

## Aus dem Inhalt

Anti-Aging:  
Estrogen-Replacement  
beim MannSexualität des  
alternden MannesDiagnostik und  
Therapie des Klinefelter-SyndromsED-Selbsthilfegruppe: Das  
Schweigen brechenStudie: Wann  
Männer zu Vätern  
werden

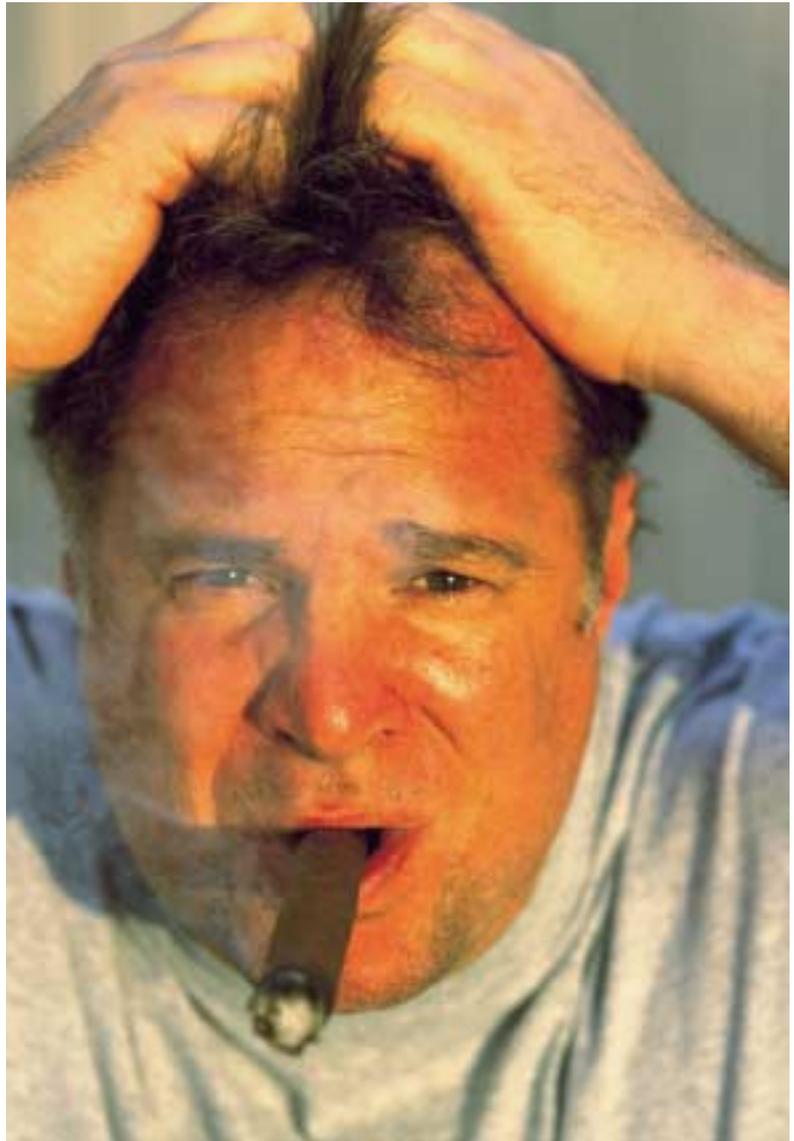
# Estrogene für den Mann?

Akute und chronische Estrogendefizite haben vielfältige Folgen für den Organismus des Mannes. Wann und wie eine Replacement-Therapie in Frage kommt, erläutert PD Dr. med. Alexander Römmler, München.

■ Die peripheren Estrogenspiegel beim jungen Mann sind etwa mit denen der Frau in der frühen Follikelphase vergleichbar (Römmler 2002, Tab.1). Bei der menopausalen Frau unterscheidet man zwischen kurzfristigen (Klimakterium) und langfristigen estrogenen Defiziten (Postmenopause). Entsprechend lässt sich auch beim Mann die Hormonsituation differenzieren. Werden niedrige estrogene Schwellenwerte im Blut abrupt unterschritten, was gehäuft Mitte der fünfziger bis sechziger Lebensjahre zu beobachten ist, können zentralvegetative Symptome wie Hitzewallungen, Schwitzen, Nervosität, Depressivität und Schlafstörungen auftreten. In Analogie zur Frau kann man solche Symptome unter dem Begriff „klimakterische Beschwerden des Mannes“ zusammenfassen (Klimakterium virile; Breckwoldt et al. 1995).

