen Flow und das Miktionsvolumen je 177 und das Restharnvolumen 169 gültige Werte vor.

4.5 Aging-Male-Symptomatik

Die über den AMS-Score evaluierte Stärke der Symptomatik des altersassoziierten Hypogonadismus hängt signifikant von der Substitutionsdauer und der Testosteronserumkonzentration ab. Initial gaben die Patienten durchschnittlich eine Stärke von 37,51 Punkten (95%-KI 34,88 – 40,15 Punkte ; $r = 1,337$; $p < 0,001$) an, welche sich bis zum Ende der mittleren Behandlungsdauer um 17,3 % reduzierte (monatliche Verbesserung um - 0,16 Punkte [95%-KI -0,246

– 0,0732 Punkte ; $r = 0,0438$; $p < 0,001$). In Bezug zum Testosteronlevel wurde über die mittlere Zunahme der Testosteronserumkonzentration um $4,43 \mu\text{g/l}$ eine Reduzierung des AMS-Scores um 10,4 % festgestellt ($-0,88$ Punkte je $\mu\text{g/l}$ Testosteron [95%-KI $-1,3 - -0,45$ Punkte ; $r = 0,215$; $p < 0,001$]). Zur Analyse lagen $n = 356$ gültige Werte für AMS vor. Wie in Abbildung 8 erkennbar ist, wurde die ausgeprägteste Reduzierung des AMS-Scores im ersten Jahr der Substitutionstherapie erreicht. Legt man dafür ein weiteres, lineares gemischtes Modell an, so wird deutlich, dass zwischen der Erstvorstellung und der ein Jahr später durchgeführten Reevaluation ein Rückgang des AMS-Scores um 28,3% erzielt werden konnte. In diesem Modell ($n = 181$) wurde von einem initialen AMS-Score von 36,64 Punkten (95%-KI $34,5 - 38,8$ Punkte ; $r = 1,086$; $p < 0,001$) ausgegangen, es erfolgte eine monatliche Verbesserung um $-0,8$ Punkte (95%-KI $-1,11 - -0,50$ Punkte ; $r = 0,15$; $p < 0,001$)

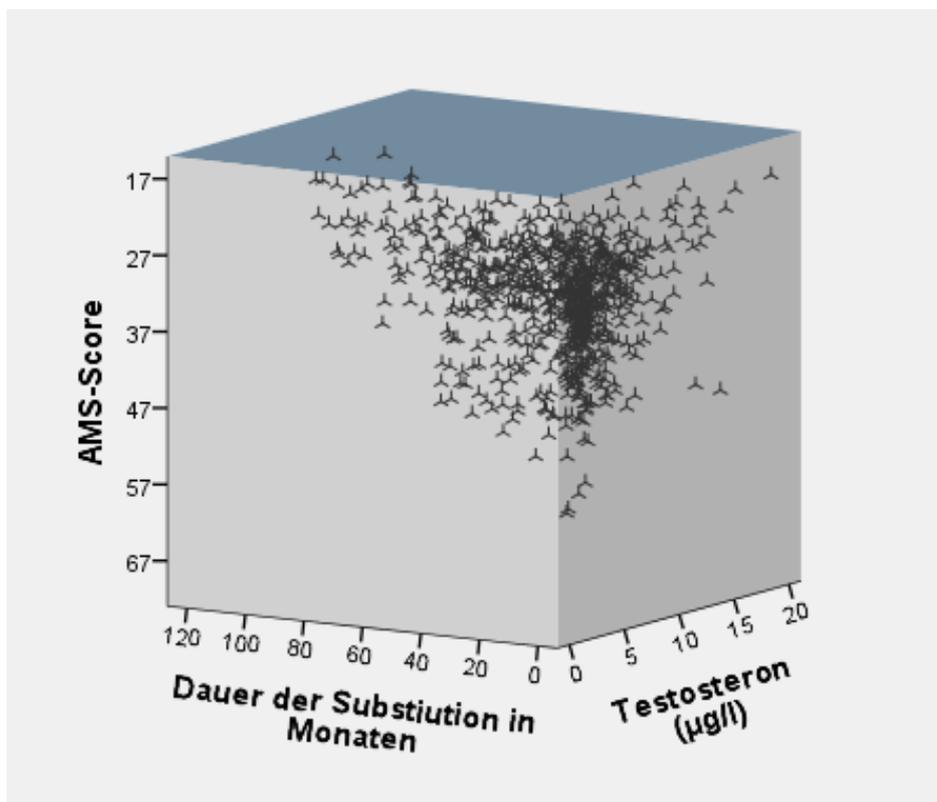


Abbildung 6: Veränderung des AMS-Scores mit fortlaufender Zeit und steigender Testosteronserumkonzentration.

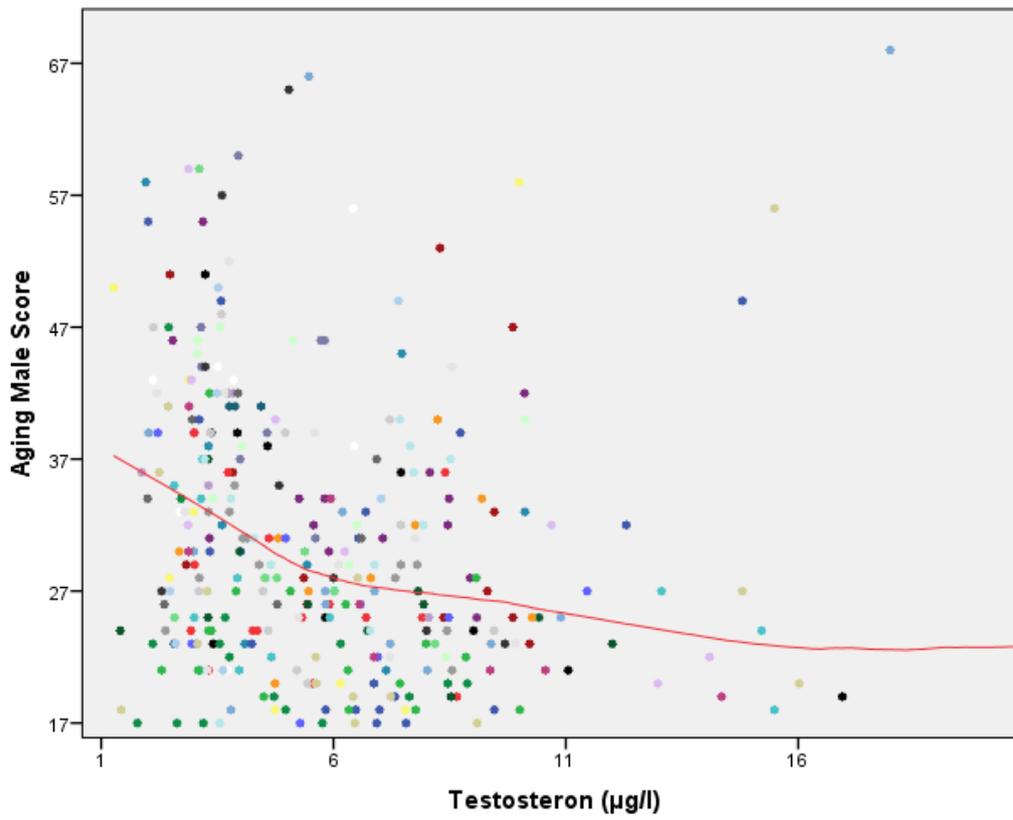


Abbildung 7

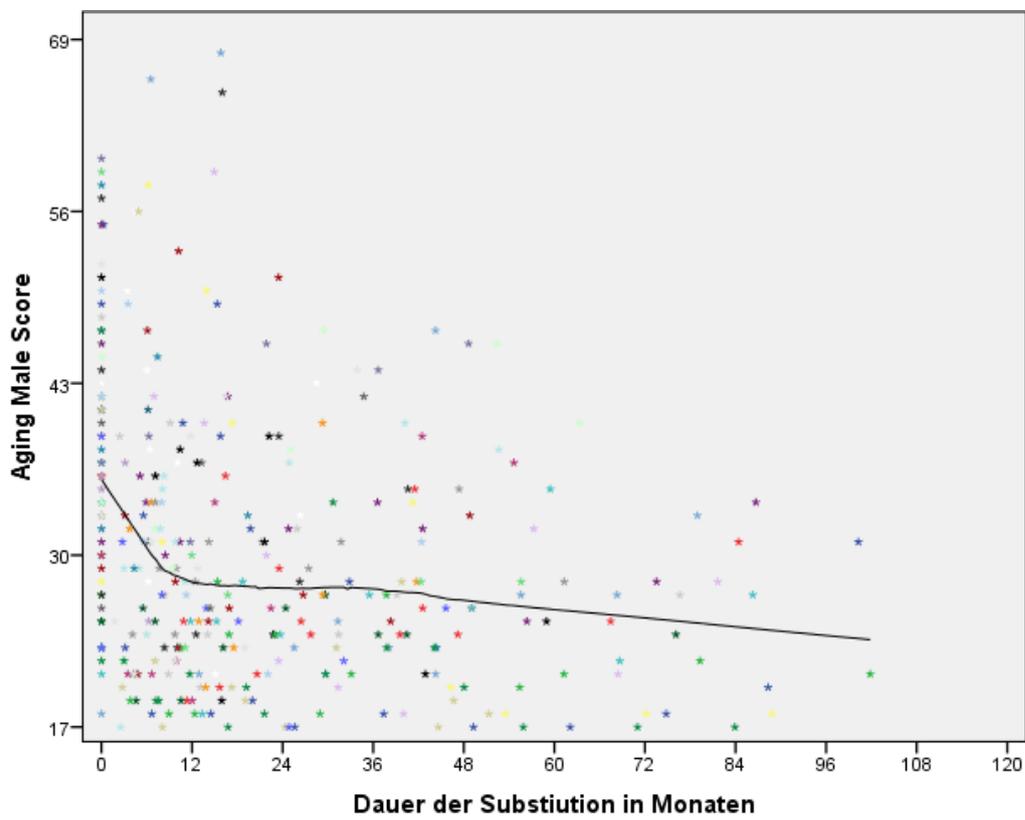


Abbildung 8

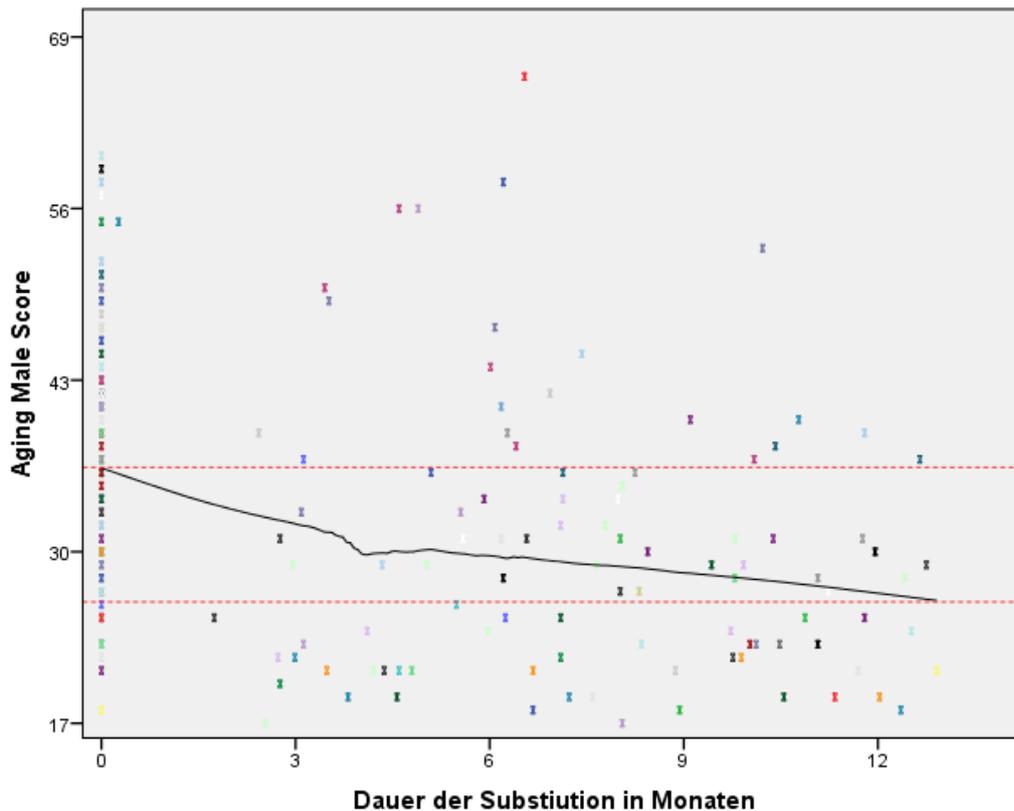


Abbildung 9

Abbildung 7: Veränderung des AMS-Scores mit steigender Testosteronserumkonzentration. Die rote Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern. Es zeigt sich ein deutlich sichtbarer Rückgang der AMS-Symptomatik.

Abbildung 8: Veränderung des AMS-Scores mit fortlaufender Behandlungsdauer. Die schwarze Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern. Es zeigt sich ein deutlich sichtbarer Rückgang der AMS-Symptomatik, der besonders in den ersten 12 Monaten stark ausgeprägt ist.

Abbildung 9: Veränderung des AMS-Scores in den ersten 12 Monaten. Die schwarze Linie stellt eine Anpassungslinie über die Gesamtsumme dar, erstellt nach der Loess-Methode mit Epanechnikov-Kern. Die roten Parallelen zur X-Achse geben den Umfang des AMS-Rückgangs an, von 36,64 auf 27,04 Punkte.

