

N. Bliesener · L. Redel · D. Klingmüller

Institut für Klinische Biochemie, Abteilung für Endokrinologie, Universität Bonn

Diagnostik und Therapie des zentralen Hypogonadismus beim Mann

Zusammenfassung

Hypogonadismus beschreibt beim Mann eine Störung der endokrinen und/oder exokrinen Testesfunktion. Der primäre wird vom zentralen Hypogonadismus unterschieden. Beim primären Hypogonadismus sind die Hoden unmittelbar geschädigt und die Gonadotropine werden ungebremst, verstärkt sezerniert (hypergonadotroper Hypogonadismus). Der zentrale Hypogonadismus wird durch hypothalamische oder hypophysäre Störungen unterschiedlichster Ätiologie verursacht. GnRH bzw. LH und FSH werden vermindert gebildet (hypogonadotroper Hypogonadismus).

Die häufigsten angeborenen Formen des zentralen Hypogonadismus sind der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH) und das Kallmann-Syndrom; ein erworbener zentraler Hypogonadismus wird am häufigsten durch Hypophysenadenome verursacht. Die Klinik des zentralen Hypogonadismus wird bestimmt durch Ausmaß und Manifestationszeitpunkt des Testosteronmangels und die Störung der Spermatogenese. Wegen der langsamen Entwicklung der körperlichen Veränderungen kommt der Anamnese eine besondere Bedeutung zu. Die Diagnose wird durch die Bestimmung von Testosteron und Gonadotropinen gesichert, dabei ist Testosteron subnormal, LH und FSH subnormal bis normal. Aufgrund der vielfältigen Ursachen kann eine umfangreiche Diagnostik notwendig werden.

Eine Therapie wird nach Diagnostik und ggf. Behandlung einer dem Hypogonadismus zugrunde liegenden Erkrankung eingeleitet. Bei Kinderwunsch besteht die Mög-

lichkeit einer Fertilitätsbehandlung mit hCG/hMG, bzw. der pulsatilen Gabe von GnRH.

Besteht kein Kinderwunsch, wird Testosteron substituiert; hierbei finden intramuskuläre, orale oder transdermale Applikationsarten Verwendung.

Schlüsselwörter

Primärer Hypogonadismus · Zentraler Hypogonadismus · Hypogonadotroper Hypogonadismus · Kallmann-Syndrom · Diagnostik

Der Hypogonadismus des Mannes bezeichnet eine Unterfunktion der Gonaden, d. h. eine Störung der endokrinen und/oder exokrinen Testesfunktion. Die Folgen sind Testosteronmangel und/oder Störung der Spermatogenese. Der primäre wird vom zentralen Hypogonadismus unterschieden. Beim primären Hypogonadismus sind die Hoden unmittelbar geschädigt und die Gonadotropine werden ungebremst, verstärkt sezerniert (hypergonadotroper Hypogonadismus). Der zentrale Hypogonadismus wird durch hypothalamische oder hypophysäre Störungen verursacht. GnRH bzw. LH und FSH werden vermindert gebildet (hypogonadotroper Hypogonadismus). Häufig werden die Symptome des Hypogonadismus vom Patienten erst spät bemerkt und vom Arzt erst spät erkannt. Die vorliegende Übersicht soll eine Hilfestellung bei Diagnostik und Therapie des zentralen Hypogonadismus geben.

Steuerung der Testesfunktion

Das hypothalamische GnRH regt die Hypophyse zur Sekretion der Gonadotropine an. LH stimuliert in den Hoden die Testosteronsynthese, FSH die Spermatogenese, die auch testosteronabhängig ist (Chowdhury 1979). Daneben stimuliert FSH die Sekretion von Inhibin B. Durch negative Rückkopplung hemmt Testosteron die Sekretion von LH und FSH, Inhibin B hemmt die Sekretion von FSH (Abb. 1).

Ursachen des zentralen Hypogonadismus

Die Ursachen des zentralen Hypogonadismus sind vielfältig. Es gibt angeborene und erworbene Formen des zentralen Hypogonadismus.

Angeborener zentraler Hypogonadismus

Zu den angeborenen Störungen auf hypothalamischer Ebene zählt der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH), das Kallmann-Syndrom, sowie das Prader-Labhart-Willi- und das Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom.

Das Kallmann-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Kombination

Niclaas Bliesener
Institut für Klinische Biochemie, Abteilung
für Endokrinologie, Universität Bonn,
Sigmund Freud Straße 25, 53105 Bonn
E-Mail: nbliesener@yahoo.com

N. Bliesener · L. Redel · D. Klingmüller

Diagnosis and therapy of male central hypogonadism

Abstract

Male hypogonadism signifies a disorder in endocrine and/or exocrine testicular function. Primary hypogonadism is distinguished from central hypogonadism. Primary hypogonadism occurs due to testicular failure, and the secretion of gonadotropins is enhanced (hypergonadotropic hypogonadism). Central hypogonadism is caused by hypothalamic or pituitary disorders of multifarious etiology. Production of gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) or luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) is diminished. The most frequent forms of congenital central hypogonadism are idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) and Kallmann's syndrome; acquired central hypogonadism is most frequently caused by pituitary adenomas. The clinical manifestation of central hypogonadism is determined by the degree of testosterone deficiency, the time of onset, and the impairment of spermatogenesis. Because of the gradual development of the physical changes, the patient's history is of particular importance. The diagnosis of central hypogonadism is confirmed by measurement of testosterone, LH, and FSH. In general, subnormal testosterone levels are accompanied by subnormal or normal LH and FSH levels. In most cases, a thorough diagnostic approach is necessary. The therapy of central hypogonadism is delayed until a diagnosis of the underlying disease is made. The treatment of infertility is based upon the application of human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin (hCG/hMG) or the pulsatile application of Gn-RH. Lifelong substitution therapy with testosterone is carried out by intramuscular, oral, or transdermal application.