Bei 55- bis 75-jährigen Männern wurde kürzlich eine Prävalenz von 33,1 Prozent beobachtet (Spetz et al. 2003). Durch eine Art „Desensibilisierung“ gegenüber einem fortbestehenden Estrogenmangel – durch welchen Mechanismus auch immer vermittelt – klingen solche Beschwerden bald wieder ab. Dieses Intervall kann individuell einige Wochen bis wenige Jahre betragen. Ein „Klimakterium virile“ mit seinem ursächlichen Estrogenmangel stellt damit kein Synonym für Bezeichnungen wie „Andropause“ oder „Andropause-Syndrom“ dar, wo Symptome eines Androgendefizits und weiterer Hormone im Vordergrund stehen.

Auch wenn trotz fortbestehendem Estrogenmangel klimakterische Beschwerden wieder abklingen können, wirkt sich ein Estrogendefizit bei beiden Geschlechtern weiterhin negativ aus. Es trägt zusammen mit anderen anabolen Defiziten zur Entwicklung eines Postmenopause- beziehungsweise Andropause-Syndroms bei, die durch zunehmende degenerative Erkrankungen gekennzeichnet sind



**Mann im Wechsel: Niedrige Estrogenwerte, wie sie gehäuft zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auftreten, können auch bei Männern zentralvegetative Störungen wie Hitzewallungen, Depressionen und Schlafstörungen verursachen.**

(Huber 1996, Kalache/Lunenfeld 2000, van de Beld/Lamberts 2002, Vermeulen 2001).

Die Ausprägung eines solchen Syndroms hängt von vielfältigen Faktoren ab. Dazu gehören die organische Ausgangskapazität (zum Beispiel „peak-bone-mass“), die Rate des Gewebsumbaus („Turnover“),

die organspezifische Latenzzeit sowie Lebensstilfragen wie Ernährung, Noxen und Belastungen.

Heute sind signifikante positive Korrelationen zwischen der Höhe der Estrogenspiegel im Blut und relevanten biochemischen, somatischen und mentalen Befunden beim Mann gesichert: Höhere Estrogen-



**PD Dr. med. Alexander Römmler, München, Präsident der German Society of Anti-Aging-Medicine e. V.**

spiegel beeinflussen günstig zum Beispiel die Knochenmasse und -dichte, die Kognition und Neurotransmission, einige Hautparameter sowie Sexualität und Lebensqualität.

Niedrige Spiegel dagegen wirken sich ungünstig auf die Frakturrate, wichtige kardiovaskuläre Risikoparameter und Lipidveränderungen aus (van den Beld et al. 2000, 2002, Khosla et al. 2001, Oettel et al. 2002, Barrett-Connor et al. 2000, Simpson/Davis 2000). Der Einfluss auf die Prostata wird kontrovers beurteilt. Derartig

vielfältige Folgen eines Estrogendefizits sind plausibel. Männer haben in fast allen Geweben Estrogenrezeptoren. Bei Mutationen an diesen Rezeptoren oder bei Aromatasedefekten, die praktisch keine Estrogenbildung aus den androgenen Vorstufen zulassen, wurden erhebliche degenerative Folgeerkrankungen festgestellt, zu denen Makroorchidismus, schwere Osteoporose, offene Epiphysenfugen, verminderte Glukosetoleranz, Dyslipidämie und Insulinresistenz sowie schwere Athero-

sklerose zu zählen sind (Gumbach und Auchus, 1999; Herrmann et al. 2002; Meinhardt u. Mullis 2002).

Estrogengaben haben solche Folgen eines Aromatasedefekts wieder rückgängig machen oder abmildern können, was die Kausalität dieser Zusammenhänge unterstreicht.