4.6 Sicherheit der Therapie

In Bezug auf die Sicherheit der Therapie wurden der PSA-Wert, die Menge an freiem PSA, der Quotient zwischen freiem PSA und Gesamt-PSA ermittelt sowie die Daten zu Komplikationen, die ein vorzeitiges Therapieende verursachten, erhoben. Aus der Analyse der gemischten linearen Modelle ergibt sich vor Beginn der Therapie ein mittlerer PSA-Wert von 1,37 µg/l (95%-KI 1,04 – 1,72 µg/l ; $r = 0,175$; $p < 0,001$; $n = 665$), die festgestellten Veränderungen haben zwar eine positive Tendenz (+17,7% über 40,52 Monate ; +0,006 µg/l pro Monat ; 95%-KI - 0,006 – +0,016 ; $r = 0,005$), dies jedoch nicht auf einem signifikanten Niveau ($p < 0,215$). Darüber hinaus besteht auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,809$ kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Testosteron und PSA.

Im Hinblick auf das freie PSA wurde ein anfänglicher Wert von 0,298 µg/l (95%-KI 0,241 – 0,355 µg/l ; $r = 0,029$; $p < 0,001$) gemessen, welcher mit fortlaufender Zeit anstieg, bis zum Ende der mittleren Behandlungszeit ergibt sich eine Zunahme um 17,9 % (0,0013 µg/l pro Monat ; 95%-KI 0,0008 – 0,0018 µg/l ; $r = 0,0288$; $p < 0,001$). Ein ebenfalls relevante Korrelation ($p < 0,001$) besteht zwischen den Konzentrationen von freiem PSA und Testosteron, hier wurde je einem Mikrogramm je Liter Testosteron eine fPSA-Größenzunahme von 0,007 µg/l gemessen (95%-KI 0,0034 – 0,011 µg/l ; $r = 0,002$; $p < 0,001$), so dass sich über die mittlere Steigerung des Testosteronwertes um 4,43 µg/l eine Veränderung des fPSA-Levels um 10,4% ergibt. Es lagen $n = 579$ gültige Werte für das freie PSA vor.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen den gültigen Werten von PSA und freiem PSA wurde zur statistischen Auswertung der Entwicklung des Quotienten zwischen freiem PSA und PSA ein weiteres gemischtes Modell angelegt. Aus $n = 578$ gültigen Werten ergibt sich ein mittlerer, initialer Quotient von 27,27% (95%-KI 22,28 – 32,27% ; $r = 2,519$; $p < 0,001$), welcher sich über die durchschnittliche Behandlungsdauer um 2,8 Prozentpunkte (-10,3%) verringerte (monatlicher Rückgang -0,069% ; 95%-KI -0,112 – -0,027% ; $r = 0,022$; $p < 0,002$). In Bezug zum Testosteronlevel ergibt sich eine positive Korrelation ($p < 0,002$), je Mikrogramm je Liter Testosteron stieg der Quotient um 0,534 Prozentpunkte (95%-KI 0,232 – 0,836% ; $r = 0,154$), so dass sich über den mittleren Anstieg um 4,43 µg/l Testosteron ein Plus von 8,67% ergibt (+2,366 Prozentpunkte).

In einem Fall (0,98% ; 1/102) entwickelte sich 28 Monate nach Therapiebeginn ein dann per Stanzbiopsie gesichertes Prostatakarzinom, so dass die Therapie abgebrochen werden musste.

Neben den bereits genannten Aspekten ist eine Lebertoxizität auszuschließen, die entsprechenden Parameter GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) veränderten sich sowohl in Bezug zur Zeit als auch in Bezug zur Testosteronserumkonzentration auf nicht signifikantem Niveau. Alle Werte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Parameter des Leberstoffwechsels:

	Therapiebeginn			Veränderung						Anzahl gültiger Werte (n)
	Wert	95%-KI	p	Pro Monat			Je µg/l Testosteron			
				Wert	95%-KI	p	Wert	95%-KI	p	
GOT [U/l]	27,63	24,41 – 30,84	< 0,001	- 0,038	- 0,094 – + 0,019	< 0,195	- 0,075	- 0,37 – + 0,22	< 0,622	271
GPT [U/l]	31,85	27,83 – 35,87	< 0,001	+ 0,001	- 0,07 – + 0,68	< 0,980	- 0,268	- 0,67 – + 0,14	< 0,192	273
GGT [U/l]	46,37	33,17 – 59,58	< 0,001	+ 0,012	- 0,198 – + 0,221	< 0,914	-0,616	- 1,72 – + 0,50	< 0,277	264

Tabelle 4: Veränderung der Parameter des Leberstoffwechsels

5. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Altersstruktur in den Industrienationen stark gewandelt, daher werden immer häufiger altersassoziierte Erkrankungen wie Hypogonadismus, erektile Dysfunktion, Prostatakarzinom, Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, benignes Prostatasyndrom etc. diagnostiziert. Die im Mittel 55,99 Jahre alten Patienten wiesen vor Beginn der Therapie mit einer Testosteronserumkonzentration von 2,66 µg/l einen Wert auf, der deutlich unter der Normwertgrenze von 3,5 µg/l (Wang et al., 2008) lag. Innerhalb der dreimonatigen Aufsättigungsphase wurden mit 7,47 µg/l eugonadale Werte erreicht. Mit Konzentrationen von 6,98 µg/l nach dem ersten Jahr, 7,06 µg/l nach dem zweiten Jahr und 7,09 µg/l im Zeitraum zwischen dem Beginn des vierten Monats (Ende der Aufsättigungsphase) und dem Ende der mittleren Behandlungsdauer (40,52 Monate) liegen die Testosteronwerte in den, in unterschiedlichen Studien von Saad (Saad et al., 2013), Swerdloff (Swerdloff et al., 2000), Zitzmann (Zitzmann and Nieschlag, 2007) und Carruthers (Carruthers et al., 2015) beschriebenen Bereichen.

5.1 Erektile Funktion

Die erektile Funktion, objektiv gemessen anhand des unter der Anwendung von PGE1 gemessenen systolischen Spitzenflusses sowie subjektiv bewertet unter Verwendung der IIEF- und AMS- Fragebögen, konnte unter der Testosteronsubstitutionstherapie deutlich verbessert werden. Dies beruht vermutlich auf der durch Testosteron induzierten Verstärkung der Aktivität und Exprimierung der PDE-5 beziehungsweise NOS einerseits sowie der Förderung der Ausbildung glattmuskulärer Strukturen im Schwellkörper andererseits, so dass insgesamt eine verbesserte Relaxationsfähigkeit der corpora cavernosa erreicht wird und es zu einem gesteigerten Bluteinstrom kommt.

Durch die unter der Substitutionstherapie erreichte, vermehrte Bereitstellung von PDE-5 wird die Wirkung von PDE-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil) verbessert beziehungsweise überhaupt erst ermöglicht, die Hydrolyse von cGMP zu 5'-GMP kann effizienter unterbunden werden und somit steht dieses zur länger zur Aufrechterhaltung seines vasodilatativen Effekts zur Verfügung (Greco et al., 2006, Zhang et al., 2005, Morelli et al., 2004). Wie bereits erwähnt, ist ebenfalls

eine ausreichende Konzentration an Testosteron für die Bildung und Funktion der eNOS und nNOS (endotheliale beziehungsweise neuronale NO-Synthase) obligat (Traish et al., 2005, Chamness et al., 1995, Garban et al., 1995), im Falle eines vollständigen Androgenmangels ist eine Reduzierung der NOS-Aktivität um bis zu 45% (Garban et al., 1995) und folglich ein Verlust der erektilen Funktion zu erwarten (Baba et al., 2000), da nur noch eine zu geringe Menge an NO zur Verfügung steht, um die Guanylatcyclase in ausreichendem Maße zur Synthese von cGMP anzuregen. Mit Hilfe einer Testosteronsubstitutionstherapie sind die beschriebenen Auswirkungen umkehrbar, das bedeutet, dass sich die Aktivität der NOS sowie die erektile Funktion normalisieren (Baba et al., 2000). Des Weiteren wurde gezeigt, dass das Vorkommen von nNOS und eNOS im Schwellkörper mit steigendem Lebensalter abnimmt, regelmäßig körperlich Aktive weisen stets eine deutlich höhere, jedoch sich ebenfalls altersabhängig verringere Menge an nNOS und eNOS auf. Selbige, alters- und aktivitätsabhängige Zusammenhänge gelten ebenfalls für die Testosteronkonzentration (Ozbek et al., 2010). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass hypogonadale Männer, die klassischerweise älter und körperlich inaktiv sind, eine besonders ausgeprägte Verschlechterung der endothelialen Funktion aufweisen. Ein Mangel an Testosteron führt zudem zu einer Ansammlung von Bindegewebe im Schwellkörper, der Anteil glattmuskulärer Zellen geht zurück (Traish et al., 2005, Traish et al., 1999). Mit Hilfe einer Testosteronsubstitutionstherapie lassen sich diese Umbauprozesse therapieren und somit umkehren (Blute et al., 2009), da Testosteron fördernd auf die Differenzierung von vaskulären, glattmuskulären Zellen aus Stammzellen wirkt (Bukovsky, 2009). Bei Männern mit erektiler Dysfunktion wurde bereits über eine Ansammlung von Adipozyten im Corpus cavernosum berichtet (Alwaal et al., 2015), ob diese ebenfalls hypogonadal gewesen sind, ist unklar.

Unter der Substitutionstherapie werden durch die testosteron-induzierte Zunahme an glattmuskulären Zellen und die verstärkte Bildung sowie die gesteigerte Aktivität der nNOS und eNOS die unter Stimulation ausgelöste Relaxation der glatten Muskelzellen im trabekulären System und den zuführenden Blutgefäßen verbessert. Somit werden durch die Therapie die Voraussetzungen für einen erhöhten arteriellen Bluteinstrom sowie eine korrekte Funktion des veno-occlusiven Mechanismus und folglich für eine gute erektile Funktion geschaffen. Unter der Stimulation durch intracorporal injiziertes PGE1 in der Erstuntersuchung

und den jährlichen Folgeuntersuchungen konnte in dieser Studie im rigiden Zustand in der farbkodierten Duplex-Sonographie eine deutliche Zunahme des systolischen Spitzenflusses um 2,43 cm/sec (7,2%) über den mittleren Behandlungszeitraum von 40,52 Monaten erzielt werden, dies entspricht einer jährlichen Zunahme um 0,72 cm/sec. Sakamoto et al. ermittelten, dass der systolische Spitzenfluss, gemessen unter Stimulation durch PGE1, altersbezogen abnimmt, im Mittel um -0,329 cm/sec jährlich (Sakamoto et al., 2005). Somit wird durch die Testosteronsubstitutionstherapie nicht nur der alterstypische Rückgang des systolischen Spitzenflusses ausgeglichen, sondern auch noch derart gesteigert, dass bereits nach knapp 22 Monaten Therapiedauer der von Patel et al. (Patel et al., 1993) postulierte, mindestens notwendige systolische Spitzenfluss von 35 cm/sec zum Erreichen einer ausreichenden erektilen Funktion nachgewiesen werden kann. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die subjektiv vom Patienten empfundene Verbesserung der erektilen Funktion (IIEF: +30,4%).

Aus diesem Kontext ergibt sich, dass auch bei den Patienten dieser Studie ein Aufbau glattmuskulärer Strukturen stattgefunden hat und folglich der intracorporale, bindegewebige Anteil reduziert werden konnte. Möglicherweise konnte ebenfalls eventuell zuvor vorhandenen Fettansammlungen entgegengewirkt werden. Aufgrund der deutlichen, subjektiv empfundenen Verbesserung der Symptomatik, ermittelt mit Hilfe des IIEF Scores, welcher die der Untersuchung vorausgehenden vier Wochen betrachtet, ist davon auszugehen, dass sich die erektile Funktion nicht nur während der in der Klinik unter Umgehung der Bereitstellung von NO durch NOS, erreicht durch Gabe von PGE1, verbessert hat, sondern auch alltags ohne Verabreichung dieser Medikation. Wie bereits erwähnt, kann diese Veränderung über die Zunahme der NOS-Aktivität und der damit vergrößerten Vasodilatation erklärt werden. In welchem Umfang diese beiden Eigenschaften gesteigert werden und ob ein Zusammenhang mit der Höhe des unter der Therapie erreichten Testosteronlevels besteht, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Sofern eine entsprechend große Menge an Patienten zur Verfügung steht, ist ebenfalls eine Einteilung in Gruppen, beispielsweise nach Alter, Lebensführung, Vorerkrankungen, körperlicher Konstitution etc. sinnvoll. Sofern ethisch vertretbar, könnte ebenfalls eine nicht substituierte Kontrollgruppe angelegt werden,

vermutlich könnte es bei hypogonadalen Männern zu einer deutlich über dem Durchschnitt liegenden Reduktion des systolischen Spitzenflusses und somit zu einem endgültigen Verlust der erektilen Funktion kommen.

Der nicht darstellbare Zusammenhang zwischen der Testosteronserumkonzentration und dem systolischen Spitzenfluss ist darin begründet, dass die Testosteronlevel schnell normale Werte (eine korrekte Einstellung ist bereits nach vier bis zwölf Wochen erreicht) annehmen, die ausgelösten Strukturveränderungen im Schwellkörper jedoch einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen. Umgekehrt geht die erektile Funktion bei Erreichen hypogonadaler Werte ebenfalls nicht binnen Tagen verloren.

