

Neue Sichtweise auf ein altbekanntes Problem

Testosteronersatz – ein Paradigmenwechsel

Im Zentrum des strukturellen Verfalles und der zunehmend insuffizienten Kompensationsmöglichkeiten des Menschen stehen multiple hormonelle Fehlregulationen. Sie sind parallel zu Alters- und Krankheitsverlauf anzutreffen und mit diesen Prozessen kausal verbunden und bedeuten Abnahme physiologischer Reserven und Ausbildung einer Sarkopenie sowie Funktionsverlust zahlreicher Organsysteme. Ausschlaggebend sind dabei die vielen unterschiedlichen anabolen Parameter und unter den anabolen Hormonen nehmen die Androgene eine Spitzenposition ein. Jeder Funktionsverlust des gonadalen Systems muss daher zwangsläufig den Alterungsprozess beeinflussen.

Die Liste der Ursachen eines Hypogonadismus beim Mann ist bemerkenswert lang und reicht von genetischen bzw. hypophysären Formen über testikuläre Störungen, Lageanomalien, testikuläre Defizite, Entzündungen, Tumoren bis zu negativen Auswirkungen zahlreicher Allgemeinerkrankungen.

Die weitaus häufigste Form des Hypogonadismus, der Late Onset Hypogonadismus (LOH), beruht nun auf einer hypothalamischen Dysregulation und einem gleichzeitigen testikulären Funktionsverlust, gehört also eigentlich zu den gemischten Formen. Es trifft Männer, die eine normale Pubertät und Geschlechtsentwicklung durchlaufen haben und normale Geschlechtsmerkmale aufweisen (5). Nach der höchsten Plateauphase des Testosterons beim Mann zwischen 20–40 Jahren kommt es physiologischerweise zu einer stetigen Abnahme, so dass ab dem 45. Lebensjahr zunehmend mehr Männer hypoandrogen sind (1–4).



Dr. med. Christian Sigg
Zürich

Schwachstellen in der LOH Definition lassen sich leicht ausmachen:

- Die Abnahme von DHEA ist nahezu immer mit dem Testosteronverlust vergesellschaftet und der einseitige Bezugspunkt «Testosteron» genügt deshalb nicht als Definitionskriterium, um allein die Symptome des LOH zu erklären.
- Ob tatsächlich die Testosteronspiegel junger Erwachsener ein geeigneter Bezugspunkt auch für die Gesundheit des älteren Mannes und damit relevant sind, muss in Frage gestellt werden. Vieles spricht dafür, dass beim älteren Mann durchaus auch etwas niedrigere Testosteronspiegel zur Aufrechterhaltung der normalen körperlichen und sexuellen Funktionen genügen.

Testosteron ist ein wichtiger Marker für die Andropause, aber eben nur einer. Dies erklärt, weshalb keine oder nur ungenügende Abdeckung zwischen Testosteronwerten und der Auswertung der gängigen Beschwerdefragebogen möglich war (6–9).

Nimmt Testosteron im Alter wirklich ab?

Unbestritten nimmt beim Mann mit zunehmendem Alter die Testosteronproduktion ab (3, 4, 10–12). Während das biologisch aktive freie Testosteron jährlich (zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr) um 1.2% vermindert wird, steigt im Gegenzug das SHBG im gleichen Ausmass an.

In der sog. Baltimorestudie (11) wiesen beachtliche 20% der Männer über 60 Jahre und sogar 50% der Männer über 80 Jahre einen erniedrigten Gesamttestosteronspiegel auf, wie dies auch spätere Studien bestätigen (11, 13, 14).

Noch höher liegen diese Werte, wenn das freie Testosteron als Massstab angenommen wird (12). Neuere Studien berichten sogar über 37.8% Prävalenz des Testosteronmangels bei Männern über 45 Jahren (15).

Wann muss man an Testosteron denken?

Bei der eindrücklichen langen Liste von Zeichen und Beschwerden muss grundsätzlich – ob ursprünglich oder begleitend – an einen Testosteronmangel gedacht werden (Tab. 1).