**Sollten Urologen verstärkt auf Anti-Aging setzen? Schreiben Sie uns Ihre Meinung an: Ärztliche Praxis Urologie/Nephrologie, Gabrielenstr. 9, 80636 München, E-Mail: bhe@rbi.de**

## Substitution: Meist reichen Vorstufen

Nach Androgenausgleich ist direkter Estrogensersatz nur noch in Einzelfällen notwendig und sollte transdermal erfolgen.

■ Aus heutiger Datenlage erscheint ein Estrogenausgleich bei männlichen klimakterischen Beschwerden oder als Beitrag zur Primärprävention von alterstypischen Funktionsverlusten und degenerativen Krankheiten nachvollziehbar. Dennoch wäre eine direkte Estrogengabe nur selten erforderlich. Vielmehr lässt sich ein Estrogenmangel durch den Ausgleich defizitärer androgener Vorstufen „nebenbei“ beseitigen, wenn dieser indiziert ist (Tab. 2).

**Adrenopause:** Eine indizierte DHEA-Substitution beseitigt gleichzeitig den adrenal bedingten Anteil eines Estrogenmangels beim Mann. Ist dieser vorherrschend, normalisiert sich durch diese Maßnahme bereits der Estrogenspiegel, sowohl bei alterstypischer Adrenopause als auch bei Nebennieren-Insuffizienz (Römmeler 2002).

**Gonadopause:** Bei einem Testosterondefizit mit nachfolgendem Estrogenmangel ist zunächst ursächlich zwischen hypo-, eu- und hypergonadotropen Zuständen sowie metabolischen Einflüssen zu differenzieren, was zu jeweils unterschiedlichen therapeutischen Schritten führt. Ist danach eine Testosterongabe indiziert und gewünscht, lässt sich damit meist auch ein gonadal bedingtes Estrogendefizit ausgleichen.

**Aromatase-Defizit:** In einigen Fällen kann im Alter unter ausreichender Gabe von DHEA, Androstendion oder Testosteron nicht oder nicht ausreichend Estron (E1) beziehungsweise  $17\beta$ -Estradiol (E2) metabolisiert werden (Römmeler 2002).

Gendefekte sind selten, aber beschrieben worden (Oettel 2002). Alternativ ist eine alterungsbedingte Insuffizienz der Aromatase denkbar. Diese wäre möglicherweise regenerierbar, was wir aus einzelnen Beobachtungen bei Männern ableiten, deren stark erniedrigte Spiegel von E1 und E2 unter Substitution von DHEA oder Androstendion erst nach mehrmonatiger Latenzzeit angestiegen waren.

**Direkte Estrogengabe:** Wird eine primäre Substitution mit konjugierten oder mit physiologischen Estrogenen (Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol) gewünscht, ist aus unserer Sicht eine orale Applikation zu vermeiden. Sie kann dosisabhängig zu hepatischen, vaskulären sowie speziellen endothelialen Nebenwirkungen führen (Giltay et al. 2000, Wagner 2002). Darüber hinaus kann die orale Applikation durch intestinale und hepatische Metabolisierung die Estronspiegel unphysiologisch, teilweise sogar exzessiv erhöhen. Bei Frauen wurde das vielfältig gezeigt (Römmeler 2002), konnte von uns aber auch beim Mann in einem kleinen Kollektiv beobachtet werden (Tab. 3).

Schon früher wurde bei der oralen Anwendung von höher dosierten Estrogenen bei Männern (zum Beispiel 2,5 bis 5,0 mg konjugierte Estrogene täglich) zur kardiovaskulären Sekundärpro-

phylaxe oder zur Behandlung des Prostatakarzinoms über ein gehäuftes Auftreten von Hypertriglyceridämie, Pankreatitis, venösen Thromboembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt, Gallensteinbildung, Gynäkomastie und Libidoverlust berichtet.

Auch niedriger dosierte orale Einnahmen (zum Beispiel 0,5 bis 1 mg Estradiolvalerat oder 0,5 mg mikronisiertes Estradiol) sollen in Anwendungsbeobachtungen über bis zu drei Jahre zu Mastopathien und sonographisch nachgewiesenen Brustzysten führen können (Rimkus 2001).