5.2 Miktionsfunktion

In dieser Studie konnte kein positiver oder negativer Einfluss der Testosteronsubstitutionstherapie auf die Miktionsfunktion festgestellt werden, die Angaben für IPSS, den maximalen Flow und das Restharnvolumen verändern sich lediglich auf nicht signifikantem Niveau. Der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit Ergebnissen anderer Studien ergibt ein uneinheitliches Bild. Zum einen wird in einigen, in den letzten Jahren veröffentlichten Artikeln zur Auswirkung der Testosteronsubstitutionstherapie auf die Miktionsfunktion von einer positiven Wirkung dieser Behandlung ausgegangen. Yassin et al. zeigten in einer Studie mit 259 hypogonadalen Teilnehmern und einer initialen Testosteronkonzentration von 2,22 µg/l eine signifikante Reduzierung des IPSS um 3,77 Punkte und des Restharnvolumens um 6,27 ml (Yassin et al., 2014c), eine Studie von Okada et al. ergibt ähnliche Resultate (Okada et al., 2014). Diesen Ergebnissen gegenüber steht eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen ein signifikanter Zusammenhang der Miktionsparameter mit der Testosteronsubstitutionstherapie ausgeschlossen wird. Ko et al. behandelten 261 Patienten über ein Jahr alle drei Monate mit Testosteron-Undeconat i.m. Injektionen und konnten keine Veränderung der LUTS oder, sofern bei Beginn der Studie bereits vorliegend, der BPH ermitteln (Ko et al., 2013). In einer kleinen Studie mit 20 zunächst übergewichtigen und hypogonadalen Patienten konnte ebenfalls unter Verwendung von Testosteron-Undeconat alle drei Monate über einen Zeitraum von fünf Jahren keine Veränderung der Miktionsfunktion evaluiert werden (Francomano et al., 2014a). Pearl et al. gaben nach einer Studie mit 120 zu

Beginn hypogonadalen, männlichen Teilnehmern an, dass unter der Testosteronsubstitutionstherapie sowohl positive als auch negative Effekte in Bezug auf die Miktionsfunktion erzielt werden können, diese jedoch geringfügig bleiben (Pearl et al., 2013). In einer aktuellen, von Meulemann et al. durchgeführten, randomisierten und kontrollierten Studie konnte eine Verschlechterung des IPSS unter einer Testosteronsubstitutionstherapie ausgeschlossen werden. 322 Patienten wurden in vier Gruppen geteilt, darunter eine Placebo-Gruppe, die anderen Patienten erhielten jeweils 80, 160 oder 240 mg Testosteron-Undeconat oral pro Tag. Schädliche Auswirkungen in Bezug auf das Prostatavolumen, den PSA-Wert und den IPSS wurden nicht festgestellt, bei Gabe der höchsten Dosis konnten leichte Verbesserungen evaluiert werden (Meuleman et al., 2015).

Bei der Betrachtung der initialen Werte in dieser Studie, das bedeutet noch bei Vorliegen der hypogonadalen Stoffwechsellage, fallen im Vergleich zur Gesamtheit der gleichaltrigen Männer (das heißt hypogonadale und nicht hypogonadale Männer gemeinsam betrachtet) ein deutlich erhöhter IPSS sowie ein größerer maximaler Flow auf, wobei sich gleichzeitig für das Restharnvolumen keine eindeutige Aussage treffen lässt. Berges et al. geben in einer Studie mit 1763 Teilnehmern für 55-59 jährige, deutsche Männer einen durchschnittlichen IPSS von 5 sowie einen maximalen Flow von 18,9 ml/sec an (Berges and Oelke, 2011), des Weiteren untersuchten Zambon et al. 1041 brasilianische Patienten und konnten bei den 50-60 Jährigen einen IPSS von 2,5 sowie einen maximalen Flow 16,4 ml/sec evaluieren (Zambon et al., 2013). Somit liegen in dieser Studie sowohl der IPSS mit 7,82 Punkten als auch der maximale Flow mit 21,85 ml/sec deutlich über den Werten der Gesamtheit der gleichaltrigen Männer. Zwar geben Crawford et al., Pearl et al. und Schatzl et al. an, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Testosteronlevel und der Prostatagröße, den Parametern der Miktionsfunktion sowie der Stärke der LUTS besteht (Crawford et al., 2015, Pearl et al., 2013, Schatzl et al., 2000), darüber hinaus ist dennoch bekannt, dass ein ausgeprägter Testosteronmangel mit einer Atrophie des Urothels und einer Schwächung der glatten Muskulatur in der Blase einhergehen (Abdel-Hamid and Ali, 2015). Weiterhin kommt es Tek et al. zufolge unter einer Testosteronsubstitutionstherapie zu einer Zunahme des glattmuskulären Anteils der Blase sowie zu einer Volumenzunahme dieser (Tek et al., 2010). Die in dieser

Studie vor Beginn der Therapie ermittelten Werte lassen, vor allem aufgrund der guten Ergebnisse für den maximalen Flow, als Ursache für die Beschwerden der Patienten dieser Studie eher Pathologica der Blase vermuten als eine durch die Prostata bedingte Obstruktion. Die dann eingeleitete Therapie bewirkte, wie bereits erwähnt, keine signifikanten Veränderungen, so dass die in diesem Zusammenhang erhobenen Messgrößen auf einem gleichbleibenden Niveau stagnieren und nicht der üblichen altersassoziierten Verschlechterung folgen.

Weiteren Studien zu dieser Thematik sollten randomisiert und kontrolliert gestaltet werden, des Weiteren sind Fragebögen und Untersuchungsmethoden zu modifizieren oder zu entwerfen, um die Ursache (eher von der Blase oder der Prostata ausgehend) der Miktionsstörung bei Patienten mit LOH besser identifizieren und behandeln zu können.

Wie in dieser und der von Meulemann et al. (Meuleman et al., 2015) durchgeführten Studie gezeigt wurde, nimmt die Testosteronsubstitutionstherapie bei Einstellung auf eugonadale Werte zwar keinen negativen oder positiven Einfluss auf die LUTS und die Miktionsfunktion, verhindert dennoch die mit steigendem Lebensalter einhergehende Verschlechterung. Darüber hinaus sind schädliche Wirkungen nicht zu erwarten.

5.3 Sicherheit der Therapie

Während und auch nach der Testosteronsubstitutionstherapie ist es nicht zu erwarten, dass es zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen kommt, die auf diese Therapie zurückzuführen wären. Unter Annahme des Testosteronsättigungsmodells mit einem Sättigungspunkt bei einer Serum-Testosteronkonzentration von 2,5 µg/l (Khera et al., 2014), liegt in dieser Studie bei einem durchschnittlichen, initialen Testosteronlevel von 2,66 µg/l bereits eine derart ausreichende Menge an Testosteron, um die genügende Bereitstellung an Dihydrotestosteron zu gewährleisten und somit eine physiologische Funktion der Prostata zu sichern. Daher zeichnet sich auch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Testosteronserumkonzentration und dem PSA-Wert beziehungsweise der Behandlungsdauer ab. Morgentaler et al. zeigten, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei der Substitutionstherapie hypogonadaler Männer erst dann besteht, wenn die

Testosteronserumkonzentration bei Beginn der Therapie unter 2,5 µg/l lag. Selbst dann ist der Anstieg des PSA-Wertes derart klein, dass die klinische Bedeutung fraglich ist (Morgentaler et al., 2014, Raynaud et al., 2013). Auch in einer schon vor Kenntnis des Sättigungsmodells von El-Sakka et al. veröffentlichten Studie konnten kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten für Testosteron und PSA unter einer Testosteronsubstitutionstherapie nachgewiesen werden (El-Sakka et al., 2005). Folglich sind unter der Therapie, mit Ausnahme der altersbedingten, keine Veränderungen der Prostata in Physiologie und Morphologie zu erwarten.

Aus den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2010 ergibt sich, dass pro Jahr auf 100.000 Personen knapp 200 55-59-jährige Männer neu an einem Prostatakarzinom erkranken (Kaatsch, 2013). Somit hätten über den in dieser Studie über den mittleren Behandlungszentrum von 40,52 Monaten statistisch 0,68% der behandelten Patienten an einem PCa erkranken sollen, tatsächlich entwickelte ein Patient (0,98%) neu ein Prostatakarzinom. Es ist anzunehmen, dass der prozentuale Wert bei einer höheren Fallzahl geringer ausfallen und sich somit das PCa-Erkrankungsrisiko dem aller gleichaltrigen Männer annähern würde. Ungureanu et al, Warburton et al., Cui et al. und Yassin et al. führten verschiedene Studien zum Einfluss der Testosteronsubstitutionstherapie auf das Risiko, ein PCa zu erleiden durch und erzielten stets das Ergebnis, dass keine signifikanten Zusammenhänge bestehen und die Substitutionstherapie daher unbedenklich ist (Ungureanu et al., 2015, Warburton et al., 2015, Cui et al., 2014, Yassin et al., 2014a). Vor diesem Hintergrund und der bereits erwähnten, recht geringen Fallzahl ist der in dieser Studie ermittelte, leicht erhöhte Wert als klinisch nicht relevant zu betrachten. Die ermittelten Werte für das Verhältnis zwischen freiem und gesamtem PSA liegen mit 27,27% initial und einer leicht rückläufigen Tendenz in einem altersentsprechenden Bereich (Mungan et al., 2007).

Die in dieser Studie eingesetzten Präparate, Nebido® und Tostran-2%-Gel® erzielen durch chemische Strukturveränderungen sowie durch ihre Applikationsform eine lang anhaltende Wirkung, da durch diese Modifikationen ein rascher Abbau des substituierten Testosterons in der Leber verhindert wird. Vor dem Hintergrund, dass das mittlerweile nicht mehr verwendete 17α-methyl-

Testosteron hepatotoxisch wirkt (Nieschlag, 1981) sowie zur Kontrolle und Bestätigung der Unbedenklichkeit der Therapie wurden in regelmäßigen Abständen die Werte für GOT, GPT und GGT kontrolliert. Wie auch in den Studien von Hong et al. für oral appliziertes Testosteron-Undeconat und Yamaguchi et al. beschrieben (Yamaguchi et al., 2011, Hong and Ahn, 2007), konnte eine signifikante Veränderung der Leberparameter nicht festgestellt werden, daher ist eine hepatotoxische Wirkung der in dieser Studie verwendeten Präparate auszuschließen.

Ganz im Gegenteil werden dem, gegebenenfalls auch substituierten Testosteron eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel und ein protektiver Effekt in Bezug auf das Entstehen einer Steatosis hepatis zugesprochen (Kelly et al., 2014, Nikolaenko et al., 2014). In Bezug auf den Fettstoffwechsel kommt es zu testosteron- und altersassoziierten Veränderungen und so nimmt die Prävalenz von Übergewicht beziehungsweise Adipositas und Hypogonadismus in der Bevölkerung zu. Auffällig ist, dass bei adipösen Männern in 52,6% der Fälle ein Hypogonadismus bestätigt werden kann (Mulligan et al., 2006). Mit sinkender Testosteronserumkonzentration nimmt die Aktivität der Lipoproteinlipase zu, es kommt zu einer gesteigerten Aufnahme freier Fettsäuren in die Fettzellen, daneben werden vermehrt Präadipozyten zu Adipozyten prozessiert (Marin et al., 1995). Bei eugonadalen Patienten fördern Androgene die Differenzierung mesenchymaler, pluripotenter Stammzellen zu Muskelzellen, außerdem wird über Bindung an den Androgenrezeptor die Ausbildung von Adipozyten inhibiert (Chazenbalk et al., 2013, Jacobi and Tsao, 2008, Herbst and Bhasin, 2004). Umgekehrt resultiert bei einem Testosteronmangel eine Verringerung der Muskelmasse bei gleichzeitiger Zunahme des Körperfettanteils sowie des Körpergewichts, weshalb somit die Fettstoffwechselfparameter vieler hypogonadaler Patienten vor Beginn einer Testosteronsubstitutionstherapie entsprechend erhöht sind. So liegen in dieser Studie die initialen Werte beispielsweise für Cholesterin bei 213,83 mg/dl und für die Triglyceride bei 177,7 mg/dl deutlich über den Grenzwerten von 200 mg/dl und 150 mg/dl. Durch die Vergrößerung der Körperfettmasse kommt es zu einer vermehrten Bildung von Adipozytokinen, darunter beispielsweise Leptin, Adiponectin, IL-6, TNF α (Aguirre et al., 2014, Stanworth and Jones, 2009) einerseits, andererseits infolge einer verstärkten Aromatase-Aktivität zu einem erhöhten Östradiol-Spiegel (Williams,