Bei zahlreichen eindeutig definierten Krankheitsbildern liegt der Verdacht auf einen Testosteronmangel nahe und eine weiterge-

TAB. 1 Klinische Zeichen eines Testosteronmangels

• Vermindertes Hodenvolumen
• Männliche Infertilität
• Verminderte Sekundär- und Primärbehaarung
• Gynäkomastie
• Verminderte Muskelmasse und -kraft
• Visceral obesity
• Metabolisches Syndrom
• Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2
• Verminderte Knochendichte (Osteoporose) mit Frakturen durch inadäquates Trauma
• Milde Anämie
• Sexuelle Symptome: Libidoabnahme und geringere sexuelle Aktivität
• Erektile Dysfunktion
• Geringere Anzahl und vermindert starke nächtliche Erektionen
• Kognitive und psychosoziale Symptome
• Veränderte Stimmungslage, Fatigue and Stress
• Schlafstörungen
• Depression
• Verminderte kognitive Funktion

hende einschlägige Untersuchung ist indiziert, wie die Europäische Urologen Gesellschaft 2017 empfiehlt (Tab. 2).

Ist der Testosteronabfall wirklich so einfach zu erfassen?

Betrachtet man diese zahlreichen und grossen Studien genauer, wird es klar, dass die Gonadopause – also das Altern – von einem zwar individuell unterschiedlichen Testosteronabfall begleitet ist, der aber insgesamt nur langsam fortschreitet. Der altersbedingte hypergonadotrope Hypogonadismus wird deshalb bei sehr vielen Männern erst im späteren Lebensalter relevant werden (3, 16, 17). Damit müssen auch andere Faktoren mit verantwortlich sein, die in Tabelle 3 dargestellt sind (1, 2, 14).

Klinik und Anamnese: Woran erkennt man einen Testosteronmangel?

Symptome eines Testosteronmangels können sowohl bei hypergonadotropen (11%), bei eugonadotropen (25%) wie auch bei hypogonadotropen Männern (64%) vorkommen (18).

Dem Geschehen liegt primär eine hypothalamische Dysregulation zugrunde, also eine sekretorische Erschöpfung des Hypothalamus mit zunehmendem Lebensalter. Dies erklärt schliesslich auch, weshalb andere endokrine Systeme «mitmachen». Die LH Spiegel mögen durchaus noch normal sein, die Pulsamplitude bei gleicher Pulsfrequenz nimmt aber ab. Morgendliche Testosteronspiegel der älteren Männer entsprechen deshalb den abendlich tiefen Werten junger Männer (19, 20).

Grundsätzlich müssen die Symptome des Testosteronmangels unterschieden werden in

- ▶ somatische, objektivierbare Kriterien
- ▶ und subjektive Beschwerden (bis hin zu Befindlichkeitsstörungen ohne Krankheitswert).

Es ist äusserst bemerkenswert, dass es kein einziges pathognomonisches Symptom für ein Testosterondefizit gibt, erst die Summe aller vorgebrachten und diagnostizierten Beschwerden und die Fakten lassen auf einen Androgenmangel schliessen.

Typisches klinisches Beschwerdebild des LOH Patienten

Die Symptome treten mehr oder weniger regelmässig in einer Reihenfolge auf, die von einem abnehmenden Androgenspiegel vorgezeichnet ist: Störungen der Sexualfunktion, später dermatologische Zeichen, Abnahme der Muskelkraft, Anämie, Osteoporose, erektile Dysfunktionen meist auch vegetative und subjektive Beschwerden (19, 21–23). Die Sarkopenie setzt bereits in der dritten Lebensdekade ein (22) und ein 70j Mann weist rund 12 kg weniger fettfreie Körpermasse auf als ein junger Mann (23).

Da im gleichen Zeitraum die Fettmasse mehr zunimmt, steigt das Körpergewicht trotz Gewebeabbau dauernd an und es kommt zur Verlagerung des Fettes in den Abdominalraum, gefolgt von zunehmender Insulinresistenz und anderen metabolischen Veränderungen (24–28). Osteopenie und Osteoporose werden bei Androgenmangelpatienten in zwei Dritteln der Fälle gefunden und Zusammenhänge mit einem Androgenmangel bei älteren Osteoporosepatienten sind damit in jedem Fall zu postulieren, labortechnisch nachzuweisen oder auszuschliessen (10).