Keywords

Primary hypogonadism · Central hypogonadism · Hypogonadotropic hypogonadism · Kallmann's syndrome · Diagnostics

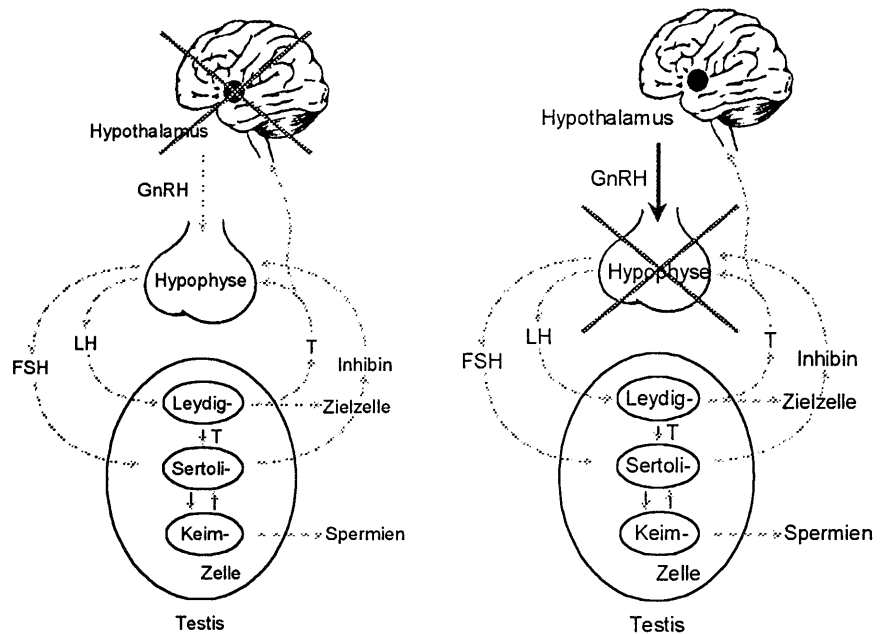


Abb. 1 ▲ Dargestellt ist die Steuerung der Testesfunktion. GnRH regt die Hypophyse zur Sekretion der Gonadotropine an. LH stimuliert in den Hoden die Testosteronsynthese, FSH die Spermatogenese. Daneben stimuliert es die Sekretion von Inhibin B. Durch negative Rückkopplung hemmt Testosteron die Sekretion von LH und FSH, Inhibin B hemmt die Sekretion von FSH. Durch eine Schädigung von Hypothalamus oder Hypophyse – symbolisiert durch die Kreuze – entsteht durch die verminderte Sekretion von GnRH bzw. LH und FSH ein zentraler Hypogonadismus mit einer Störung von Testosteronsynthese und Spermatogenese

eines IHH mit Anosmie bzw. Hyposmie und selten weiteren Anomalien wie Rotgrünblindheit oder Gesichtsspalten. Es ist genetisch heterogen. Als Ursache wird die fehlende Expression eines neuronalen Zelladhäsionsmoleküls angenommen (KALIG-1). Dadurch sind die GnRH-sezernierenden Neurone, die in der Riechplakode während der frühen Embryogenese entstehen, nicht fähig, während der Entwicklung in den Bulbus olfactorius oder den Nucleus arcuatus des Hypothalamus einzuwandern (Bick et al. 1992; Hardelin et al. 1993; Prager u. Braunstein 1993; Schwanzel-Fukuda et al. 1989).

Sehr selten sind Störungen auf hypophysärer Ebene wie Anomalien der β -Untereinheit von LH und FSH, die anlagebedingte LH-Sekretionsstörung beim Pasqualini-Syndrom oder der isolierte FSH-Mangel.

Erworbener zentraler Hypogonadismus

Ein erworbener zentraler Hypogonadismus kann prinzipiell durch alle Erkrankungen hervorgerufen werden, die die

Hypothalamus-Hypophysen-Achse stören.

Die häufigste Ursache für eine Schädigung der Hypophyse sind benigne Tumoren des Hypophysenvorderlappens (HVL) wie HVL-Adenome oder HVL-Zysten. Sie können Druck auf die besonders empfindlichen gonadotropen Zellen des HVL ausüben und stören dadurch die Sekretion der Gonadotropine. Bei einer Hyperprolaktinämie kann die Gonadotropinsekretion zusätzlich gehemmt werden. Auch Meningeome können durch intraselläres Wachstum eine HVL-Insuffizienz verursachen. Im Kindesalter führt das Kraniaopharyngeom am häufigsten zu einer Schädigung der gonadotropen Zellen des HVL (Banna et al. 1973; Thomsett et al. 1980).

Hypophysenkarzinome sind äußerst selten. Die am häufigsten sellär metastasierenden Tumore beim Mann sind das Lungen- und Prostatakarzinom, bei der Frau das Mammakarzinom.