2012), woraus insgesamt eine inhibitorische Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse resultiert und die Testosteronsynthese weiter reduziert wird (Isidori et al., 1999, Guay et al., 1995). Somit wird deutlich, dass das Testosteronlevel und das Vorliegen von Übergewicht respektive Adipositas direkt voneinander abhängen und die jeweils andere Erkrankung auslösen können. Den zuvor beschriebenen Effekten kann durch die Testosteronsubstitutionstherapie entgegengewirkt, das Übergewicht reduziert und somit das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessert werden (Saad et al., 2013). So konnte in dieser Studie eine Senkung der Werte für Cholesterin um 6,8% und für LDL um 6,4% erzielt werden, keine signifikante Änderung erfolgte im Hinblick auf die Triglyceride und das HDL-Cholesterin. Ähnliche Ergebnisse konnten von Carruthers et al. sowie Yassin et al. erzielt werden, erstere berichten über eine Senkung des Cholesterinspiegels um 9% (Carruthers et al., 2015), letztere geben über einen Zeitraum von fünf Jahren eine Senkung des LDL-Spiegels um 19% an (Yassin et al., 2014a). In einer von Bhattacharya et al. durchgeführten Studie wurden ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Werte für Triglyceride und HDL festgestellt (Bhattacharya et al., 2011). In der erwähnten, von Carruthers et al. durchgeführten Studie konnte für HDL zwar ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, allerdings war die Veränderung derart gering, so dass die klinische Relevanz fraglich ist. Dagegen stellten Yassin et al. eine signifikante Senkung der Triglyceride und eine Zunahme des HDL-Cholesterin fest. Somit bleibt insgesamt festzuhalten, dass durch die Testosteronsubstitutionstherapie einer Hypercholesterinämie effektiv entgegengewirkt werden kann, der Einfluss auf die Triglyceride jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein sollte. Leider wurden in dieser Studie keine ausreichenden Angaben zu Körpergröße, Körpergewicht und somit auch nicht zum BMI erhoben, des Weiteren konnte durch die stets ambulante Behandlung keine vollständige Nüchternheit der Patienten bei der Blutentnahme garantiert werden. Unter Sicherstellung dieser Punkte hätten sich zum einen deutlich aussagekräftigere Ergebnisse zum Fettstoffwechsel erzielen, zum anderen auch die Entwicklung des Körperbaus erfassen lassen können. Zur Sicherstellung der klinischen Relevanz und Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse, sollten zukünftige Studien randomisiert und kontrolliert gestaltet werden. Obwohl es derzeit keine Studien gibt, die diese Kriterien erfüllen, ist dennoch davon auszugehen, dass die Testosteronsubstitutionstherapie nicht nur

aber auch aufgrund des verbesserten Fettstoffwechsels sowie des möglicherweise reduzierten Körpergewichts (Saad et al., 2015, Saad, 2012, Bhattacharya et al., 2011, Jeong et al., 2011) und der damit verbundenen Veränderungen zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikoprofils führt (Sharma et al., 2015, Monroe and Dobs, 2013).

Da bekannt ist, dass eine Testosteronsubstitutionstherapie die Erythropoese anregt, wurden regelmäßig angelegte kleine Blutbilder entsprechend analysiert. Im Schnitt wurde über die mittlere Behandlungsdauer eine Steigerung der Erythrozytenzahl um 2,7%, des Hämoglobins um 1,6% und des Hämatokrits um 3,2% beobachtet. Damit liegen diese Werte zwar unter den von Wang et al., Carruthers et al. und Coviello et al. veröffentlichten Daten, die Unterschiede dürften allerdings durch die Länge des Beobachtungszeitraums sowie des statistischen Auswertungsverfahrens bedingt sein (Carruthers et al., 2015, Coviello et al., 2008, Wang et al., 2000). Wie Francomano et al. zeigten, kann vor allem innerhalb des ersten Jahres der Substitutionstherapie ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet werden, später stabilisiert sich dieser Wert auf einem gleichbleibenden Niveau (Francomano et al., 2014c), weshalb das in dieser Studie zur Auswertung benutzte, lineare Modell dem tatsächlichen Verlauf wahrscheinlich nicht ganz entspricht. Zur Analyse des durch die Therapie insgesamt erzielten Effektes ist es dennoch geeignet. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass erhöhte, die Normwerte übersteigende, Hämatokrit-Werte einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen (Richter et al., 2011), da jedoch im Mittel ein den Grenzwerten entsprechender Hämatokrit von 47% erreicht und in seltenen Einzelfällen Patienten mit hohen Hämatokrit-Werten > 52% einem Aderlass unterzogen wurden, ist davon auszugehen, dass das Risiko bei entsprechender Kontrolle durch eine Testosteronsubstitutionstherapie nicht wesentlich erhöht wird. Weiterhin wird durch die Substitutionstherapie die Menge an proinflammatorischen Zytokinen und folglich das kardiovaskuläre Risiko gesenkt (Nettleship et al., 2009).

Daneben konnte in dieser Studie über den mittleren Behandlungszeitraum eine Reduzierung der Thrombozytenzahl um 4,8% evaluiert werden. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Thrombozyten und dem kardiovaskulären Risiko ist bisher nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Bekannt ist dennoch, dass die Morphologie und Struktur der

Thrombozyten auf das kardiovaskuläre Risiko Einfluss nehmen (Soma and Pretorius, 2015). Somit ist auch die Korrelation zwischen der Testosteronsubstitution, der Thrombozytenzahl und dem Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen in weiteren Studien, die eine wesentlich größere Anzahl an Patienten mit einschließen, zu überprüfen.

Aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass es unter der Testosteronsubstitution nur in Ausnahmefällen zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie einem exzessiven Anstieg des Hämatokrits kommt, gravierende gesundheitliche Beeinträchtigungen aber eher auszuschließen sind. Auch die Sorge vor Erkrankungen der Prostata beziehungsweise sich verschlechternden LUTS konnte nicht bestätigt werden, ganz im Gegenteil wird mittlerweile davon ausgegangen, dass die Einstellung auf eugonadale Werte das kardiovaskuläre sowie das PCa-Risiko senkt, so wurde für beide Gruppen von Erkrankungen ein besonders hoher Anteil hypogonadaler Patienten gefunden (Park et al., 2015, Khera et al., 2014, Nettleship et al., 2009).

5.4 Auswirkungen auf die LOH-Symptomatik

Unter der Testosteronsubstitutionstherapie wurde in dieser Studie ein signifikanter Rückgang des AMS-Scores um 17,3% beobachtet und damit eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt (Ho et al., 2012). Ein besonders ausgeprägter Rückgang kann während des ersten Jahres der Substitutionstherapie bei der Umstellung des Stoffwechsels unter den dann eingestellten, eugonadalen Testosteronwerten beobachtet werden. Die erzielten Resultate stehen im Einklang mit den von Okada et al., Rodriguez-Tolrà und Hackett erzielten Ergebnissen bezüglich des AMS-Scores (Okada et al., 2014, Rodriguez-Tolra et al., 2013, Hackett et al., 2013). Aufgrund der deutlichen Zunahme des IIEF-Scores im selben Zeitraum ist davon auszugehen, dass nicht nur, aber in besonderem Maße auf die Erektion bezogene Fragen des AMS-Fragebogens auf das Ergebnis Einfluss nahmen.

Des Weiteren wird unter einer Testosteronsubstitutionstherapie oftmals eine Korrektur depressiver Verstimmungen (Okada et al., 2014, Guenther et al., 2013, Zhang et al., 2012), eine Zunahme von Muskelkraft (Rodriguez-Tolra et al., 2013) und eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens erreicht (Ho et al., 2012).

Durch die Substitutionstherapie kann, wie bereits beschrieben, die Ausbildung neuer Adipozyten reduziert und die neuer Muskelzellen gefördert werden. Infolgedessen kommt es zu einer gesteigerten körperlichen Aktivität und einem Verlassen des Circulus vitiosus aus immer niedrigeren Testosteronwerten bei größer werdendem Körperfettanteil (Janjgava et al., 2014). Folglich resultiert daraus eine Reduzierung des Körpergewichts (Strollo et al., 2013) und eine Verbesserung der Symptome des metabolischen Syndroms (Saad et al., 2013), sofern dies bei Therapiebeginn vorlag. In anderen Fällen wirkt die Substitutionstherapie präventiv.

Insgesamt erlebt der Patient unter der Behandlung ein deutlich positiveres persönliches Gesundheitsempfinden sowie eine gesteigerte Lebensqualität, welche sich in der Beantwortung der Fragen des AMS-Fragebogen widerspiegelt.

5.5 Studiendesign und Auswertung

Zur Erstellung dieser Studie wurde eine retrospektive Datenbankanalyse durchgeführt. Somit können zwar Aussagen über die unter der Therapie ausgelösten Veränderungen getroffen werden, eine Verblindung und vor allem eine Kontrolle mittels einer Placebo-Gruppe in gleicher Patientenzahl konnte jedoch nicht realisiert werden. Dies müsste in weiteren Untersuchungen umgesetzt werden, wobei jedoch zu bedenken ist, dass es vermutlich eine Herausforderung sein wird, in etwa gleichaltrige, hypogonadale Männer mit erektiler Dysfunktion und ausgeprägter LOH-Symptomatik, die keine Therapie wünschen, für eine Studie zu rekrutieren. Zur abschließenden Erstellung von Empfehlungen und Richtlinien sollten kontrollierte Studien mit weitaus größeren Patientenzahlen durchgeführt werden, da nur so die statistische und klinische Aussagekraft erhöht werden kann. Weiterhin wäre eine Aufteilung der Probanden entsprechend der verwendeten Präparate sinnvoll, selbst wenn in dieser Studie für keine Variable eine signifikante Abhängigkeit von der verwendeten Substitutionsmedikation (Nebido® oder Tostran-2%-Gel®) festgestellt werden konnte.

Die in der statistischen Analyse der Datenbank verwandten, linearen gemischten Modelle eignen sich zur Darstellung der initialen Werte und der pro Einheit (beispielsweise ein Monat oder ein Mikrogramm je Liter Testosteron) erreichten

Veränderung bei retrospektiven Datenbankanalysen mit Fällen, die eine unterschiedliche Behandlungsdauer und eine unterschiedliche Frequenz der Wiedervorstellung hatten. Durch die angenommene Linearität lassen sich zu einem beliebigen Zeitpunkt Werte berechnen und somit mit den initialen Daten vergleichen. Des Weiteren erlauben diese Modelle zunächst eine unabhängige Betrachtung der einzelnen Fälle. Zur genauen Wiedergabe des Verlaufes der einzelnen Parameter eignen sich die Modelle aufgrund der angenommenen Linearität nur bedingt, wie bereits erwähnt, lässt sich daher der unter der Substitutionstherapie entstehende Aufsättigungseffekt nicht korrekt darstellen. Ein Vergleich der zu einem bestimmten Zeitpunkt erreichten und gemessenen Werte zweier oder mehrerer Fälle ist in dieser Studie jedoch aufgrund der stets unterschiedlichen Behandlungsdauer und vor allem der Therapiefrequenz nicht möglich gewesen, weshalb in der Auswertung zwingend auf die errechneten Werte zurückgegriffen werden musste. Generell müssen bei Verwendung linearer Modelle die Grenzen dieser bedacht werden, da sämtliche, durch eine Therapie erreichte Effekte limitiert und nicht unendlich sind. Daher wurde bei der Auswertung dieser Datenbank stets ein Bezug zur mittleren Behandlungsdauer hergestellt. Auch bei Anwendung der maximalen Behandlungsdauer ist ein Überschreiten der maximal gemessenen Werte und somit eine überzogene Darstellung der Effekte nicht möglich.

In zukünftigen Studien könnte daher auf immer gleiche Injektions- und Reevaluationsintervalle zurückgegriffen werden, dies würde jedoch keine korrekte Einstellung auf eugonadale Testosteronwerte erlauben, da ein Teil der Patienten schon lange vor der Injektion hypogonadale Testosteronwerte aufweisen würde und ein anderer Teil deutlich erhöhte Testosteronlevel hätte, wodurch die klinische Wirksamkeit der Testosteronsubstitutionstherapie nicht mehr korrekt beurteilbar wäre. In diesem Fall würden die Messergebnisse deutlich voneinander abweichen und gegeben falls wäre sogar keine statistische Signifikanz festzustellen.

Zur Erhöhung der Aussagekraft von zukünftigen Studien zu diesem Thema sollte der Therapiezeitraum verlängert und für alle Patienten gleich gestaltet werden, sodass ausreichend Daten zur Anlage von gemischten Modellen zur Verfügung stehen, die keinen linearen Verlauf verlangen. Somit könnte der tatsächliche Verlauf eventuell besser angenähert werden.

6. Zusammenfassung

Zentraler Gegenstand dieser hier vorliegenden, retrospektiven Studie war es, zu untersuchen, inwiefern die Testosteronsubstitutionstherapie Einfluss auf die Durchblutung des Schwellkörpers nimmt und ob sich dadurch die erektile Funktion verbessern kann. Daneben sollte untersucht werden, ob die Miktionsfunktion, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Risiko, ein Prostatakarzinom zu erleiden, durch die Testosteronsubstitution verändert werden kann.

In Bezug auf die erektile Funktion konnte unter der Substitution eine signifikante Zunahme der Durchblutung des Schwellkörpers, evaluiert über den systolischen Spitzenfluss während der Erektion, welcher mittels Farb-Duplex-Sonographie gemessen wurde, erreicht werden. Nicht nur wurde dem altersassoziierten Rückgang des systolischen Spitzenflusses entgegengewirkt, sondern dieser stattdessen auf physiologische Werte von über 35 cm/sec gesteigert. Bestätigt wird dieser Erfolg durch die deutlich positivere, per IIEF-Fragebogen erhobene, Bewertung der erektilen Funktion durch den Patienten. Vermutlich induziert die Testosteronsubstitutionstherapie sowohl einen Wiederaufbau von glattmuskulären Zellen als auch eine Verbesserung der endothelialen Funktion des Corpus cavernosum und der zuführenden Blutgefäße. Durch diese Effekte wird ein vermehrter und schnellerer Bluteinstrom erzielt und die Entstehung des für die Erektion notwendigen veno-occlusiven Effekts wieder ermöglicht.