Ob die hohen Estronspiegel für solche mammaspezifischen Wirkungen, letztlich auch für die höhere Entdeckungsrate von Mammakarzinomen unter oraler Estrogen-Ersatztherapie bei Frauen, mit ver-

Tabelle 1: Estrogenspiegel bei Mann und Frau

Serum-Konzentration	Estradiol		Estron	
	pmol/l	pg/ml	pmol/l	pg/ml
Frauen (25 Jahre) 2. bis 5. Zyklustag	128 - 183	35 - 50	74 - 148	20-40
Männer (25 Jahre) morgens	80 - 154	22 - 42	110 - 203	30-55

Laboreigene Referenzbereiche, Hormonzentrum München

Tabelle 2: Ursachenbezogener Estrogenausgleich bei älteren Männern

Ursache	Maßnahme
Adrenopause	DHEA - oral, mikronisiert
Gonadopause	Testosteron - transdermal als Gel/Creme
Aromatasedefizit	$17\beta$ -Estradiol - transdermal als Gel

► verantwortlich sind, kann nicht abschließend beurteilt werden. Bisher hat man das generell für wenig wahrscheinlich gehalten, da Estron nur als Vorhormon des Estradiols fungiert und selbst nur eine geringfügige biologische Estrogenwirkung entfaltet.

Andererseits ist aber Estron jederzeit über die reduktive 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) Typ 1, deren Aktivität von vielen Faktoren wie der zellspezifischen Expression und gewebespezifischen Isoenzymen abhängt, in das potente Estradiol umwandelbar. Solch ein Mechanismus könnte zu einer Zunahme von Mastopathien und der Dichte des Brustgewebes unter oralen Estrogengaben beitragen.

### Direkter Estrogensatz nur in Einzelfällen

Die Arbeitsgruppe um J. R. Pasqualini hat in molekularbiologischen Untersuchungen bei menschlichen Mammakarzinomzellen eine sehr hohe Expression der Estron-Sulfatase, hohe Estronspiegel und eine sehr hohe Aktivität der 17 $\beta$ -HSD Typ 1 beobachtet, was zu hohen Gewebespiegeln von E2 führt. Darüber hinaus haben zahlreiche Arbeiten aus der Gruppe von P. Vihko gerade die unterschiedlichen Aktivitäten der oxidativen und reduktiven 17 $\beta$ -HSD bei der Entwicklung nicht-maligner Zellen zu malignen Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinomen für charakteristisch gehalten.

Tabelle 3: Estrogenspiegel vor/nach Substitution

	Estradiol		Estron	
	pmol/l	pg/ml	pmol/l	pg/ml
Kontrollen 25 Jahre, n = 25	117 $\pm$ 22	32 $\pm$ 6	155 $\pm$ 26	41 $\pm$ 7
Männer mit Estrogendefizit, n = 12	40 $\pm$ 22	11 $\pm$ 6	96 $\pm$ 33	26 $\pm$ 9
oral 1 mg E2V, n = 6	154 $\pm$ 66	42 $\pm$ 18*	536 $\pm$ 229	145 $\pm$ 62*
transdermal 0,4 mg Estradiol, n= 6	187 $\pm$ 62	51 $\pm$ 17*	185 $\pm$ 59	50 $\pm$ 16*

Alterstypisch gesunde Männer (54 bis 63 Jahre) mit Androgen- und Estrogendefizit. Alleinige tägliche Estrogengabe oral (E2V= Estradiolvalerat) oder transdermal (Gynokadin-Gel 0,06% Estradiol) für 2 Wochen, Blutprobe 4 bis 8 Std. nach letzter Applikation. \*p < 0,01 vor/nach Estrogen

**Transdermale Estrogene:** Da der Ausgleich altersreduzierter DHEA- und/oder Testosteronspiegel meist auch ein dadurch bedingtes Estrogendefizit mit beseitigt, wäre bei einer solchen Vorgehensweise nur noch in wenigen Einzelfällen ein direkter Estrogensatz zu erwägen. Erscheint dies indiziert und vom Patienten gewünscht, bevorzugen wir eine transdermale Applikation, die einen oral bedingten hepatischen First-pass-Effekt sowie hohe Estronspiegel vermeidet und eine individuelle Dosierung ermöglicht. Unter den Vorstellungen einer „Ersatztherapie“ können Blutspiegel von E2 und E1 innerhalb des Bereichs junger gesunder Männer mühelos eingestellt werden (Tab. 1).