Neben den Hypophysentumoren spielen posttraumatisch ausgelöste hypothalamisch-hypophysäre Einblutun-

Tabelle 1

Ursachen des zentralen Hypogonadismus

Angeboren	Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) Kallmann-Syndrom Prader-Willi-Labhard-Syndrom Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom Anomalien der β -Untereinheit von LH und FSH Anlagebedingte LH-Sekretionsstörung (Pasqualini-Syndrom)
Erworben	Hypophysenadenome und -karzinome Meningeome und Kraniopharyngeome Metastatische Hirntumore Schädel-Hirn-Traumata Schwere Allgemeinerkrankungen Chronische Systemerkrankungen Medikamente und Drogen Infiltrative Erkrankungen (Sarkoidose, Histiozytose X) Infektionen (Basalmeningitis) Autoimmune lymphozytäre Hypophysitis

gen eine zahlenmäßig wichtige Rolle in der Genese einer Hypophyseninsuffizienz. Durch Traumata der Schädelbasis kann der Hypophysenstiel verletzt und die portale Zirkulation unterbrochen werden, wodurch der Transport von GnRH zur Hypophyse unterbunden wird (Edwards u. Clark 1986).

Schwerstkranke, meist intensivpflichtige Patienten können einen transienten zentralen Hypogonadismus entwickeln. Das Ausmaß des zentralen Hypogonadismus ist abhängig von der Schwere der Erkrankung (Woolf et al. 1985; Spratt et al. 1993).

Verschiedene chronische Systemerkrankungen wie z.B. Leberzirrhose,

chronische Niereninsuffizienz und AIDS verursachen einen Hypogonadismus durch eine Kombination primärer und sekundärer Effekte (Baker 1998).

Medikamentös kann ein zentraler Hypogonadismus durch eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden verursacht werden (MacAdams et al. 1986). Dopaminantagonistische Medikamente wie z.B. hochpotente Neuroleptika verursachen dosisabhängig eine Hyperprolaktinämie und damit eine Hemmung der Gonadotropinsekretion. Auch der Missbrauch von Opioiden kann Ursache eines zentralen Hypogonadismus sein (Mendelson et al. 1975).

Seltene Ursachen (Tabelle 1) eines zentralen Hypogonadismus sind Autoimmunprozesse (lymphozytäre Hypophysitis), Entzündungen (Basalmeningitis) und infiltrative Erkrankungen (Sarkoidose, Histiozytose X, Hämochromatose; Braunstein u. Kohler 1981; Gama et al. 1995; Garg et al. 1987).

Klinik

Die Klinik des zentralen Hypogonadismus wird bestimmt durch das Ausmaß des Testosteronmangels und die Störung der Spermatogenese. Von entscheidender Bedeutung für die Symptomatik eines Testosteronmangels ist das Alter des Auftretens, es wird zwischen einer prä- und postpubertären Manifestation unterschieden (Abb 2; Tabelle 2).

Klinik des Hypogonadismus bei präpubertärer Manifestation

Tritt der Hypogonadismus bereits vor der Pubertät auf, entsteht das charakteristische Bild des Eunuchen mit langen Extremitäten und relativ kurzem Rumpf. Die Scham- und Achselbehaarung entwickelt sich nur spärlich. Penis, Hoden und Muskulatur bleiben infantil. Libido und Potenz entwickeln sich nicht. Häufig tritt eine Gynäkomastie auf (Van Doop et al. 1987). Die Spermatogenese wird nicht initiiert. Aufgrund der fehlenden Sebumproduktion tritt keine Pubertätsakne auf (Köhn et al. 2000). Der Kehlkopf wächst nicht, so dass der Stimmbruch ausbleibt.

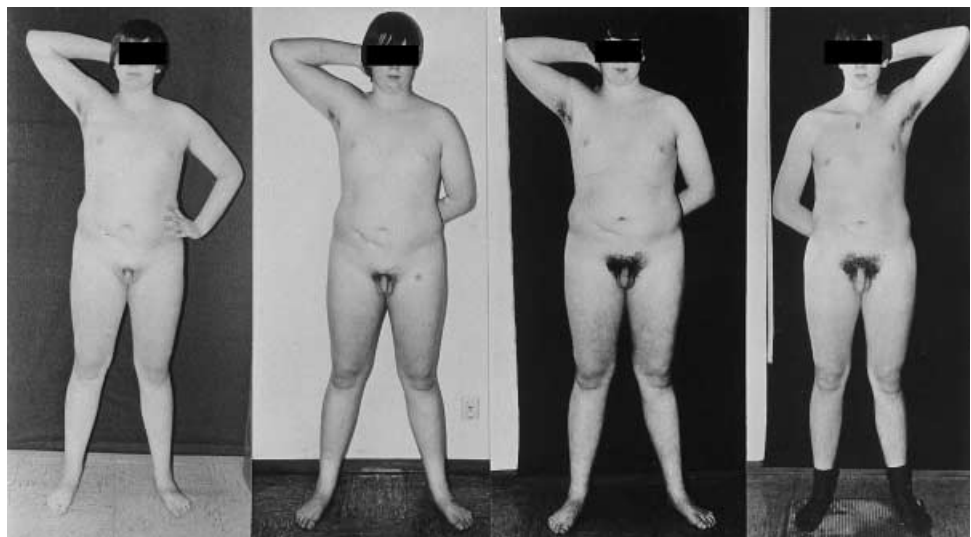


Abb. 2 ► 19-jähriger Patient mit Kallmann-Syndrom (zentraler Hypogonadismus mit Anosmie) vor sowie nach 6-, 15- und 22-monatiger Behandlung mit hCG/GnRH

Tabelle 2
Klinik des Hypogonadismus in Abhängigkeit vom Manifestationsalter (Mod. nach Nieschlag 1997)