Der langjährigen Annahme, dass eine Testosteronsubstitutionstherapie das PCa-Risiko erhöhe, konnte schon früh durch eine nicht auffällig gestiegene PCa-Inzidenz unter der Therapie widersprochen werden. Erst kürzlich wurde dieser Zusammenhang über die Testosteron-Sättigungstheorie erklärbar. Auch in dieser Studie scheint die Erkrankungsrate dem Durchschnitt aller gleichaltrigen Männer zu entsprechen. Um die Therapie als "sicher" zu bestätigen benötigt man dennoch in einer zukünftigen Studie ein Patientenkollektiv von mehreren 10.000 Männern.

In Bezug auf die Miktionsfunktion konnten durch die Testosteronsubstitution in dieser Studie keine signifikanten verschlechternden oder verbessernden Effekte evaluiert werden. Bemerkenswert ist dennoch, dass die altersassoziierte Zunahme der Miktionssymptomatik unter der Therapie ausblieb.

Weiterhin wurde in dieser Studie gezeigt, dass eine Substitution mit Testosteron die Konzentrationen für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin in die

Normbereiche sinken lässt. Darüber hinaus bestätigte sich die vielfach wissenschaftlich beschriebene testosteron-assoziierte Steigerung der Erythropoese, welche sich jedoch innerhalb der Normgrenzen selbst limitierte. Von einer Steigerung des Risikos für die allgemeine Gesundheit durch die Testosteronsubstitutionstherapie ist nach diesen Studienergebnissen daher nicht auszugehen.

Letztendlich ist außerdem zu erwähnen, dass unter der Testosteronsubstitutionstherapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich verbessert werden konnte.

7. Literatur

- ABDEL-HAMID, A. A. & ALI, E. M. 2015. Effect of testosterone therapy on the urinary bladder in experimental hypogonadism of rats. *J Mol Histol*, 46, 263-72.
- AGUIRRE, L., NAPOLI, N., WATERS, D., QUALLS, C., VILLAREAL, D. T. & ARMAMENTO-VILLAREAL, R. 2014. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 3290-7.
- ALWAAL, A., WANG, L., ZAID, U. B., LIN, G. & LUE, T. F. 2015. Case series of lipid accumulation in the human corpus cavernosum. *Medicine (Baltimore)*, 94, e550.
- APPELMAN-DIJKSTRA, N. M., MALGO, F., NEELIS, K. J., COREMANS, I., BIERMASZ, N. R. & PEREIRA, A. M. 2014. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours. *Radiother Oncol*, 113, 102-7.
- ARVER, S. & LEHTIHET, M. 2009. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. *Front Horm Res*, 37, 5-20.
- AYDOGAN, U., AYDOGDU, A., AKBULUT, H., SONMEZ, A., YUKSEL, S., BASARAN, Y., UZUN, O., BOLU, E. & SAGLAM, K. 2012. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J*, 59, 1099-105.
- AZAD, N., PITALE, S., BARNES, W. E. & FRIEDMAN, N. 2003. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 3064-8.
- AZADZOI, K. M., KIM, N., BROWN, M. L., GOLDSTEIN, I., COHEN, R. A. & SAENZ DE TEJADA, I. 1992. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol*, 147, 220-5.
- BABA, K., YAJIMA, M., CARRIER, S., MORGAN, D. M., NUNES, L., LUE, T. F. & IWAMOTO, T. 2000. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. *BJU Int*, 85, 953-8.
- BACH, T. M., M.S. 2010. Beningnes Prostatasyndrom. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- BÄHREN, W. & STIEF, C. 1988. Intrakavernöse Pharmakotestung – SKAT-Test. In: JE, A. (ed.) *Impotenz*. Stuttgart: Thieme.
- BAULIEU, E. E. 1997. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res*, 52, 1-32.
- BENNINGHOFF, A. & DRENCKHAHN, D. 1994. Makroskopische Anatomie des Penis. *Anatomie : makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen 2 Niere, Reproduktionsorgane, endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 15., völlig neu bearb. Aufl. ed. München: Urban und Schwarzenberg.
- BERGES, R. & OELKE, M. 2011. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J Urol*, 29, 171-8.
- BHASIN, S. & BUCKWALTER, J. G. 2001. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl*, 22, 718-31.
- BHASIN, S., CUNNINGHAM, G. R., HAYES, F. J., MATSUMOTO, A. M., SNYDER, P. J., SWERDLOFF, R. S. & MONTORI, V. M. 2006. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1995-2010.
- BHASIN, S., TAYLOR, W. E., SINGH, R., ARTAZA, J., SINHA-HIKIM, I., JASUJA, R., CHOI, H. & GONZALEZ-CADAVID, N. F. 2003. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58, M1103-10.

- BHATTACHARYA, R. K., KHERA, M., BLICK, G., KUSHNER, H., NGUYEN, D. & MINER, M. M. 2011. Effect of 12 months of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome components in hypogonadal men: data from the Testim Registry in the US (TRIUS). *BMC Endocr Disord*, 11, 18.
- BLUTE, M., HAKIMIAN, P., KASHANIAN, J., SHTEYNHUYGER, A., LEE, M. & SHABSIGH, R. 2009. Erectile dysfunction and testosterone deficiency. *Front Horm Res*, 37, 108-22.
- BOGART, B. O., VICTORIA 2007. *Elsevier's Integrated Anatomy and Embryology*, MOSBY.
- BONKHOFF, H. 2012. Neue Konzepte zur Pathogenese. *URO-NEWS*, 16.
- BONKHOFF, H. & REMBERGER, K. 1996. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate*, 28, 98-106.
- BONKHOFF, H., STEIN, U. & REMBERGER, K. 1994a. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. *Hum Pathol*, 25, 42-6.
- BONKHOFF, H., STEIN, U. & REMBERGER, K. 1994c. The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate*, 24, 114-8.
- BREMNER, W. J., VITIELLO, M. V. & PRINZ, P. N. 1983. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 1278-81.
- BUKOVSKY, A. 2009. Sex steroid-mediated reprogramming of vascular smooth muscle cells to stem cells and neurons: possible utilization of sex steroid combinations for regenerative treatment without utilization of in vitro developed stem cells. *Cell Cycle*, 8, 4079-84.
- CAPRIO, M., ISIDORI, A. M., CARTA, A. R., MORETTI, C., DUFAU, M. L. & FABBRI, A. 1999. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*, 140, 4939-47.
- CARRUTHERS, M., CATHCART, P. & FENELEY, M. R. 2015. Evolution of testosterone treatment over 25 years: symptom responses, endocrine profiles and cardiovascular changes. *Aging Male*, 1-11.
- CASTILLO, O. A., LOPEZ-FONTANA, G., VIDAL-MORA, I. & LOPEZ LAUR, J. D. 2015. [Testosterone replacement therapy and prostate cancer: the downfall of a paradigm?]. *Medwave*, 15, e6115.
- CHAMNESS, S. L., RICKER, D. D., CRONE, J. K., DEMBECK, C. L., MAGUIRE, M. P., BURNETT, A. L. & CHANG, T. S. 1995. The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril*, 63, 1101-7.
- CHAZENBALK, G., SINGH, P., IRGE, D., SHAH, A., ABBOTT, D. H. & DUMESIC, D. A. 2013. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*, 78, 920-6.
- CHERRIER, M. M. 2009. Testosterone effects on cognition in health and disease. *Front Horm Res*, 37, 150-62.
- COFFEY, D. S. 1988. Androgen action and the sex accessory tissues. In: KNOBIL E, N. (ed.) *The physiology of reproduction*. New York: J. Rave Press.
- COFFEY, D. S. 1992. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: WALSH, P. C. R., A.B.; STAMEY, T.A.; VAUGHAN, E.D. (ed.) *Campbell's Textbook of Urology*. Philadelphia: Saunders.
- CONRAD, S. 2010. Intersexuelle und genitale Fehlbildungen. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch. 4., überarb. und aktualisierte Aufl.* ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- CORBIN, J. D., FRANCIS, S. H. & WEBB, D. J. 2002. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. *Urology*, 60, 4-11.
- CORONA, G., VIGNOZZI, L., RASTRELLI, G., LOTTI, F., CIPRIANI, S. & MAGGI, M. 2014. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*, 2014, 329456.
- COUILLARD, C., GAGNON, J., BERGERON, J., LEON, A. S., RAO, D. C., SKINNER, J. S., WILMORE, J. H., DESPRES, J. P. & BOUCHARD, C. 2000. Contribution of body fatness and adipose tissue

- distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1026-31.
- COVIELLO, A. D., KAPLAN, B., LAKSHMAN, K. M., CHEN, T., SINGH, A. B. & BHASIN, S. 2008. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 914-9.
- CRAWFORD, E. D., POAGE, W., NYHUIS, A., PRICE, D. A., DOWSETT, S. A. & MURAM, D. 2015. Effects of Testosterone Level on Lower Urinary Tract Symptoms. *Am J Mens Health*.
- CUI, Y., ZONG, H., YAN, H. & ZHANG, Y. 2014. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 17, 132-43.
- DE LA CHAPELLE, A., PAGE, D. C., BROWN, L., KASKI, U., PARVINEN, T. & TIPPETT, P. A. 1986. The origin of 45,X males. *Am J Hum Genet*, 38, 330-40.
- DE MARINIS, L., MANCINI, A., MINNIELLI, S., D'AMICO, C., DI PIETRO, M. L., ALBINI, C., PASSERI, M., LIBERALE, I., MENINI, E. & BARBARINO, A. 1987. Calcium antagonists and hormone release. V. Effects of a calcium-antagonist (verapamil) on pituitary hormone release in hypersecretory states. *Horm Res*, 25, 5-12.
- DE MARZO, A. M., MEEKER, A. K., EPSTEIN, J. I. & COFFEY, D. S. 1998a. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol*, 153, 911-9.
- DE MARZO, A. M., NELSON, W. G., MEEKER, A. K. & COFFEY, D. S. 1998c. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol*, 160, 2381-92.
- DE MARZO, A. M., PUTZI, M. J. & NELSON, W. G. 2001. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology*, 57, 103-14.
- DEAN, J. D., CARNEGIE, C., RODZVILLA, J. & SMITH, T. 2004. Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men. *Rev Urol*, 6 Suppl 6, S22-9.
- DEROGATIS, L. R. & BURNETT, A. L. 2008. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 5, 289-300.
- EL-SAKKA, A. I., HASSOBA, H. M., ELBAKRY, A. M. & HASSAN, H. A. 2005. Prostatic specific antigen in patients with hypogonadism: effect of testosterone replacement. *J Sex Med*, 2, 235-40.
- FELDMAN, H. A., LONGCOPE, C., DERBY, C. A., JOHANNES, C. B., ARAUJO, A. B., COVIELLO, A. D., BREMNER, W. J. & MCKINLAY, J. B. 2002. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 589-98.
- FERRANDO, A. A., SHEFFIELD-MOORE, M., YECKEL, C. W., GILKISON, C., JIANG, J., ACHACOSA, A., LIEBERMAN, S. A., TIPTON, K., WOLFE, R. R. & URBAN, R. J. 2002. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, E601-7.
- FERRINI, R. L. & BARRETT-CONNOR, E. 1998. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol*, 147, 750-4.
- FRANCOMANO, D., ILACQUA, A., BRUZZICHES, R., LENZI, A. & AVERSA, A. 2014a. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology*, 83, 167-73.
- FRANCOMANO, D., LENZI, A. & AVERSA, A. 2014c. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*, 2014, 527470.
- FREEMAN, D. A. R., F.G.G. 1996. Regulation of the leydig cell cholesterol transport. In: PAYNE, A. H. H., M.P.; RUSSELL, L.D. (ed.) *The leydig cell*. Vienna: Cache River Press.
- GAO, J., ARNOLD, J. T. & ISAACS, J. T. 2001. Conversion from a paracrine to an autocrine mechanism of androgen-stimulated growth during malignant transformation of prostatic epithelial cells. *Cancer Res*, 61, 5038-44.