Während die Erektionsfähigkeit heute eindeutig funktionierenden organischen Mechanismen zugeordnet wird (Männer mit und ohne

TAB. 2	Krankheitsbilder, die mit Testosteronmangel eng verknüpft sind
	• Sexualstörungen
	• Diabetes mellitus Typ 2
	• Metabolisches Syndrom
	• Adipositas
	• Hypophysenpathologie inklusive Tumoren und Nekrosen
	• Behandlung mit Testosteronsenkenden Medikamenten (Kortikosteroide/ Opiate)
	• Mittelschwere/schwere obstruktive Lungenerkrankungen
	• Infertilität
	• Osteoporose
	• HIV Infektion und Sarkopenie

TAB. 3	Pathophysiologische Ko-Faktoren einer LOH Entwicklung
	• Partielle Nebennierenrindeninsuffizienz (in 80% der LOH Fälle)
	• Hypothalamische Dysfunktionen (1,2)
	• Suppressionen durch erhöhte Oestrogenspiegel

erektile Dysfunktion zeigen keine Unterschiede in veränderten Testosteronwerten (30)), gilt Testosteron als «Markerhormon» für die Libido (15, 29). Der Libidoverlust tritt auch als erstes Symptom in der Abnahmekaskade auf.

Obschon die bisherigen Studienansätze eine enge Zuordnung subjektiver Beschwerden zu Androgenmangelzuständen nicht darlegen konnten, sind doch positive Stimmungen und verringerte depressive Verstimmungen bei jungen Männern mit klassischen Formen des Hypogonadismus unter Hormonersatzbehandlungen eindrücklich und erwiesen (31–33). Es fällt auf, wie oft eine erfolgreiche Ersatzbehandlung zu besserer Energie, verminderter Ängstlichkeit, Nervosität und Müdigkeit führt (34).

Und wie objektivieren?

Am Anfang steht die klinische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Fettverteilungsmuster, Muskelatrophien und den Genitalstatus. Zudem sind immer eine digitale Prostatapalpation sowie eine Ultraschalldokumentation der Prostatagrösse und allfälliger Pathologien durchzuführen.

Im Sinne eines Minimalprogrammes sollte ein Androgenmangel-syndrom durch Bestimmung morgendlicher Testosteronwerte, des freien Testosterons, LH und SHBG erfolgen. Liegt der Testosteronwert unter 12.1 nmol/l gilt die Diagnose eines Hypogonadismus als gesichert.

Dabei gilt es zu beachten, dass die Zeichen eines Testosteronmangels in charakteristischer Reihenfolge bei abnehmender Konzentration auftreten: ein erheblicher Libidoverlust ab 15 nmol/l, Abnahme morgendlicher Erektionen ab 11 nmol/l und eine Erektile Dysfunktion (ED) bei 8.5 nmol/l (19, 21).

Tiefe LH Werte müssen immer Anlass sein, einer Prolaktinsekretionsanomalie nachzugehen. Weitere Hormonbestimmungen wie DHT und Estradiol sind in den meisten Fällen primär nicht notwendig.

Ein Problem stellen die heute noch zum Einsatz kommenden unterschiedlichen Labormethoden dar, die zu abweichender Beurteilung und heftiger Verwirrung führen können. Damit ist es ratsam, beim eigenen Labor nach der angewandten Messmethode zu fragen (35).

Wie häufig ist denn eigentlich der Testosteronmangel?

Bemerkenswerterweise ist der Hormonmangel «national» verschieden: nach den Richtlinien der Deutschen und Schweizerischen Gesellschaften beginnt er bei 12.1 nmol/l, bei den Spaniern aber erst bei 9 nmol/l, den Briten bei 8 nmol/l und bei den Franzosen sogar bei 7.5 nmol/l! Im Klartext: während ein Deutscher längst hypogonadal ist, marschiert der Franzose mit normalen Testosteronwerten durchs Leben...

Folgt man den internationalen Richtlinien, so sind

- nach der European Male Aging Study EMAS 0.1% (40-49j) bis 5.1% (70-79j) aller Männer hypogonadal,
- nach der Boston Area Community Health Survey BACHS 5.6% bis 18.4% und
- nach der norddeutschen Study of Health in Pomerania SHIP 10.4% der Männer betroffen.
- Legt man die Definition des kompensierten Hypogonadismus den Zahlen zugrunde, ergeben sich Frequenzen von 2.8% bis 21.1%.