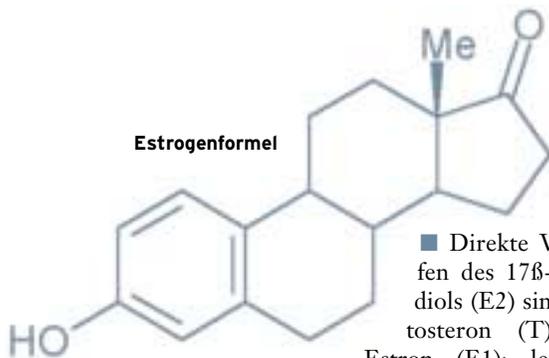
Treten Überdosierungen auf, ist nach unseren Beobachtungen oft schon in wenigen Tagen mit erhöhter Mamillensensibilität und reduzierter Libido zu rechnen. Nach ei-

ner Reduktion der Dosis klingen die Symptome rasch ab, die Werte müssen dann aber laboranalytisch abgesichert werden. Thromboembolien haben wir unter transdermaler Estrogengabe bisher zwar nicht registriert, eine Risikoassessierung macht aber wegen ihrer geringen Inzidenz große Untersuchungskollektive erforderlich, die noch ausstehen.

Gynäkomastien können auftreten oder sich verstärken, wenn längerfristig überdosiert wird. Das unterstreicht die Wichtigkeit von Estrogenkontrollen vorab sowie zur Dosisanpassung während einer Substitution.

Estrogene haben also auch für Männer wichtige physiologische Bedeutungen, die einen Ausgleich von Defiziten nahelegen. Dieser sollte ursachenbezogen (Substitution defizitärer androgener Vorstufen) erfolgen. Nur selten sind direkte, dann transdermale Estrogengaben ratsam.

## Die Biochemie der Sexualhormone



■ Direkte Vorstufen des 17 $\beta$ -Estradiols (E2) sind Testosteron (T) und Estron (E1); letzteres wird aus Androstendion (A) metabolisiert. Vorstufe der beiden Androgene ist Dehydroepiandrosteron (DHEA). Während die Aromatase die Umwandlung von T und A in Estrogene katalysiert, sind E1 und E2 durch eine oxidative bzw. reduktive 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) ineinander umwandelbar. Der periphere Estrogenspiegel im Blut ist

von mehreren Einflüssen abhängig: Die organspezifische Enzymkapazität und damit die glanduläre Sekretion, vorwiegend aus Gonaden und Nebennierenrinde, machen 20 bis 30 Prozent aus. 70 bis 80 Prozent stammen aus extraglandulären Quellen, vorwiegend durch Aromatisierung in den Adipozyten, der Leber, Muskulatur und dem ZNS. Unterschiedliche Konzentrationen an Bindungsproteinen im Blut beeinflussen den freien Anteil der zirkulierenden Estrogene. Neben den Blutspiegeln sind organ- und zellspezifische Faktoren im Sinne einer „Para-“ und „Intrakrinologie“ von Einfluss.

Eine fortschreitende Adrenopause (Abfall von DHEA und A) und/oder eine Gonadopause (T-Abfall) vermindern die androgenen

Vorstufen. Daraus kann ein Estrogendefizit im Blut resultieren. Ebenso tragen eine verminderte Aromataseaktivität, eine höhere Kapazität von Transportproteinen oder ein zentral bedingter Hypogonadismus dazu bei. Berücksichtigt man das freie Estrogen, lassen sich im Lebensverlauf erwachsener, gesunder Männer abfallende Blutspiegel verifizieren.

Andererseits weist eine Subpopulation älterer Männer hochnormale bis deutlich erhöhte Estrogenspiegel auf. Da die Blutspiegel des SHBG, die typischerweise im Altersverlauf ansteigen, auch abfallen können, führt dies zu mehr freiem Estrogen. Das ist besonders bei Hypothyreose, Übergewicht, Dyslipidämie, Insulinresistenz und generell beim metabolischen Syndrom der Fall.