- GAO, J. & ISAACS, J. T. 1998. Development of an androgen receptor-null model for identifying the initiation site for androgen stimulation of proliferation and suppression of programmed (apoptotic) death of PC-82 human prostate cancer cells. *Cancer Res*, 58, 3299-306.
- GARBAN, H., MARQUEZ, D., CAI, L., RAJFER, J. & GONZALEZ-CADAVID, N. F. 1995. Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens. *Biol Reprod*, 53, 1365-72.
- GARCIA-CRUZ, E., PIQUERAS, M., HUGUET, J., PERI, L., IZQUIERDO, L., MUSQUERA, M., FRANCO, A., ALVAREZ-VIJANDE, R., RIBAL, M. J. & ALCARAZ, A. 2012. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int*, 110, E541-6.
- GAUNAY G. S.; COHEN, S. D. S., P. J.; STEMBER, D. S. 2014. Hypogonadism and Infertility. In: MULHALL, J. P. & HSIAO, W. (eds.) *Men's Sexual Health and Fertility A Clinician's Guide*. New York, NY ;s.l.: Springer New York.
- GILTAY, E. J., TISHOVA, Y. A., MSKHALAYA, G. J., GOOREN, L. J., SAAD, F. & KALINCHENKO, S. Y. 2010. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med*, 7, 2572-82.
- GIWERCMAN, A. & GIWERCMAN, Y. L. 2000. Epidemiology of male reproductive disorders. In: DE GROOT, L. J., BECK-PECCOZ, P., CHROUSOS, G., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., KOCH, C., MCLACHLAN, R., NEW, M., REBAR, R., SINGER, F., VINIK, A. & WEICKERT, M. O. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- GOLDHAHN, W.-E. 1968. Das Tuberculum-sellae-Meningeom *Langenbeeks Arch. klin. Chir.* Leipzig: Neurochirurg. Univ.-Klinik Leipzig
- GOOREN, L. J. 2009a. Advances in testosterone replacement therapy. *Front Horm Res*, 37, 32-51.
- GOOREN, L. J. 2009l. Late-onset hypogonadism. *Front Horm Res*, 37, 62-73.
- GRAEFEN, M. 2010. Prostatakarzinom. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- GRECO, E. A., SPERA, G. & AVERSA, A. 2006. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol*, 50, 940-7.
- GUAY, A. T., BANSAL, S. & HEATLEY, G. J. 1995. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3546-52.
- GUENTHER, F., HERR, N., MAULER, M., WITSCH, T., ROMING, F., HEIN, L., BOEYNAEMS, J. M., ROBAYE, B., IDZKO, M., BODE, C., VON ZUR MUHLEN, C. & DUERSCHMIED, D. 2013. Contrast ultrasound for the quantification of deep vein thrombosis in living mice: effects of enoxaparin and P2Y12 receptor inhibition. *J Thromb Haemost*, 11, 1154-62.
- HACKETT, G., COLE, N., BHARTIA, M., KENNEDY, D., RAJU, J. & WILKINSON, P. 2013. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*, 10, 1612-27.
- HADŽISELIMOVIĆ, F. 1983. Histology and Ultrastructure of Normal and Cryptorchid Testes. In: HADŽISELIMOVIĆ, F. (ed.) *Cryptorchidism*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- HAFFNER, S. M., VALDEZ, R. A., STERN, M. P. & KATZ, M. S. 1993. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17, 643-9.
- HAKENBERG, O. W. 2014. Prostatakarzinom. In: SCHMELZ, H.-U., SPARWASSER, C. & WEIDNER, W. (eds.) *Facharztwissen Urologie differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: SpringerMedizin.
- HARDING, J., SOORIYAKUMARAN, M., ANSTEY, K. J., ADAMS, R., BALKAU, B., BRIFFA, T., DAVIS, T. M., DAVIS, W. A., DOBSON, A., GILES, G. G., GRANT, J., KNUIMAN, M., LUSZCZ, M., MITCHELL, P., PASCO, J. A., REID, C., SIMMONS, D., SIMONS, L., TONKIN, A., WOODWARD, M., SHAW, J. E. & MAGLIANO, D. J. 2015. The metabolic syndrome and cancer: Is the

- metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? *Diabetes Metab.*
- HARMAN, S. M., METTER, E. J., TOBIN, J. D., PEARSON, J., BLACKMAN, M. R. & BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY OF, A. 2001. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 724-31.
- HATZIMOURATIDIS, K., AMAR, E., EARDLEY, I., GIULIANO, F., HATZICHRISTOU, D., MONTORSI, F., VARDI, Y., WESPES, E. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, U. 2010. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*, 57, 804-14.
- HEINEMANN, L. Z., T; VERMEULEN, A; THIEL, C; HUMMEL, W. 1999. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male*, 2, 105-14.
- HERBST, K. L. & BHASIN, S. 2004. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 7, 271-7.
- HERRMANN, F., MÜLLER, P., LOHMANN, T., WALLASCHOFSKI, H. & KARGER, S. 2015. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Hypopituitarismus). *Endokrinologie für die Praxis Diagnostik und Therapie von A-Z*. 7. Aufl. ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- HO, C. C., TONG, S. F., LOW, W. Y., NG, C. J., KHOO, E. M., LEE, V. K., ZAINUDDIN, Z. M. & TAN, H. M. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int*, 110, 260-5.
- HONG, B. S. & AHN, T. Y. 2007. Recent trends in the treatment of testosterone deficiency syndrome. *Int J Urol*, 14, 981-5.
- HWANG, T. I., CHEN, H. E., TSAI, T. F. & LIN, Y. C. 2006. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone. *Int J Impot Res*, 18, 400-4.
- ISAACS, J. T. 1999. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am*, 26, 263-73.
- ISAACS, J. T. 2004. Testosterone and the prostate. In: NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. (eds.) *Testosterone action, deficiency, substitution*. 3. ed ed. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.
- ISHIKAWA, T., FUJIOKA, H., ISHIMURA, T., TAKENAKA, A. & FUJISAWA, M. 2007. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia*, 39, 22-7.
- ISIDORI, A. M., CAPRIO, M., STROLLO, F., MORETTI, C., FRAJESE, G., ISIDORI, A. & FABBRI, A. 1999. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3673-80.
- JACOBI, J. & TSAO, P. S. 2008. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am J Nephrol*, 28, 224-37.
- JANJGAVA, S., ZEREKIDZE, T., UCHAVA, L., GIORGADZE, E. & ASATIANI, K. 2014. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res*, 19, 56.
- JARVIS, T. R., CHUGHTAI, B. & KAPLAN, S. A. 2015. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl*, 17, 212-6.
- JEONG, S. M., HAM, B. K., PARK, M. G., OH, M. M., YOON, D. K., KIM, J. J. & MOON DU, G. 2011. Effect of testosterone replacement treatment in testosterone deficiency syndrome patients with metabolic syndrome. *Korean J Urol*, 52, 566-71.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003a. Androgen-Substitution. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003j. Androgenmangel des älteren Mannes. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.

- JOCKENHÖVEL, F. 2003r. Diagnostik des Hypogonadismus. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003x. Hypogonadismus des Mannes. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003au. Hypothalamisch-hypophysäre Regulation. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003az. Metabolismus von Testosteron. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003bd. Struktur und Funktion des Androgen-Rezeptors. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003bh. Testosteron-Biosynthese. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. 2003bk. Transport von Testosteron im Blut. In: JOCKENHÖVEL, F. (ed.) *Männlicher Hypogonadismus aktuelle Aspekte der Androgensubstitution*. 2. Aufl ed. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- JOCKENHÖVEL, F. S., RONALD 1993. Alterations in the Steroidogenic Capacity of Leydig Cells in Cryptorchid Testis. In: ABNEY, T. K., B (ed.) *The Cryptorchid Testis*. CRC Press.
- JOSEPH, I. B., NELSON, J. B., DENMEADE, S. R. & ISAACS, J. T. 1997. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res*, 3, 2507-11.
- KAATSCH, P. S., C.; LUTTMANN, S.; STEGMAIER C. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. In: KREBSREGISTERDATEN, Z. F. (ed.). Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- KAHN, S. M., HRYB, D. J., NAKHLA, A. M., ROMAS, N. A. & ROSNER, W. 2002. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol*, 175, 113-20.
- KALYANI, R. R. & DOBS, A. S. 2007. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 14, 226-34.
- KAPOOR, D. & JONES, T. H. 2008. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging*, 25, 357-69.
- KAUFMAN, J. M. & VERMEULEN, A. 2005. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 26, 833-76.
- KAUFMANN, S. V. D. H., C; JÜNEMANN, K 2010. Fertilitätsstörungen. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- KECK, C. & BEHRE, H. M. 2002a. *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie 52 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- KECK, C. & BEHRE, H. M. 2002g. Hormonelle Regulation der männlichen Reproduktionsfunktion. In: KECK, C. & BEHRE, H. M. (eds.) *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie 52 Tabellen*. 2., komplett überarb. Aufl ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- KELLY, D. M. & JONES, T. H. 2015. Testosterone and obesity. *Obes Rev*, 16, 581-606.
- KELLY, D. M., NETTLESHIP, J. E., AKHTAR, S., MURALEEDHARAN, V., SELLERS, D. J., BROOKE, J. C., MCLAREN, D. S., CHANNER, K. S. & JONES, T. H. 2014. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci*, 109, 95-103.
- KHERA, M., BHATTACHARYA, R. K., BLICK, G., KUSHNER, H., NGUYEN, D. & MINER, M. M. 2011. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men:

- real-world data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med*, 8, 3204-13.
- KHERA, M., BHATTACHARYA, R. K., BLICK, G., KUSHNER, H., NGUYEN, D. & MINER, M. M. 2012. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS). *Aging Male*, 15, 14-21.
- KHERA, M., CRAWFORD, D., MORALES, A., SALONIA, A. & MORGENTALER, A. 2014. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol*, 65, 115-23.
- KLOCKER, H. G., J.; CATO, A.C.B. 2004. The androgen receptor: molecular biology. In: NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. (eds.) *Testosterone action, deficiency, substitution*. 3. ed ed. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.
- KO, Y. H., MOON DU, G. & MOON, K. H. 2013. Testosterone replacement alone for testosterone deficiency syndrome improves moderate lower urinary tract symptoms: one year follow-up. *World J Mens Health*, 31, 47-52.
- KRAUS, M., GREITHER, T., WENZEL, C., BRAUER-HARTMANN, D., WABITSCH, M. & BEHRE, H. M. 2015. Inhibition of adipogenic differentiation of human SGBS preadipocytes by androgen-regulated microRNA miR-375. *Mol Cell Endocrinol*, 414, 177-85.
- LAMB, J. C., ENGLISH, H., LEVANDOSKI, P. L., RHODES, G. R., JOHNSON, R. K. & ISAACS, J. T. 1992. Prostatic involution in rats induced by a novel 5 alpha-reductase inhibitor, SK&F 105657: role for testosterone in the androgenic response. *Endocrinology*, 130, 685-94.
- LANDRY, D., CLOUTIER, F. & MARTIN, L. J. 2013. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reprod Biol*, 13, 1-14.
- LEE, J. H., KIM, Y., PARK, Y. W. & LEE, D. G. 2014. Relationship between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and total serum testosterone level in healthy middle-aged eugonadal men. *J Sex Med*, 11, 1309-15.
- LEIFKE, E., GORENOI, V., WICHERS, C., VON ZUR MUHLEN, A., VON BUREN, E. & BRABANT, G. 2000. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53, 689-95.
- LESSOV-SCHLAGGAR, C. N., REED, T., SWAN, G. E., KRASNOW, R. E., DECARLI, C., MARCUS, R., HOLLOWAY, L., WOLF, P. A. & CARMELLI, D. 2005. Association of sex steroid hormones with brain morphology and cognition in healthy elderly men. *Neurology*, 65, 1591-6.
- LEYH, H. N., U. 2014. Beningnes Prostatasyndrom. In: SCHMELZ, H.-U., SPARWASSER, C. & WEIDNER, W. (eds.) *Facharztwissen Urologie differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: SpringerMedizin.
- LINDSTEDT, G., NYSTROM, E., MATTHEWS, C., ERNEST, I., JANSON, P. O. & CHATTERJEE, K. 1998. Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSHbeta gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations. *Clin Chem Lab Med*, 36, 663-5.
- LISSBRANT, I. F., LISSBRANT, E., DAMBER, J. E. & BERGH, A. 2001. Blood vessels are regulators of growth, diagnostic markers and therapeutic targets in prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*, 35, 437-52.
- LLEDO GARCIA, E. & JARA RASCON, J. 2013. [Testosterone deficit syndrome in the chronic renal failure patient]. *Arch Esp Urol*, 66, 703-10.
- LUBAHN, D. B., JOSEPH, D. R., SAR, M., TAN, J., HIGGS, H. N., LARSON, R. E., FRENCH, F. S. & WILSON, E. M. 1988. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol*, 2, 1265-75.
- LUE, T. F. 2000. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 342, 1802-13.

- MAHMOUD, A. M., GOEMAERE, S., EL-GAREM, Y., VAN POTTENBERGH, I., COMHAIRE, F. H. & KAUFMAN, J. M. 2003. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 179-84.
- MARIN, P., LONN, L., ANDERSSON, B., ODEN, B., OLBE, L., BENGTSSON, B. A. & BJORNTORP, P. 1996. Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissues in vivo in men: effects of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1018-22.
- MARIN, P., ODEN, B. & BJORNTORP, P. 1995. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 239-43.
- MCNICHOLAS, T. A., DEAN, J. D., MULDER, H., CARNEGIE, C. & JONES, N. A. 2003. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int*, 91, 69-74.
- MEEKER, A. K., HICKS, J. L., PLATZ, E. A., MARCH, G. E., BENNETT, C. J., DELANNOY, M. J. & DE MARZO, A. M. 2002. Telomere shortening is an early somatic DNA alteration in human prostate tumorigenesis. *Cancer Res*, 62, 6405-9.
- MEESEN, S., DEROUET, H. & ALLOUSSI, S. 1992. Kavernosometrie und Kavernosographie. In: DEROUET, H. & ALLOUSSI, S. (eds.) *Erektile Funktionsstörungen Diagnostik, Therapie und Begutachtung*. Berlin [u.a.]: Springer.
- MEIKLE, A. W., ARVER, S., DOBS, A. S., SANDERS, S. W., RAJARAM, L. & MAZER, N. A. 1996. Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1832-40.
- MEINHARDT, U. & MULLIS, P. E. 2002. The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med*, 20, 277-84.
- MENDLER, L., BAKA, Z., KOVACS-SIMON, A. & DUX, L. 2007. Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 361, 237-42.
- MENSINK, G. B., SCHIENKIEWITZ, A., HAFTENBERGER, M., LAMPERT, T., ZIESE, T. & SCHEIDT-NAVE, C. 2013. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 786-94.
- MERSDORF, A. K., W.; JONAS, D. 2010. Anatomie und Physiologie. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- MEULEMAN, E. J., LEGROS, J. J., BOULOUX, P. M., JOHNSON-LEVONAS, A. O., KASPERS, M. J., ELBERS, J. M., GEURTS, T. B. & MEEHAN, A. G. 2015. Effects of long-term oral testosterone undecanoate therapy on urinary symptoms: data from a 1-year, placebo-controlled, dose-ranging trial in aging men with symptomatic hypogonadism. *Aging Male*, 1-7.
- MITCHELL, R., HOLLIS, S., ROTHWELL, C. & ROBERTSON, W. R. 1995. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 42, 501-7.
- MONROE, A. K. & DOBS, A. S. 2013. The effect of androgens on lipids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 20, 132-9.
- MONROE, A. K., DOBS, A. S., PALELLA, F. J., KINGSLEY, L. A., WITT, M. D. & BROWN, T. T. 2014. Morning free and total testosterone in HIV-infected men: implications for the assessment of hypogonadism. *AIDS Res Ther*, 11, 6.
- MOORADIAN, A. D., MORLEY, J. E. & KORENMAN, S. G. 1987. Biological actions of androgens. *Endocr Rev*, 8, 1-28.
- MORELLI, A., FILIPPI, S., MANCINA, R., LUCONI, M., VIGNOZZI, L., MARINI, M., ORLANDO, C., VANNELLI, G. B., AVERSA, A., NATALI, A., FORTI, G., GIORGI, M., JANNINI, E. A., LEDDA, F. & MAGGI, M. 2004. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*, 145, 2253-63.