Vereinfacht lässt sich sagen, dass rund 5% aller Männer zu wenig Testosteron haben. Umgerechnet auf die Schweizer Bevölkerung bedeutet dies, dass 80 000 Männer definitiv zu geringe Testosteronspiegel aufweisen – davon werden aber weniger als 10% behandelt, wie Zahlen der Hormonverschreibungen errechnen lassen!

Erweitertes fakultatives Diagnoseprogramm

Neben Oestradiol, Dihydrotestosteron und FSH umfasst ein erweitertes Diagnoseprogramm auch Blutbild, Leberwerte und Fettstoffwechsel. Zur Abschätzung der Knochenmineralisation und Nachweis einer Osteopenie oder Osteoporose sind DEXA Messungen indiziert, vorzugsweise wenn Knochenschmerzen angegeben werden oder sich pathologische Frakturen in der Vorgeschichte finden.

Kontraindikationen – die Liste wird kürzer...

Nach wie vor gilt ein bekanntes un- oder noch nicht behandeltes Prostatakarzinom (PCA) als Kontraindikation.

Paradigmenwechsel: dass eine HRT ein «schlafendes PCA» aktivieren würde, gilt heute als definitiv widerlegt (1, 5, 41).

In gross angelegten, epidemiologischen Studien zumindest fand sich kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Testosteron und PCA.

Zudem scheint es unwahrscheinlich, dass eine Testosteron-Ersatztherapie (TRT) bei Männern zu einer de-novo Entwicklung eines PCA führen könnte (5).

Da Testosteron die Hämatopoese stimuliert, muss ein erhöhter Hämatokrit von > 50 % zunächst abgeklärt werden und gilt als Kontraindikation für die Einleitung eines Hormonersatzes.

Ebenso darf Testosteron beim Mammakarzinom des Mannes nicht angewendet werden, wäre doch ein hormonabhängiges Wachstum denkbar – eine verstärkte Aromatisierung zu Estrogenen könnte ein hormonsensitives Tumorgewebe theoretisch stimulieren.

Dies, obschon es keine starke Evidenz für eine Assoziation zwischen TRT und Brustkrebsentwicklung gibt (36).

Bei adipösen Männern mit bekannter chronischer obstruktiver Lungenkrankheit wurde befürchtet, ein Testosteronersatz könnte ein reversibles Schlafapnoesyndrom auslösen.

Heute gibt es aber keinerlei Evidenz für eine Korrelation von TRT und obstruktiver Schlafapnoe noch für eine Verschlechterung dieses Leidens unter Hormonersatz (37).

Die unter Testosterongabe zu erwartende Suppression des LH betrifft in den meisten Fällen gleichzeitig auch FSH und kann eine verminderte Spermatogenese bis hin zur Azoospermie nach sich ziehen. Testosteronbehandlungen bei Kinderwunschpatienten sind deshalb kontraindiziert – eine HCG Therapie steht als Ausweg in den allermeisten Fällen offen.

Lange Zeit heftig diskutiert wurde die Frage, ob erfolgreich behandelten und nachgewiesenermassen an Hypogonadismus leidenden Prostatakarzinom-Patienten eine Testosterontherapie verweigert werden dürfe (42).

Da eine Androgen-Entzugsbehandlung bei PCA zum Vollbild des Hypogonadismus mit all seinen Folgekrankheiten (metabolisches Syndrom, Herzleiden, Osteoporose, verminderte Lebensqualität) führt, hat sich heute die Meinung durchgesetzt, dass eine Hormonersatzbehandlung gerechtfertigt ist, wenn der Patient mindestens ein Jahr lang rezidivfrei ist und der Gleason Score präoperativ < 8 lag (34, 43–45).

Testosteron und Herz: Nach dem letztlich doch allgemein anerkannten und vollzogenen Paradigmenwechsel betreffend Risiko für PCA und TRT brach plötzlich eine Diskussion darüber los, wie weit kardiovaskuläre Risiken durch eine TRT beeinflusst werden. Die Richtlinien der EAU halten fest: eine TRT ist nicht mit der Entwicklung de novo auftretender kardiovaskulärer Ereignisse verbunden (5, 38, 53).

Was ist von einer HRT zu erwarten?