Betroffenes Organ	Vor abgeschlossener Pubertät	Nach abgeschlossener Pubertät
Hoden	Evtl. Hodenhochstand, kleines Volumen	Abnahme von Hodenvolumen und Konsistenz
Penis	Infantil	Keine Größenänderung
Spermatogenese	Nicht initiiert	Sistiert
Libido und Potenz	Nicht entwickelt	Verlust
Behaarung	Horizontale Pubeshaargrenze, gerade Stirnhaargrenze, mangelnder Bartwuchs	Nachlassende sekundäre Geschlechtsbehaarung
Prostata	Unterentwickelt	Atrophie
Muskulatur	Unterentwickelt	Atrophie
Knochen	Eunuchoider Hochwuchs, Osteoporose	Osteoporose
Haut	Ausbleibende Akne	Trockene, blasse, feingefältelte Haut
Knochenmark	Leichte Anämie	Leichte Anämie
Kehlkopf	Ausbleibender Stimmbruch	Keine Änderung der Stimme

Klinik des Hypogonadismus bei postpubertärer Manifestation

Tritt der Testosteronmangel nach der Pubertät in Erscheinung, bleiben postpubertäre Penislänge und Stimmlage erhalten. Innerhalb von Wochen nach Beginn des Testosteronmangels kommt es zu einem Abfall von Libido, Potenz sowie der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Haut wird dünn und zart und weist – vor allem periorbital und perioral – eine vermehrte feine Fältelung auf (Köhn et al. 2000). Tritt der Hypogonadismus akut auf, werden gelegentlich Hitzewallungen beobachtet. Die Reduktion des Hodenvolumens, der sekundären Geschlechtsbehaarung, der Muskelmasse und der Knochendichte (Ebeling 1998) entwickelt sich über Jahre nach Einsetzen des Testosteronmangels (Nieschlag u. Jockenhövel 1989).

Diagnostik

Erste Hinweise auf das Vorliegen eines zentralen Hypogonadismus ergeben sich aus der Anamnese und den charak-

teristischen Untersuchungsbefunden, wobei der Anamnese wegen der langsamen Entwicklung der körperlichen Veränderungen eine besondere Bedeutung zukommt. Die Diagnose wird mit den geeigneten laborchemischen Analysen gesichert. Aufgrund der vielfältigen Ursachen kann eine umfangreiche Diagnostik erforderlich werden (Tabelle 3).

Anamnese

Die Anamnese gibt wichtige Hinweise auf die Genese des Hypogonadismus. Immer sollte nach Auftreten von Libido- und Potenzstörungen, Riechvermögen, schwere Erkrankungen und Medikamente gefragt werden. Bei Verdacht auf ein Hypophysenadenom sind Ausfälle anderer hypophysärer Funktionen, Kopfschmerzen und Hirnnervenausfälle – besonders Gesichtsfeldausfälle – zu berücksichtigen.

Anamnestische Angaben wie ein Mikropenis bei Geburt, eunuchoide Körperproportionen und unvollständige Pubertätsentwicklung oder Symptome des Testosteronmangels bei vollständiger Pubertätsentwicklung und

normalen Körperproportionen erlauben eine Aussage über den Manifestationszeitpunkt des Testosteronmangels.

Körperliche Untersuchung

Die gesamte Körperbehaarung insbesondere Bart-, Achsel- und Schambehaarung sowie die Muskulatur müssen beurteilt werden. Das Ausmaß einer eventuellen Gynäkomastie wird nach den Tannerstadien dokumentiert. Die Körperproportionen werden durch Bestimmung der Ober- und Unterlänge sowie der Armspannweite erfasst.

Die Hodengröße wird mit dem Orchidometer nach Prader sehr einfach bestimmt. Da etwa 85 % der Testes aus Keimzellgewebe bestehen, sind bei einer Verminderung des Keimzellgewebes die Hoden klein und meist von weicher Konsistenz. Vor Einsetzen der Pubertät ist der Hoden kleiner als 4 ml. Das Hodenvolumen liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen etwa 14 und 30 ml.

Labordiagnostik

Testosteron

Die Bestimmung der Serumkonzentration des Gesamttestosterons, das sich aus dem freien und dem proteingebundenen Testosteron zusammensetzt, reicht in der Praxis aus. Testosteron unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Seine Serumkonzentration zeigt daher tageszeitliche Schwankungen mit einem Maximum um 8:00 Uhr und einem Minimum um 20:00 Uhr. Abends ist die

Tabelle 3
Diagnostik des zentralen Hypogonadismus

Basisdiagnostik	Anamnese Körperliche Untersuchung Serumtestosteron Serum LH und FSH
Weiterführende Diagnostik	Spermiogramm GnRH-Test MRT der Sella Perimetrie und Visusbestimmung Endokrinologische Spezialdiagnostik

Konzentration 30 % niedriger (Bremner et al. 1983).

Eine einmalige Testosteronbestimmung unterscheidet sich nicht signifikant von den Werten gepoolter Proben. Wiederholte Messungen sind jedoch bei initial niedrigen oder grenzwertigen Konzentrationen zu empfehlen (Vermeulen u. Verdonck 1992).

LH, FSH

Ist die Testosteronkonzentration subnormal oder niedrig normal, sollten LH und FSH bestimmt werden. Wegen der pulsatischen Sekretion bestimmen wir die Gonadotropine aus „Poolserum“, das durch 3 Blutabnahmen im Abstand von 20 min gewonnen wird. Beim zentralen Hypogonadismus sind Testosteron, LH und FSH subnormal oder niedrig normal.

Zu berücksichtigen ist, dass die gemessenen Hormonkonzentrationen vom Nachweisverfahren abhängig sind. Ein Vergleich von Hormonkonzentrationen, die mit unterschiedlichen Verfahren gemessen wurden, ist daher nicht immer möglich. Dies gilt besonders auch für Peptidhormone wie LH und FSH (Boots et al. 1998).