- MORGENTALER, A., BENESH, J. A., DENES, B. S., KAN-DOBROSKY, N., HARB, D. & MILLER, M. G. 2014. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. *J Sex Med*, 11, 2818-25.
- MORGENTALER, A. & SCHULMAN, C. 2009. Testosterone and prostate safety. *Front Horm Res*, 37, 197-203.
- MORGENTALER, A. & TRAISH, A. M. 2009. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*, 55, 310-20.
- MORLEY, J. E. & PERRY, H. M., 3RD 2000. Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy. *J Lab Clin Med*, 135, 370-8.
- MUDALI, S. & DOBS, A. S. 2004. Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mech Ageing Dev*, 125, 297-304.
- MUELLER, S. C., GRISSOM, E. M. & DOHANICH, G. P. 2014. Assessing gonadal hormone contributions to affective psychopathologies across humans and animal models. *Psychoneuroendocrinology*, 46, 114-28.
- MULLIGAN, T., FRICK, M. F., ZURAW, Q. C., STEMHAGEN, A. & MCWHIRTER, C. 2006. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*, 60, 762-9.
- MUNGAN, A. G., EROL, B., AKDUMAN, B., BOZDOGAN, G., KIRAN, S., YESILLI, C. & MUNGAN, N. A. 2007. Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: necessity of reference validation in a Turkish population. *Clin Chem Lab Med*, 45, 912-6.
- MYERS, R. P. 2000. Structure of the adult prostate from a clinician's standpoint. *Clin Anat*, 13, 214-5.
- NAUMANN, C. M. V. D. H., C.; JÜNEMANN K.-P. 2010. Erektile Dysfunktion. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- NEAVES, W. B., JOHNSON, L. & PETTY, C. S. 1985. Age-related change in numbers of other interstitial cells in testes of adult men: evidence bearing on the fate of Leydig cells lost with increasing age. *Biol Reprod*, 33, 259-69.
- NETLEY, C. 1987. Predicting intellectual functioning in 47,XXY boys from characteristics of sibs. *Clin Genet*, 32, 24-7.
- NETTLESHIP, J. E., JONES, R. D., CHANNER, K. S. & JONES, T. H. 2009. Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res*, 37, 91-107.
- NIESCHLAG, E. 1981. [Is methyltestosterone no longer used therapeutically?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 106, 1123-5.
- NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. 2004a. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. In: NIESCHLAG, E., BEHRE, H. M., NIESCHLAG, S. & EBRARY INC (eds.) *Testosterone action, deficiency, substitution*. 3rd ed ed. Cambridge, U.K ;New York, NY, USA: Cambridge University Press.
- NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. 2004h. Testosterone and erection. In: NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. (eds.) *Testosterone action, deficiency, substitution*. 3. ed ed. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.
- NIGRO, N., CHRIST-CRAIN, M. & MEIER, C. 2014. Hormonersatzbehandlung in der Andropause. *Ther Umsch*, 71, 229-37.
- NIH-CONSENSUS-CONFERENCE 1993. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 270, 83-90.
- NIKOLAENKO, L., JIA, Y., WANG, C., DIAZ-ARJONILLA, M., YEE, J. K., FRENCH, S. W., LIU, P. Y., LAUREL, S., CHONG, C., LEE, K., LUE, Y., LEE, W. N. & SWERDLOFF, R. S. 2014. Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats. *Endocrinology*, 155, 417-28.
- OKADA, K., YAMAGUCHI, K., CHIBA, K., MIYAKE, H. & FUJISAWA, M. 2014. Comprehensive evaluation of androgen replacement therapy in aging Japanese men with late-onset hypogonadism. *Ageing Male*, 17, 72-5.

- OZBEK, E., TASCI, A. I., ILBEY, Y. O., SIMSEK, A., SOMAY, A. & METIN, G. 2010. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl*, 33, 623-8.
- PARK, J., CHO, S. Y., JEONG, S. H., LEE, S. B., SON, H. & JEONG, H. 2015. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection via biopsy. *BJU Int*.
- PARK, K., KU, J. H., KIM, S. W. & PAICK, J. S. 2005. Risk factors in predicting a poor response to sildenafil citrate in elderly men with erectile dysfunction. *BJU Int*, 95, 366-70.
- PARK, Y. W., KIM, S. B., KWON, H., KANG, H. C., CHO, K., LEE, K. I., KIM, Y. J. & LEE, J. H. 2013. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology*, 82, 674-9.
- PATEL, U., AMIN, Z., FRIEDMAN, E., VALE, J., KIRBY, R. W. & LEES, W. R. 1993. Colour flow and spectral Doppler imaging after papaverine-induced penile erection in 220 impotent men: study of temporal patterns and the importance of repeated sampling, velocity asymmetry and vascular anomalies. *Clin Radiol*, 48, 18-24.
- PEARL, J. A., BERHANU, D., FRANCOIS, N., MASSON, P., ZARGAROFF, S., CASHY, J. & MCVARY, K. T. 2013. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 190, 1828-33.
- PM., S. M. Z. M. S. 1995. Male Breast Cancer. *Onkologie*, 18, 16-21.
- POECK, K., HACKE, W. & POECK, H. 2006. Hypophysentumoren. *Neurologie mit 85 Tabellen*; . 12., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Heidelberg: Springer.
- PONHOLZER, A. & MADERSBACHER, S. 2009. Re: Christina Wang, Eberhard Nieschlag, Ronald Swerdloff, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-30. *Eur Urol*, 55, e92; author reply e93-4.
- PORST, H., VARDI, Y., AKKUS, E., MELMAN, A., PARK, N. C., SEFTEL, A. D., TELOKEN, C. & WYLLIE, M. 2010. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 7, 414-44.
- PRADIDARCHEEP, W. 2008. Lower urinary tract symptoms and its potential relation with late-onset hypogonadism. *Aging Male*, 11, 51-5.
- PREVOST, G., EAS, F. & KUHN, J. M. 2014. [Plasma testosterone, obesity, metabolic syndrome and diabetes]. *Presse Med*, 43, 186-95.
- RANDALL, V. A. 1994. Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 8, 405-31.
- RAYCHAUDHURI, B. & CAHILL, D. 2008. Pelvic fasciae in urology. *Ann R Coll Surg Engl*, 90, 633-7.
- RAYNAUD, J. P. 2006. Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 102, 261-6.
- RAYNAUD, J. P., GARDETTE, J., ROLLET, J. & LEGROS, J. J. 2013. Prostate-specific antigen (PSA) concentrations in hypogonadal men during 6 years of transdermal testosterone treatment. *BJU Int*, 111, 880-90.
- REID, K., SURRIDGE, D. H., MORALES, A., CONDRA, M., HARRIS, C., OWEN, J. & FENEMORE, J. 1987. Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. *Lancet*, 2, 421-3.
- RHODEN, E. L. & MORGENTALER, A. 2006. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res*, 18, 201-5.
- RICHTER, V., SAVERY, M. D., GASSMANN, M., BAUM, O., DAMIANO, E. R. & PRIES, A. R. 2011. Excessive erythrocytosis compromises the blood-endothelium interface in erythropoietin-overexpressing mice. *J Physiol*, 589, 5181-92.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2010. Prostata. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*, 98 ff.
- RODRIGUEZ-TOLRA, J., TORREMADE BARREDA, J., DEL RIO, L., DI GREGORIO, S. & FRANCO MIRANDA, E. 2013. Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome. *Aging Male*, 16, 184-90.

- ROMMERTS, F. F. G. 2004. Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non-genomic actions. In: NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. (eds.) *Testosterone action, deficiency, substitution*. 3. ed ed. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.
- ROSELLI, C. E., KLOSTERMAN, S. & RESKO, J. A. 2001. Anatomic relationships between aromatase and androgen receptor mRNA expression in the hypothalamus and amygdala of adult male cynomolgus monkeys. *J Comp Neurol*, 439, 208-23.
- ROSEN, R. C., RILEY, A., WAGNER, G., OSTERLOH, I. H., KIRKPATRICK, J. & MISHRA, A. 1997. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 49, 822-30.
- ROSENTHAL, B. D., MAY, N. R., METRO, M. J., HARKAWAY, R. C. & GINSBERG, P. C. 2006. Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone. *Urology*, 67, 571-4.
- ROSNER, W. 1991. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 20, 697-720.
- SAAD, F. 2012. Androgen therapy in men with testosterone deficiency: can testosterone reduce the risk of cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev*, 28 Suppl 2, 52-9.
- SAAD, F., GOOREN, L., HAIDER, A. & YASSIN, A. 2007. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl*, 53, 353-7.
- SAAD, F., GOOREN, L. J., HAIDER, A. & YASSIN, A. 2008. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl*, 29, 102-5.
- SAAD, F., HAIDER, A., DOROS, G. & TRAISH, A. 2013. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, 21, 1975-81.
- SAAD, F., YASSIN, A., DOROS, G. & HAIDER, A. 2015. 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. *Int J Obes (Lond)*.
- SAKAMOTO, H., KUROSAWA, K., SUDOU, N., ISHIKAWA, K., OGAWA, Y. & YOSHIDA, H. 2005. Impact of aging on penile hemodynamics in men responding normally to prostaglandin injection: a power Doppler study. *Int J Urol*, 12, 745-50.
- SALOM, M. G. & JABALOYAS, J. M. 2010. [Testosterone deficit syndrome and erectile dysfunction]. *Arch Esp Urol*, 63, 663-70.
- SCHATZL, G., BROSSNER, C., SCHMID, S., KUGLER, W., ROEHRICH, M., TREU, T., SZALAY, A., DJAVAN, B., SCHMIDBAUER, C. P., SOREGI, S. & MADERSBACHER, S. 2000. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology*, 55, 397-402.
- SCHUBERT, M., MINNEMANN, T., HUBLER, D., ROUSKOVA, D., CHRISTOPH, A., OETTEL, M., ERNST, M., MELLINGER, U., KRONE, W. & JOCKENHOVEL, F. 2004. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 5429-34.
- SELVIN, E., BURNETT, A. L. & PLATZ, E. A. 2007. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*, 120, 151-7.
- SHARMA, R., ONI, O. A., GUPTA, K., CHEN, G., SHARMA, M., DAWN, B., SHARMA, R., PARASHARA, D., SAVIN, V. J., AMBROSE, J. A. & BARUA, R. S. 2015. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*.
- SHIN, B. S., HWANG, E. C., IM, C. M., KIM, S. O., JUNG, S. I., KANG, T. W., KWON, D. D., PARK, K. & RYU, S. B. 2010. Is a decreased serum testosterone level a risk factor for prostate cancer? A cohort study of Korean men. *Korean J Urol*, 51, 819-23.