- Korrelationen zwischen Muskelmasse und -kraft mit Testosteronnormalisierung sind in randomisiertem Studien belegt (46)
- Durch Minderung der Knochenresorption bewirkt exogenes Testosteron erhöhte Knochendichte im Lendenwirbelbereich (5, 46)
- Abnahme der Fettmasse und Zunahme der fettfreien Körpermasse
- Positive Wirkungen auf glykämische Kontrolle und Insulinresistenz (47)
- Benefits bezüglich Libido, Erektion und Ejakulationsfähigkeit (48)
- Es gibt klare Hinweise auf einen therapeutischen Synergismus bei kombinierter Anwendung von Testosteron und Phosphodiesterase-Hemmern bei hypogonadalen Männern.
- Signifikante Verbesserung depressiver Symptome

Erste anekdotische Berichte über den Einsatz von Testosteron als Antidepressivum finden sich 1944 (49). 1998 publizierte Stuart Seidmann erste Daten zur Behandlung depressiver Männer mit Testosteron (49). Neue Zahlen weisen darauf hin, dass niedrige Testosteronspiegel zwar nicht mit Depressionen, sondern vielmehr mit depressiven Symptomen und «Late Life Dysthymia» verbunden sind und unbehandelter Hypogonadismus ein 2-3fach höheres Risiko für depressive Verstimmung hat (49).

Was tun in der Grauzone?

Immer noch offen ist dabei die zentrale Frage, ob ein Hormonersatz auch langfristig Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst. Immerhin legen retrospektive Studien (50) eindrücklich dar, dass niedrige Testosteronspiegel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Nachdem die potentiellen nachteiligen Auswirkungen auf die Prostata offensichtlich wenig bedeutsam und durch regelmässige Kontrolluntersuchungen zu entschärfen sind, muss mit Männern mit nur gering verminderten Testosteronspiegeln, aber einigen klinischen Zeichen das Für und Wider einer probatorischen Behandlung diskutiert werden. Die Tatsache, dass die Transkriptionsstärke von DHT genetisch fixiert und individuell enorm unterschiedlich ist, rechtfertigt in den meisten Fällen einen drei- bis sechsmonatigen Therapieversuch mit anschliessender Überprüfung der Symptomatik und der erreichten Hormonspitzenwerte.

Praktisches Vorgehen – Empfehlungen mit hoher Evidenz (52)

- Sorgfältige klinische Untersuchung vor Behandlungsbeginn der Prostata, Mamma
- Ausschluss bestehender erheblicher kardiovaskulärer Risiken
- Überwachung von Hämatokrit, Hämoglobin, PSA
- Bei Patienten mit Zustand nach Therapie eines nicht-metastasierenden PCA Beginn einer TRT frühestens nach einem Jahr und bei PSA Werten < 10 nmol/l sowie Gleason < 8.

Behandlungsinstrumentarium

Nach wie vor sind die Behandlungsmöglichkeiten – etwas salopp ausgedrückt – rustikal. Einfach und leicht zu handhaben sind die Testosteron-Gele. Sie werden täglich aufgetragen und

- imitieren den normalen Tagesrhythmus
- sind reines Testosteron
- lassen eine einfache Steuerbarkeit zu

Nachteile sind die täglich notwendige Applikation, gelegentliche Hautirritationen und das Risiko der Übertragung auf Drittpersonen (36).

In der Behandlung des klassischen Hypogonadismus hat sich Testosteron Gel als ebenso effizient erwiesen wie die intramuskulären Präparate.

Die lange Zeit verfügbaren oralen Darreichungsformen (Testosteronundecanoat) sind – wohl wegen der schwierig abzuschätzenden individuellen Resorption – heute endgültig vom Markt verschwunden. Testosteronundecanoat ist auch als Depotinjektion (Nebido®) mit anfänglichen Intervallen von 6 Wochen, später in Einzelfällen bis 12 Wochen, erhältlich. Die doch sehr lange Auswaschzeit kann bei Auftreten von Komplikationen zu Problemen führen (51).

Das kürzer wirksame Testosteronenanthat (Testoviron® Depot) ist im Alltag gut bewährt. Das bei den zweiwöchigen Intervallen auf-

tretende Sägezahnprofil wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden.