Sexualhormonbindendes Globulin

Weniger als 4 % des Testosterons im Serum liegen in ungebundener Form vor, etwa 2 % sind an Kortisolbindendes Globulin, 54 % an Albumin und der Rest mit hoher Affinität an das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden (Dunn et al. 1981). SHBG wird in der Leber gebildet. Seine Funktion ist nicht vollständig aufgeklärt. Möglicherweise schützt es Testosteron vor dem Metabolismus. Lange Zeit glaubte man, dass nur das freie Testosteron biologisch aktiv sei, offenbar kann aber auch das an Albumin gebundene Testosteron androgen wirksam sein (Pardridge 1986). Dadurch wird die Bedeutung der SHBG-Bestimmung relativiert.

Weiterführende Diagnostik

GnRH-Test

Ergibt sich bei der Bestimmung von Testosteron und Gonadotropinen im Serum der Hinweis auf einen zentralen Hypogonadismus, dann wird die Dia-

gnostik durch einen GnRH-Test ergänzt. Hierbei werden LH und FSH vor und 30 bzw. 45 min nach i. v. Gabe von 100 µg GnRH bestimmt. Eine unzureichende Stimulation der Gonadotropine im GnRH-Test weist auf eine hypothalamische oder hypophysäre Störung hin. Die Differenzierung zwischen einer hypothalamischen und einer hypophysären Störung ist erst nach einwöchiger Vorbehandlung mit täglicher i. v. Gabe von GnRH und anschließendem GnRH-Test möglich. Eine ausreichende Stimulation von LH in diesem Test weist auf eine hypothalamische Störung als Ursache für den Hypogonadismus hin (Harman et al. 1982; Snyder et al. 1979).

Spermiogramm

Die Fertilität wird mittels Spermiogramm erfasst. Zwei normale Spermiogramme, die im Abstand von 2 Wochen gewonnen wurden, sprechen für eine intakte Spermatogenese. Eine Störung der Spermatogenese muss durch 4 oder mehr pathologische Spermiogramme, die über einen Zeitraum von mehreren Monaten gewonnen wurden, gesichert werden. Die Analyse der Spermiogramme erfolgt nach den Richtlinien der WHO (WHO 1999).

MRT

Eine MRT-Aufnahme der Sellaregion mit Kontrastmittel und feinschichtiger Darstellung von Hypothalamus und Hypophyse sollte bei Verdacht auf eine selläre Raumforderung veranlasst werden. Dieser Verdacht besteht bei jedem Mann, bei dem ein zentraler Hypogonadismus neu aufgetreten ist und bei jedem Patienten, der gleichzeitig Symptome einer verminderten oder gesteigerten Synthese anderer hypophysärer Hormone zeigt.

Weitere Untersuchungen

Gegebenenfalls sind bei Verdacht auf ein Kallmann-Syndrom ein Riechtest, bei Verdacht auf ein Hypophysenadenom eine Visusbestimmung, Perimetrie und eine differenzierte endokrinologische Spezialdiagnostik erforderlich (Klingmüller et al. 2001). Auf die primäre Bestimmung von Inhibin B kann aus gegenwärtiger Sicht bei der Diagnostik

des zentralen Hypogonadismus verzichtet werden.

Therapie

Das grundlegende Ziel der Therapie des Hypogonadismus ist es, Testosteron zu substituieren und bei Kinderwunsch durch kombinierte Gabe von hCG und hMG bzw. pulsatile GnRH-Gabe die Spermatogenese zu induzieren. Eine Grunderkrankung muss – soweit möglich – behandelt werden.

Fertilitätsbehandlung bei zentralem Hypogonadismus

Bei Patienten mit hypothalamischer Schädigung aber intakter Hypophyse können zur Induktion der Spermatogenese sowohl die pulsatile GnRH-Gabe als auch Gonadotropine eingesetzt werden, wohingegen bei Patienten mit hypophysärer Einschränkung eine Fertilitätsbehandlung nur mit Gonadotropinen erfolgen kann.

hCG/hMG-Therapie

Die Fertilitätsbehandlung mit Gonadotropinen erfolgt mit humanem Choriongonadotropin (hCG) und humanem Menopausengonadotropin (hMG). Hierbei handelt es sich um aus Frauenurin gewonnene Extrakte. hCG bindet an den LH-Rezeptoren der Leydig-Zellen und stimuliert die Testosteronsynthese. hMG besitzt FSH-Aktivität und stimuliert die Spermatogenese.

Die Therapie wird durch subkutane oder intramuskuläre Gabe von hCG eingeleitet. Die zur Aufrechterhaltung normaler Serumtestosteronkonzentration erforderliche hCG-Dosis beträgt etwa 1.000–6.000 IE pro Woche (Rosemberg 1976). Wir geben 3 Monate lang 5.000 IE hCG pro Woche. Die Dosis wird anhand der Testosteronkonzentration im Serum angepasst. Danach erfolgt ein Spermatogramm. Anschließend werden zusätzlich 3-mal pro Woche zunächst 75 IE hMG verabreicht. Gegebenenfalls muss die Dosis auf 150 IE erhöht werden. Die Therapiedauer beträgt etwa 12 Monate oder länger.

Bei Patienten, bei denen noch eine ausreichende FSH-Sekretion besteht, kann die Spermatogenese auch durch eine Monotherapie mit hCG initiiert werden (Finkel et al. 1985).

Die Wirksamkeit der Therapie mit hCG und dem teuren, hochgereinigten FSH oder dem rekombinanten FSH ist vergleichbar mit der Wirksamkeit der herkömmlichen Therapie mit hCG/hMG (European Metrodin HP Study Group 1998; Liu et al. 1999).