- SHORES, M. M., ARNOLD, A. M., BIGGS, M. L., LONGSTRETH, W. T., JR., SMITH, N. L., KIZER, J. R., CAPPOLA, A. R., HIRSCH, C. H., MARCK, B. T. & MATSUMOTO, A. M. 2014. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81, 746-53.
- SIMON, D., PREZIOSI, P., BARRETT-CONNOR, E., ROGER, M., SAINT-PAUL, M., NAHOUL, K. & PAPOZ, L. 1992. The influence of aging on plasma sex hormones in men: the Telecom Study. *Am J Epidemiol*, 135, 783-91.
- SIMONI, M., BEHRE, H. M. & BERGMANN, M. 2000. Primary Testicular Failure. In: DE GROOT, L. J., BECK-PECCOZ, P., CHROUSOS, G., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., KOCH, C., MCLACHLAN, R., NEW, M., REBAR, R., SINGER, F., VINIK, A. & WEICKERT, M. O. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- SINCLAIR, M., GROSSMANN, M., GOW, P. J. & ANGUS, P. W. 2015. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*, 30, 244-51.
- SINGH, R., ARTAZA, J. N., TAYLOR, W. E., GONZALEZ-CADAVID, N. F. & BHASIN, S. 2003. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*, 144, 5081-8.
- SOMA, P. & PRETORIUS, E. 2015. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 14, 96.
- SONI, V. P. A.-W. K., M. 2014. Erectile Dysfunction and Infertility. In: MULHALL, J. P. & HSIAO, W. (eds.) *Men's Sexual Health and Fertility A Clinician's Guide*. New York, NY ;s.l.: Springer New York.
- SRINIVAS-SHANKAR, U. & WU, F. C. 2009. Frailty and muscle function: role for testosterone? *Front Horm Res*, 37, 133-49.
- STANWORTH, R. D. & JONES, T. H. 2009. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*, 37, 74-90.
- STIEF, C. G. 1999. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie. In: STIEF, C. G. & BECKER, A. J. (eds.) *ZeitgemäÙe Therapie der erektilen Dysfunktion Diagnostik und Therapie ; mit 7 Tabellen*. Berlin [u.a.]: Springer.
- STIEF, C. G. & BECKER, A. J. 1999. *ZeitgemäÙe Therapie der erektilen Dysfunktion Diagnostik und Therapie ; mit 7 Tabellen*, Berlin [u.a.], Springer.
- STROLLO, F., STROLLO, G., MORE, M., MAGNI, P., MACCHI, C., MASINI, M. A., CARUCCI, I., CELOTTI, F., RUSCICA, M. & GENTILE, S. 2013. Low-intermediate dose testosterone replacement therapy by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients. *Aging Male*, 16, 33-7.
- SUN, K., LIANG, G. Q., CHEN, X. F., PING, P., YAO, W. L., ZHANG, S. J., WANG, B., SUN, Y. H. & LI, Z. 2012. Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities. *Asian J Androl*, 14, 338-40.
- SUNCHATAWIRUL, K., TANTIWONGSE, K., CHATHAISONG, P., THONGYEN, S., CHUMPATHAT, N. & MANOSUTHI, W. 2012. Hypogonadism among HIV-infected men in Thailand. *Int J STD AIDS*, 23, 876-81.
- SUNG, B. J., HWANG, K. Y., JEON, Y. H., LEE, J. I., HEO, Y. S., KIM, J. H., MOON, J., YOON, J. M., HYUN, Y. L., KIM, E., EUM, S. J., PARK, S. Y., LEE, J. O., LEE, T. G., RO, S. & CHO, J. M. 2003. Structure of the catalytic domain of human phosphodiesterase 5 with bound drug molecules. *Nature*, 425, 98-102.
- SWERDLOFF, R. S., WANG, C., CUNNINGHAM, G., DOBS, A., IRANMANESH, A., MATSUMOTO, A. M., SNYDER, P. J., WEBER, T., LONGSTRETH, J. & BERMAN, N. 2000. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 4500-10.
- TEK, M., BALLI, E., CIMEN, B., EFESYOY, O., OGUZ, I. & CAYAN, S. 2010. The effect of testosterone replacement therapy on bladder functions and histology in orchiectomized mature male rats. *Urology*, 75, 886-90.

- TELLI, O., SARICI, H., EKICI, M., OZGUR, B. C., DOLUOGLU, O. G., EROGLU, M. & TELLI, T. A. 2015. Does metabolic syndrome or its components associate with prostate cancer when diagnosed on biopsy? *Ther Adv Med Oncol*, 7, 63-7.
- THÜROFF, J. 2010a. Hodenschwellung. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- THÜROFF, J. 2010d. Lageanomalien des Hodens. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- THÜROFF, J. 2010e. Tumoren. In: HAUTMANN, R. & PETRICONI, R. D. (eds.) *Urologie mit 143 Tabellen, Springer-Lehrbuch*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.
- TIRABASSI, G., GIOIA, A., GIOVANNINI, L., BOSCARO, M., CORONA, G., CARPI, A., MAGGI, M. & BALERCIA, G. 2013. Testosterone and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*, 8 Suppl 1, S65-9.
- TRÄGER, L. 1977. *Steroidhormone: Biosynthese, Stoffwechsel, Wirkung*, Berlin, Springer Verlag.
- TRAISH, A. M., GUAY, A., FEELEY, R. & SAAD, F. 2009a. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl*, 30, 10-22.
- TRAISH, A. M., MUNARRIZ, R., O'CONNELL, L., CHOI, S., KIM, S. W., KIM, N. N., HUANG, Y. H. & GOLDSTEIN, I. 2003. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl*, 24, 381-7.
- TRAISH, A. M., PARK, K., DHIR, V., KIM, N. N., MORELAND, R. B. & GOLDSTEIN, I. 1999. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*, 140, 1861-8.
- TRAISH, A. M., SAAD, F., FEELEY, R. J. & GUAY, A. 2009b. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl*, 30, 477-94.
- TRAISH, A. M., SAAD, F. & GUAY, A. 2009c. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*, 30, 23-32.
- TRAISH, A. M., TOSELLI, P., JEONG, S. J. & KIM, N. N. 2005. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl*, 26, 242-8.
- TRAVISON, T. G., SHABSIGH, R., ARAUJO, A. B., KUPELIAN, V., O'DONNELL, A. B. & MCKINLAY, J. B. 2007. The natural progression and remission of erectile dysfunction: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 177, 241-6; discussion 246.
- TROTTMANN, M., MARCON, J., POMPE, S., STROBACH, D., BECKER, A. J. & STIEF, C. G. 2015. [Conservative therapy of erectile dysfunction]. *Urologe A*, 54, 668-75.
- TSERTSVADZE, A., FINK, H. A., YAZDI, F., MACDONALD, R., BELLA, A. J., ANSARI, M. T., GARRITTY, C., SOARES-WEISER, K., DANIEL, R., SAMPSON, M., FOX, S., MOHER, D. & WILT, T. J. 2009. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 151, 650-61.
- UNGUREANU, M. C., COSTACHE, II, PREDA, C., MOGOS, V., VULPOI, C. & LEUSTEAN, L. 2015. Myths and Controversies in Hypogonadism Treatment of Aging Males. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 119, 325-33.
- VAN LEENDERS, G. J., GAGE, W. R., HICKS, J. L., VAN BALKEN, B., AALDERS, T. W., SCHALKEN, J. A. & DE MARZO, A. M. 2003. Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol*, 162, 1529-37.
- VELDHUIS, J. D. 2000. Recent neuroendocrine facets of male reproductive aging. *Exp Gerontol*, 35, 1281-308.

- VELDHUIS, J. D. & IRANMANESH, A. 2005. Short-term aromatase-enzyme blockade unmasks impaired feedback adaptations in luteinizing hormone and testosterone secretion in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 211-8.
- VELDHUIS, J. D., URBAN, R. J., LIZARRALDE, G., JOHNSON, M. L. & IRANMANESH, A. 1992. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 707-13.
- VELDHUIS, J. D., ZWART, A., MULLIGAN, T. & IRANMANESH, A. 2001. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 529-35.
- VERMEULEN, A. & KAUFMAN, J. M. 1992. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 704-6.
- VERMEULEN, A., K. J., GIAGULLI VA 1996. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.*, 81(5), 1821-6.
- VERMEULEN, A., VERDONCK, L. & KAUFMAN, J. M. 1999. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3666-72.
- VON THESLING SWEET, G. S., A.-W. 2014. Physiology of erection. In: MULHALL, J. P. & HSIAO, W. (eds.) *Men's Sexual Health and Fertility A Clinician's Guide*. New York, NY ;s.l.: Springer New York.
- WALDKIRCH, E., BECKER, A. & STIEF, C. 2014. Erektile Dysfunktion. In: SCHMELZ, H.-U., SPARWASSER, C. & WEIDNER, W. (eds.) *Facharztwissen Urologie Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer.
- WANG, C., CUNNINGHAM, G., DOBS, A., IRANMANESH, A., MATSUMOTO, A. M., SNYDER, P. J., WEBER, T., BERMAN, N., HULL, L. & SWERDLOFF, R. S. 2004. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2085-98.
- WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R., BEHRE, H. M., HELLSTROM, W. J., GOOREN, L. J., KAUFMAN, J. M., LEGROS, J. J., LUNENFELD, B., MORALES, A., MORLEY, J. E., SCHULMAN, C., THOMPSON, I. M., WEIDNER, W. & WU, F. C. 2008. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*, 159, 507-14.
- WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R., BEHRE, H. M., HELLSTROM, W. J., GOOREN, L. J., KAUFMAN, J. M., LEGROS, J. J., LUNENFELD, B., MORALES, A., MORLEY, J. E., SCHULMAN, C., THOMPSON, I. M., WEIDNER, W., WU, F. C., INTERNATIONAL SOCIETY OF, A., INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF AGING, M., EUROPEAN ASSOCIATION OF, U., EUROPEAN ACADEMY OF, A. & AMERICAN SOCIETY OF, A. 2009. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl*, 30, 1-9.
- WANG, C., SWERDLOFF, R. S., IRANMANESH, A., DOBS, A., SNYDER, P. J., CUNNINGHAM, G., MATSUMOTO, A. M., WEBER, T., BERMAN, N. & TESTOSTERONE GEL STUDY, G. 2000. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2839-53.
- WARBURTON, D., HOBAUGH, C., WANG, G., LIN, H. & WANG, R. 2015. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer. *Asian J Androl*.
- WEISS, J., AXELROD, L., WHITCOMB, R. W., HARRIS, P. E., CROWLEY, W. F. & JAMESON, J. L. 1992. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med*, 326, 179-83.
- WIKSTROM, P., WESTIN, P., STATTIN, P., DAMBER, J. E. & BERGH, A. 1999. Early castration-induced upregulation of transforming growth factor beta1 and its receptors is associated with tumor cell apoptosis and a major decline in serum prostate-specific antigen in prostate cancer patients. *Prostate*, 38, 268-77.

- WILLIAMS, G. 2012. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER-alpha and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*, 351, 269-78.
- WILSON, J. D., GRIFFIN, J. E. & RUSSELL, D. W. 1993. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*, 14, 577-93.
- XUAN, X. J., BAI, G., ZHANG, C. X., XU, C., LU, F. D., PENG, Y., MA, G., HAN, C. H. & CHEN, J. 2015. The application of color Doppler flow imaging in the diagnosis and therapeutic effect evaluation of erectile dysfunction. *Asian J Androl*.
- YAMAGUCHI, K., ISHIKAWA, T., CHIBA, K. & FUJISAWA, M. 2011. Assessment of possible effects for testosterone replacement therapy in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Andrologia*, 43, 52-6.
- YASSIN, D. J., DOROS, G., HAMMERER, P. G. & YASSIN, A. A. 2014a. 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. *J Sex Med*, 11, 1567-76.
- YASSIN, D. J., EL DOUAIHY, Y., YASSIN, A. A., KASHANIAN, J., SHABSIGH, R. & HAMMERER, P. G. 2014c. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. *World J Urol*, 32, 1049-54.
- YEAP, B. B. 2014. Hormonal changes and their impact on cognition and mental health of ageing men. *Maturitas*, 79, 227-35.
- ZAMBON, J. P., BATEZINI, N. S., KARAM, A. J., JR., CONCEICAO, R. D., CARVALHO, J. A. & ALMEIDA, F. G. 2013. Uroflowmetry in a large population of Brazilian men submitted to a health check up program and its correlation with IPSS and prostate size. *Int Braz J Urol*, 39, 841-6.
- ZHANG, X. H., MORELLI, A., LUCONI, M., VIGNOZZI, L., FILIPPI, S., MARINI, M., VANNELLI, G. B., MANCINA, R., FORTI, G. & MAGGI, M. 2005. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol*, 47, 409-16; discussion 416.
- ZHANG, X. W., LIU, Z. H., HU, X. W., YUAN, Y. Q., BAI, W. J., WANG, X. F., SHEN, H. & ZHAO, Y. P. 2012. Androgen replacement therapy improves psychological distress and health-related quality of life in late onset hypogonadism patients in Chinese population. *Chin Med J (Engl)*, 125, 3806-10.
- ZHENG, Y., SHEN, X. B., ZHOU, Y. Z., MA, J., SHANG, X. J. & SHI, Y. J. 2015. [Effect and safety of testosterone undecanoate in the treatment of late-onset hypogonadism: a meta-analysis]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 21, 263-71.
- ZITZMANN, M. 2009. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res*, 37, 52-61.
- ZITZMANN, M. & NIESCHLAG, E. 2004. Androgens and Erythropoiesis. In: NIESCHLAG, E. & BEHRE, H. M. (eds.) *Testosterone*. Cambridge: Cambridge University Press.
- ZITZMANN, M. & NIESCHLAG, E. 2007. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 3844-53.

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Frank Sommer für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und die umfassende Begleitung meiner Dissertation. Ausgesprochen hervorheben möchte ich an dieser Stelle die besonders persönliche und zuverlässige Art der Betreuung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt aus dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit im Hinblick auf die statistische Auswertung der Datenbank.

Für das Ermöglichen der Ausbildung und besonders für die Unterstützung während der Zeit der Anfertigung der Dissertation danke ich meinen Eltern, Dr. Anke Steinhoff und Dr. Volker Steinhoff sehr.

Darüber hinaus danke ich meiner Freundin, Frau Amélie Isabelle Charlotte Soltow, die mich stets in jeder Hinsicht gestärkt und unterstützt hat.

9. Lebenslauf

Wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

10. Selbstständigkeitserklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten geprüft werden kann.

Lars Steinhoff