Subdermale Depots, sublinguales und bukkales Testosteron zeigten zwar gute Wirkung und bewirkten auch normale Hormonspiegel, konnten sich aber bisher nicht durchsetzen. Erste ermutigende Erfahrungen in klinischen Studien und in den USA mit einem Testosteronnasenspray lassen Hoffnung aufkommen, das Spektrum der Darreichungsformen weiter zu verfeinern.

Und ist letztlich doch alles Genetik?

Testosteron kann seine Wirkung nur ausüben, wenn im Zytoplasma und im Zellkern der Zielzelle Androgenrezeptoren (AR) vorhanden sind. Die hohen Testosteronwerte in der Fetalzeit führen zu einer Zunahme der Zellen mit AR wie auch zu einer Vermehrung der AR innerhalb der einzelnen Zelle (15). Im Exon 1 des auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq 11-12) lokalisierten AR findet sich eine Transaktivierungsdomäne aus CAG Triplets (Cytosin, Adenin, Guanin) in individuell variabler Länge. Durch die Anzahl dieser CAG Repeats wird die Androgensensitivität beeinflusst (39): kürzere Repeats werden mit erhöhtem Risiko für ein PCA in Verbindung gebracht, längere mit einer verringerten Androgenwirkung in verschiedenen Geweben.

Defekte und Mutationen im AR-Gen können in einer männlichen sexuellen Fehldifferenzierung münden, eine testikuläre Feminisierung oder eine geringe Virilisierung verursachen. Weniger schwere Mutationen im AR Gen können zur Androgeninsensitivität, Androgenresistenz und männlicher Infertilität führen. Bemerkenswerterweise kann die Zahl der CAG Repeats androgene phänotypische Effekte beeinflussen, auch bei normalen Testosteronspiegeln (40)

Dr. med. Christian Sigg

Regensbergstrasse 91, 8050 Zürich
dr.sigg@bluewin.ch

➤ **Interessenskonflikte:** Der Autor hat in Zusammenarbeit mit den Firmen Bayer und Menarini Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte bestritten. Ansonsten hat er in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

➤ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Der Altershypogonadismus oder Late Onset Hypogonadism LOH ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit fortschreitendem Alter einhergeht und durch Symptome sowie Testosteronmangel gekennzeichnet ist
- ◆ Bei gesichertem Testosteronmangel (ab 12.1 nmol/l) sind positive Effekte einer Ersatzbehandlung auf sexuelle Funktionen, Knochendichte, metabolisches Syndrom, Typ 2 Diabetes sowie kognitive und psychische Faktoren belegt
- ◆ Für eine Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer spricht, dass im Vergleich mit Nicht-substituierten eine signifikant höhere Lebenserwartung registriert wird
- ◆ Das letzte Jahrzehnt hat einen eigentlichen Paradigmenwechsel gebracht, weg von Befürchtungen betreffend Risiko einer TRT für die Stimulation eines PCA, einer de novo obstruktiven Schlafapnoe, eines de novo Mammakarzinoms sowie für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität
- ◆ Die Kriterien für die Überwachung eventueller Nebenwirkungen sind heute gut definiert

Literatur:

- 1 Römmler A. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz I, Klentze, Hrsg. Anti – Aging Medizin. Berlin.Congress Compact Verlag 2004: S195-219
- 2 Römmler A. Die Andropause und der alternde Mann. Gibt es eine Primärprävention ? In: Casser HR, Forst R Hrsg. Mobilität im Alter. Köln. Deutscher Ärzte-Verlag 2006 S143-152
- 3 Kaufmann JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutical implications. *Endocrin Rev* 2005;26:833-876
- 4 Wu FC, Tajar A, Pye SR. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruption in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737-2745
- 5 Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Leitlinie Männlicher Hypogonadismus *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013;10:279-92
- 6 Morley JE, Charlton, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49; 1239-42
- 7 Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158: 1764-1767
- 8 Moore C, Huebler D, Zimmermann T et al. The Aging Males' Symptoms scale AMS as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80-87
- 9 Smith KW, Feldmann HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 703-711
- 10 Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rationale idea whose time not yet has come. *J Androl* 2001; 95: 718-731
- 11 Feldmann HA. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in the middle aged man: longitudinal results from the Massachusetts Aging Male Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:589-598
- 12 Gray A, Berlin JA, McKinlay JB. An examination of research design effects on the association of testosterone and male ageing: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991;44:671-684
- 13 Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;94:4241-4247
- 14 Gray A, Feldmann HA, McKinlay JB. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;73: 1016-1025
- 15 Hall SA, Esche GR, Araujo AB et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:3870-3877
- 16 Leifke E, Gorenou V, Wichers C et al. Age-related changes of 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* 2000;53:689-695
- 17 Roy TA, Blackman MR, Harman SM. Interrelationship of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:284-294
- 18 Römmler A, Hoegg U. DHEA substitution in elderly men with andropause – a call for individualized dose regimens. *The Aging Male* 2000; 3(Suppl 1):27
- 19 Breuer B, Trugold S, Martucci C, Wallenstein S, Likourezos A, Libow LS, Zumoff B. Relationship of sex hormone levels to dependencies in activities of daily living in the frail elderly. *Maturitas* 2001;39:147-159
- 20 Veldhuis Ja. Recent neuroendocrine facts of male reproductive aging. *Exp Gerontol* 2000; 36:1281-1308
- 21 Vesper HW, Bhasin S, Wang C et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone (corrected) measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009;74:498-503
- 22 Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PI. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Age Develop* 1999;107:123-136
- 23 Bross R, Javanbakhit M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3420-3430
- 24 Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2:675-682
- 25 Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmesen I, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 years follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-1404
- 26 Marin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chodhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström I, Björntorp P. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41; 1241-1248
- 27 Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine* 1990;69:137-152
- 28 Ringe ID, Dorst AJ. Osteoporose bei Männern. *Dtsch Med Wschr* 1994; 119:943-947
- 29 Korenmann SG, Morley JE, Mooradian AD, Stanik Davis S, Kaiser FE, Silver AJ, Viosca SP, Garza D. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 963-969
- 30 Carani C, Zini D, Baldini A, Della Casa L, Ghizzoni L, Marrama P. Effects of androgen treatment in impotent men with normal and low levels of free testosterone. *Arch Sex Behavior* 1990;19:223-234
- 31 Yaffe K, Lui LY, Zmuda JM, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:707-712
- 32 Moffatt A, Zonderman A, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick S. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5001-5007
- 33 Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M. Androgen-behaviour correlations in hypogonadal men and eugonadal men. I. Mood and response to auditory stimuli. *Hormon Behavior* 1997;31:110-119
- 34 Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JHE. Outcome of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3793-3796
- 35 Simoni M, Fanelli F, Roli L. Methodology for measurements testosterone, dihydrotestosterone and sex hormone-binding globulin in a clinical setting. In: Nieschlag E, Behre HM Nieschlag S Hrsg. Testosterone: Action, deficiency, substitution, 4. Ausgabe Cambridge University Press 2012; S 60-86
- 36 Zitzmann M, Nieschlag E. 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* 2007; 92: 3844-3853
- 37 Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection ? *J Sex Med* 2007;4:1241-1246
- 38 Basaria S, Coviello AD, Travison TG. Adverse events associated with testosterone administration. *New Engl J Med* 2010;363:109-122
- 39 Zitzmann M. Mechanism of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:161-166
- 40 Canale D, Cagliere C, Moscheni C. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol* 2005;63: 356-351
- 41 Krieg M, Tunn S. Androgens and human benign prostatic hyperplasia (BPH) In: Nieschlag E, Behre HM Hrsg. Testosterone. Springer Verlag Berlin 1990 S219-244
- 42 Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy. A review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427-448
- 43 Morgenthaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone ? *J Urol* 2010;184:1257-1260
- 44 Morgenthaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2009;181:972-979
- 45 Holmäng S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostatic volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1996;23:99-106
- 46 Caminiti G, Volterrani M, Iellano F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-927
- 47 Kapoor D, Goodwin E, Channer KS. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906
- 48 Moon du G. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study *J Sex Med* 2010;7:2253-2260
- 49 Dunzinger M. Testosterone und Depression und der Weg zurück. *J Urol Urogynäk* 2002; Sonderheft 2:7-9
- 50 Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KI, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166:1660-1665
- 51 Wang C, Harnett M, Dobs A. Pharmacokinetics and safety of long acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: An 84-week phase III clinical trial *J Androl* 2010;31:457-465
- 52 Mirone V, et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol* (2017),
- 53 G.R. Dohle EAU Guidelines on Male Hypogonadism (2017)