GnRH-Therapie

Bei dieser Behandlung wird GnRH (jeweils 5–20 µg) mit einer tragbaren Pumpe pulsatil, in 2-stündigen Intervallen, subkutan injiziert (Klingmüller et al. 1983). Durch die Simulation des physiologischen GnRH-Sekretionsmusters wird in der intakten Hypophyse die Gonadotropinsekretion stimuliert. In der Folge wird Testosteron gebildet und die Spermatogenese induziert. Die Dauer der Substitution wird bestimmt durch den spermatogenetischen Zyklus, der 74 ± 5 Tage beträgt (Heller u. Clermont 1964), und durch die Transportzeit der reifen Spermatozoen durch den Nebenhoden von 8–17 Tagen. Die Behandlungszeit sollte daher nicht kürzer als 96 Tage sein. Als Hinweis für das Ansprechen der Therapie gilt die Zunahme der Testosteronkonzentration und die Vergrößerung der Hoden. Mit zunehmendem Testesvolumen nimmt auch die Spermienkonzentration zu. Bei 60 % der Patienten kann eine Spermatogenese induziert werden (Klingmüller 1994).

Die Behandlung mit GnRH wird durch eine Vorbehandlung mit β -HCG vereinfacht bzw. verkürzt (Klingmüller et al. 1985). Die Spermatogenese kann nach Induktion durch intranasale Gabe von GnRH aufrechterhalten werden (Klingmüller u. Schweikert 1985). Die Therapie dauert bis zu 12 Monaten, selten sogar noch länger.

GnRH und hCG/hMG Therapie im Vergleich

Die pulsatile GnRH-Therapie führt zu einer schnelleren Induktion der Spermatogenese. Die Häufigkeit der Erfolgsrate unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Therapieformen. Allerdings sind unter der Gonadotropinbehandlung die Östradiolkonzentrationen höher und infolgedessen wird häufiger eine Gynäkomastie beobachtet (Schopohl 1994).

Substitutionstherapie mit Testosteron

Bei fehlendem Kinderwunsch erfolgt die Therapie des zentralen Hypogonadismus durch die Substitution mit Testosteron. Da Testosteron bei oraler Gabe rasch in der Leber metabolisiert wird, wurden verschiedene Testosteronester entwickelt, die aufgrund ihrer Lipophilie in der Lymphe transportiert werden und so die Leber umgehen. Alkylierte Androgene, die verzögert in der Leber metabolisiert werden, sind hepatotoxisch und stehen im Verdacht, Lebertumoren zu induzieren, auf ihren Einsatz sollte daher vollständig verzichtet werden (Henderson et al. 1973).

Zur Zeit stehen injizierbare, orale, transdermale und implantierbare Testosteronpräparate zur Verfügung, die unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften besitzen. Das Ziel der Testosteronsubstitution ist es, die physiologischen Konzentrationen so gut wie möglich zu imitieren. Dieses Ziel kann z. Z. nur mit den transdermalen Testosteronpräparationen erreicht werden (Zitzmann u. Nieschlag 2000).

Intramuskuläre Testosteronsubstitution

Zur intramuskulären Testosteronsubstitution werden Testosteronester verwendet. Im Allgemeinen werden 250 mg Testosteronenanthat alle 3 Wochen appliziert. Ist die Testosteronkonzentration unmittelbar vor der nächsten Hormongabe subnormal, wird das Applikationsintervall verkürzt. Liegt die Konzentration im Normbereich, wird das Intervall verlängert.

Testosteronester mit längerer Halbwertszeit befinden sich z. Z. in klinischer Entwicklung. Dabei können beim Testosteronundecanoat, das schon als orales Präparat im Handel ist, die Injektionsintervalle auf 6–8 oder sogar 12 Wochen verlängert werden; mit Testosteronbuciclat können die Testosteronkonzentrationen über 16 Wochen im Referenzbereich gehalten werden (Behre et al. 1995, 1999).

Mit der intramuskulären Form der Testosteronsubstitution kann die physiologische Testosteronsekretion jedoch nicht simuliert werden. Nach der Injektion bestehen meist erhöhte, kurz vor der folgenden Injektion zum Teil

subnormale oder niedrig normale Testosteronkonzentrationen. Die Testosteronschwankungen können mit Fluktuationen von Energie, Libido, Potenz und emotionaler Stabilität einhergehen (Matsumoto 1994).

Orale Testosteronsubstitution

Zur oralen Substitution wird Testosteronundecanoat eingesetzt, dessen Absorption über das Lymphsystem erfolgt (Horst et al. 1976). Physiologische Serumtestosteronkonzentrationen werden mit ca. 120 mg/Tag erzielt. In der Regel werden 2–3 Kapseln mit 40 mg Testosteronundecanoat (Andriol®) eingenommen. Die intra- und interindividuelle Variabilität der Serumtestosteronkonzentrationen unter oraler Testosteronsubstitution ist sehr groß (Conway et al. 1988).

Testosteronpellets

Mit der Implantation von Testosteronpellets können über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten physiologische Testosteronspiegel aufrechterhalten werden. Die Pellets werden unter Lokalanästhesie mit einem Trokar subdermal implantiert. Durch die Implantation sind die Patienten über einen langen Zeitraum unabhängig von ärztlicher Betreuung, zudem treten keine starken Konzentrationsschwankungen auf, wie sie bei der intramuskulären Substitution mit Testosteronenanthat beobachtet werden. Ein Nachteil der Testosteronpellets ist die relativ hohe Abstoßungsrate (ca. 8,5 %) und ihre schlechte Steuerbarkeit (Handelsman et al. 1997; Kelleher et al. 1999).

Transdermale Testosterongabe

Die physiologische Testosteronsekretion wird am besten durch die transdermale Testosterongabe imitiert. Über die Skrotalhaut wird Testosteron 40-mal stärker als über nicht genitale Haut absorbiert. Daher wurden zunächst Skrotalpflaster (Testoderm®) entwickelt, die einmal täglich morgens auf die rasierte Skrotalhaut geklebt und für 22–24 h getragen werden. 2–4 h nach der Applikation wird ein Maximum erreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme, sodass über die gesamte Applikationsperiode normale Testosteronspiegel

aufrecht erhalten werden. Nach Entfernung der Pflaster fällt die Testosteronkonzentration rasch ab (Korenman et al. 1987). Bei dieser Substitutionsform sollen aufgrund der relativ stabilen Serumtestosteronspiegel die Schwankungen von Energie, Libido, Potenz und Befindlichkeit weniger ausgeprägt sein als nach intramuskulärer Gabe.

Seit 1995 stehen Testosteronpflaster zur Verfügung, mit denen durch chemische Absorptionsverstärkung die Testosteronsubstitution auch über nicht genitale Hautareale durchgeführt werden kann. Diese Testosteronpflaster (Androderm®, Andropatch®) werden um 22:00 Uhr aufgeklebt. Da die maximale Testosteronkonzentration nach 8 h auftritt, wird die natürliche Sekretion sehr gut imitiert. Die Applikationsorte sind Rücken, Abdomen, Oberarme und Oberschenkel. Der Nachteil dieser Substitutionsform liegt in der relativ hohen Rate chronischer Hautirritationen und lokaler Kontaktdermatitiden (Meikle et al. 1996).

Kürzlich wurde die Anwendung eines Testosterongels bei hypogonadalen Männern untersucht. Dabei wurde ein 1%-hydroalkoholisches Testosterongel einmal pro Tag auf die Oberarme, die Schultern und den Bauch aufgetragen. Das Testosterongel zieht innerhalb von wenigen Minuten ein. Mit dieser Präparation kann die Testosteronkonzentration schnell und effektiv in den Normalbereich angehoben werden. Zudem treten im Gegensatz zu den Testosteronpflastern nur geringe Hautirritationen auf und es kann sehr flexibel dosiert werden (Swerdlow et al. 2000). Diese Vorteile machen das Testosterongel zu einer echten Alternative bei der Testosteronsubstitution. Das Gel ist in Deutschland z. Z. noch nicht zugelassen.

Kontraindikationen der Testosteronsubstitution

Eine absolute Kontraindikation zur Testosteronsubstitution besteht bei Patienten mit Prostatakarzinom und Mammakarzinom. Eine Substitution bei Männern, die älter als 40 Jahre sind, sollte erst nach Ausschluss einer Prostataserkrankung eingeleitet werden (PSA, Palpation).

Bei älteren Männern sollte die Substitution niedrig dosiert z. B. mit

100 mg Testosteronenanthat alle 3 Wochen begonnen werden, da ansonsten Prostataprobleme (Harnverhalten) oder eine ungewöhnliche Steigerung der Libido induziert werden können. Auf die intramuskuläre Gabe muss bei Koagulopathien oder der Gabe von Kumarinderivaten verzichtet werden. Vorsicht ist geboten bei androgensensitiver Epilepsie, Migraine, Schlafapnoesyndrom oder Polyzytämie. Bei Patienten mit Herz- oder Nierenerkrankungen oder schwerer Hypertonie, bei denen eine Neigung zur Natrium- und Wasserretention besteht, kann die Symptomatik verstärkt werden, sodass auch bei diesen Patienten Testosteron vorsichtig dosiert wird (Conway et al. 2000).

Hinweise für die Praxis

Ein zentraler Hypogonadismus wird häufig erst spät erkannt. Bei Verdacht kann die Diagnose durch eine gezielte Anamnese und die entsprechenden Hormonanalysen (Testosteron, LH und FSH) jedoch relativ einfach bestätigt werden.

Vor einer Therapie muss die Ursache des Hypogonadismus bekannt sein. Dies gilt besonders für den erworbenen Hypogonadismus.

Bei Kinderwunsch werden durch eine Therapie mit hCG/hMG bzw. durch die pulsatile GnRH-Gabe Spermatogenese und Testosteronsynthese induziert. Die optimale Form der Testosteronsubstitution steht noch nicht zur Verfügung. Besonders kostengünstig ist die i. m. Gabe von Testosteronenanthat. Das Testosterongel ist sehr einfach zu applizieren und erzeugt physiologische Testosteronspiegel, es steht in Deutschland jedoch noch nicht zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. H. Egge zum 70. Geburtstag gewidmet.

Literatur

Baker HW (1998) Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27: 831–850

Banna M, Hoare RD, Stanley P, Till K (1973) Craniopharyngioma in children. *J Pediatr* 83: 781–785

Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hubler D, Nieschlag E (1999) Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* 140: 414–419

Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E (1995) Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2394–2403

Bick D, Franco B, Sherins RJ et al. (1992) Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 326: 1752–1755

Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R (1998) Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 69: 286–292

Braunstein GD, Kohler PO (1981) Endocrine manifestations of histiocytosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 3: 67–75

Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN (1983) Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1278–1281

Chowdhury AK (1979) Dependence of testicular germ cells on hormones: a quantitative study in hypophysectomized testosterone-treated rats. *J Endocrinol* 82: 331–340

Conway AJ, Boylan LM, Howe C, Ross G, Handelsman DJ (1988) Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl* 11: 247–264

Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD (2000) Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *Med J Aust* 172: 220–224

Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D (1981) Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 58–68

Ebeling PR (1998) Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging* 13: 421–434

Edwards OM, Clark JD (1986) Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 65: 281–290

European Metrodin HP Study Group (1998) Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 70: 256–262

Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ (1985) Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 313: 651–655

Gama R, Smith MJ, Wright J, Marks V (1995) Hypopituitarism in primary haemochromatosis; recovery after iron depletion. *Postgrad Med J* 71: 297–298

Garg SK, Bandyopadhyay PK, Dash RJ (1987) Hypogonadotropic hypogonadism. An unusual complication of tuberculous meningitis. *Trop Geogr Med* 39: 296–298

Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ (1997) An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin Endocrinol* 47: 311–316

- Hardelin JP, Leveilliers J, Young J et al. (1993) Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 827–831
- Harman SM, Tsitouras PD, Costa PT, Loriaux DL, Sherrins RJ (1982) Evaluation of pituitary gonadotropic function in men: value of luteinizing hormone-releasing hormone response versus basal luteinizing hormone level for discrimination of diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 196–200
- Heller CG, Clermont Y (1964) Kinetics of the germinal epithelium in man. *Rec Progr Hormone Res* 20: 545
- Henderson JT, Richmond J, Sumerling MD (1973) Androgenic-anabolic steroid therapy and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1: 934
- Horst HJ, Holtje WJ, Dennis M, Coert A, Geelen J, Voigt KD (1976) Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. *Klin Wochenschr* 54: 875–879
- Kelleher S, Turner L, Howe C, Conway AJ, Handelsman DJ (1999) Extrusion of testosterone pellets: a randomized controlled clinical study. *Clin Endocrinol* 51: 469–471
- Klingmüller D (1994) Pulsatile GnRH-Therapie beim Mann. In: Schirren C (Hrsg) Pulsatile GnRH-Anwendung in der Andrologie, III. Föhringer Symposium. Diesbach, Berlin, S 14–19
- Klingmüller D, Menger D, Wildt L, Leyendecker G, Kruck F, Schweikert HU (1985) Induction of puberty in a patient with hypogonadotropic hypogonadism: effect of sequentially applied hCG and pulsatile GnRH administration. *Horm Metab Res* 17: 358–361
- Klingmüller D, Menger D, Wildt L, Leyendecker G, Krück F, Schweikert HU (1983) Induction of puberty in patients with Kallmann's syndrome. In: Leyendecker G, Stock H, Wildt L (eds) Brain and pituitary peptides, II. Ferring Symposium. Kiel 1982, pp 156–164
- Klingmüller D, Saller B, Quabbe HJ (2001) Aktuelle Diagnostik der Hypophysenadenome. *Dtsch Ärztebl* (im Druck)
- Klingmüller D, Schweikert HU (1985) Maintenance of spermatogenesis by intranasal administration of gonadotropin-releasing hormone in patients with hypothalamic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 868–872
- Köhn FM, Ring J, Schill WB (2000) Dermatologic aspects of male hypogonadism. *Hautarzt* 51: 223–230
- Korenman SG, Viosca S, Garza D, Guralnik M, Place V, Campbell P, Davis SS (1987) Androgen therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone systems. *Am J Med* 83: 471–478
- Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman DJ (1999) Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Hum Reprod* 14: 1540–1545
- MacAdams MR, White RH, Chipps BE (1986) Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104: 648–651
- Matsumoto AM (1994) Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23: 857–875
- Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA (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: 1832–1840
- Mendelson JH, Meyer RE, Ellingboe J, Mirin SM, McDougle M (1975) Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 195: 296–302
- Nieschlag E (1997) Männliche Gonaden: Hypogonadismus, Infertilität. In: Ziegler R, Landgraf R, Müller OA, von zur Mühlen A (Hrsg) Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Thieme, Stuttgart, S 317–342
- Nieschlag E, Jockenhövel F (1989) Hypogonadismus beim Mann – Androgenmangel-Syndrom. In: Hesch RD (Hrsg) Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, S 1216–1220
- Pardridge WM (1986) Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin Endocrinol Metab* 15: 259–278
- Prager O, Braunstein GD (1993) X-chromosome-linked Kallmann's syndrome: pathology at the molecular level. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 824–826
- Rosemberg E (1976) Gonadotropin therapy of male infertility. In: Jafez ESE (ed) Human semen and fertility regulation in men. Mosby, St Louis, pp 464–475
- Schopohl J (1994) Pulsatile GnRH-Therapie im Vergleich mit Gonadotropinen bei hypothalamischem Hypogonadismus. In: Schirren C (Hrsg) Pulsatile GnRH-Anwendung in der Andrologie, III. Föhringer Symposium. Diesbach, Berlin, S 36–42
- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW (1989) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res* 6: 311–326
- Snyder PJ, Rudenstein RS, Gardner DF, Rothman JG (1979) Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 864–868
- Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T (1993) Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1548–1554
- Swerdlow RS, Wang C, Cunningham G et al. (2000) Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4500–4510
- Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM (1980) Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 97: 728–735
- Van Dop C, Burstein S, Conte FA, Grumbach MM (1987) Isolated gonadotropin deficiency in boys: clinical characteristics and growth. *J Pediatr* 111: 684–692
- Vermeulen A, Verdonck G (1992) Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 939–942
- Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M (1985) Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 444–450
- World Health Organization (1999) WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th edn. Cambridge Univ Press, Cambridge
- Zitzmann M, Nieschlag E (2000) Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 161: 73–88