

Diplomarbeit

# **DIE ROLLE VON VITAMIN D BEIM MÄNNLICHEN HYPOGONADISMUS**

eingereicht von

**Natalie Stoitzner**

Geb.Dat.: 05.10.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin,**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Elisabeth Lerchbaum**

und

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Obermayer-Pietsch**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, im Juni 2014*

*(Natalie Stoitzner)*

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich an dieser Stelle meinen beiden Betreuerinnen Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Lerchbaum und Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch meinen herzlichen Dank aussprechen, denn ich erhielt zu jedem Zeitpunkt während der Entstehung dieser Arbeit rasche, freundliche und eingehende Hilfestellung, wann immer ich diese benötigte.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern und Großeltern ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung weder mein Studium noch dessen Abschluss möglich gewesen wäre.

Und besonders bedanke ich mich bei meinem Freund Jan, der mir das Leben täglich hinsichtlich vielerlei Dinge, von denen diese Arbeit nur ein einziges darstellt, erleichtert.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Vitamin D spielt nicht nur bezüglich des Kalzium- und Phosphathaushaltes eine entscheidende Rolle, sondern scheint zudem in etliche andere Prozesse des menschlichen Körpers involviert. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass auch zwischen Vitamin D und der männlichen Fertilität ein Zusammenhang besteht. So könnte Vitamin D bzw. dessen Mangel beispielsweise Einfluss auf den Testosteronspiegel und die Samenqualität sowohl eugonader als auch hypogonader Männer nehmen.

**Methoden:** Diese Arbeit dokumentiert erste Rekrutierungsversuche für eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bezüglich eines eventuellen Zusammenhangs von Vitamin D- und Testosteron-Spiegeln bei gesunden und/oder hypogonaden Männern. Ausgangspunkt stellte eine Liste aller Patienten, die während 2011 und/oder 2012 bei einer Bestimmung des Labors der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des LKH-Universitätsklinikums Graz einen Gesamttestosteronwert von weniger als 3,0ng/ml aufwiesen, dar. Die Eintragungen dieser Patienten wurden in der medizinischen Informations- und Dokumentationssoftware MEDOCS aufgesucht und hinsichtlich weiterer Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

**Ergebnisse:** Ausgehend von 1188 Datensätzen verblieben nach Zusammenfassung, Sortierung und Vorauswahl 439 Patienten, die weiter auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden. 336 davon befanden sich im passenden Alter von 18 bis 69 Jahren. Keine Ausschlusskriterien zeigten nur 66 dieser Personen. 23 von ihnen stellten mögliche Probanden dar, 27 kamen unter Umständen ebenfalls in Frage, besaßen jedoch nur eingeschränkt einsehbare Dokumente. In fünf Fällen bedurfte die Ursache des Hypogonadismus noch weiterer Abklärung und 11 Männer wiesen keinerlei Eintragungen auf oder konnten im System gar nicht erst gefunden werden. Daraus ergaben sich nur 55 Patienten, die für eine mögliche Rekrutierung kontaktiert werden könnten.

**Diskussion:** Die gewünschte Anzahl von 100 hypogonaden Männern wurde nicht erreicht, selbst wenn alle 55 potentiellen Kandidaten sich zur Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt und sich als tatsächlich geeignet herausgestellt hätten. Die Ausarbeitung anderer Rekrutierungsmethoden scheint damit unumgänglich.

## Abstract

**Introduction:** Vitamin D plays not only an important role concerning calcium and phosphate balance, but also seems to be involved in several other processes of the human body. Recent studies suggest, that there may be a connection between vitamin D and male fertility as well. Thus vitamin D respectively its deficiency could for example influence testosterone concentrations and semenquality both in eugonadal and hypogonadal men.

**Methods:** This thesis keeps record of fundamental recruitment attempts for a randomized, placebo-controlled, double-blind trial on verifying a potential connection between vitamin D and testosterone values of healthy and/or hypogonadal men. The original source was a list of all patients, who held a total testosterone level below 3.0ng/ml in an analysis of the laboratory of the Division of Endocrinology and Metabolism of the University Hospital Graz during 2011 and/or 2012. The records of these patients were looked up in the medical information and documentation software MEDOCS and checked for further inclusion and exclusion criteria.

**Results:** 439 patients, who were further checked for inclusion and exclusion criteria, remained after summarisation, sorting and preselection based on 1188 records. 336 of them were properly aged between 18 and 69 years. Just 66 of these persons showed none of the exclusion criteria. 23 were regarded potential probands. 27 could possibly be considered als well, but access of their records was restricted. In five cases further clarification concerning the cause of hypogonadism was needed and 11 men held no records at all or couldn't even be found on the system. This resulted in 55 remaining patients, who could be contacted for possible recruitment.

**Discussion:** The desired number of 100 hypogonadal men wouldn't be reached, even if all potential 55 candidates agreed with joining the study and they proved themselves actually eligible. Therefore, elaboration of other recruitment methods seems to be absolutely necessary.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	IV
Inhaltsverzeichnis .....	V
Abkürzungen .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Vitamin D.....	1
1.1.1 Allgemeines.....	1
1.1.2 Physiologie.....	1
1.1.2.1 Synthese.....	1
1.1.2.2 Metabolismus.....	3
1.1.2.3 Inaktivierung .....	4
1.1.2.4 Regulation .....	4
1.1.3 Vitamin D Wirkung.....	5
1.1.3.1 Vitamin D Rezeptor.....	5
1.1.3.2 Klassische Vitamin D Wirkungen .....	5
1.1.3.3 Vitamin D und Immunsystem .....	7
1.1.3.4 Vitamin D und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	8
1.1.3.5 Vitamin D und Krebs .....	8
1.1.3.6 Vitamin D und Muskelapparat .....	9
1.1.3.7 Vitamin D und Fertilität.....	10
1.1.3.8 Weitere mögliche Vitamin D Wirkungen .....	10
1.1.4 Vitamin D Mangel .....	10
1.1.4.1 Definition.....	10
1.1.4.2 Prävalenz.....	11
1.1.4.3 Ätiologie.....	11
1.1.4.4 Symptome .....	13
1.1.4.5 Diagnostik.....	14
1.1.4.6 Therapie und Prävention.....	14
1.1.5 Vitamin D Intoxikation .....	16
1.2 Männliche Fertilität .....	17
1.2.1 Testis.....	17
1.2.1.1 Anatomie .....	17
1.2.1.2 Histologie.....	17
1.2.2 Spermatogenese .....	18

1.2.3	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse .....	19
1.2.4	Androgensynthese.....	19
1.2.5	Testosterontransport und -metabolismus.....	20
1.2.6	Androgen Wirkung.....	21
1.2.7	Männlicher Hypogonadismus.....	21
1.2.7.1	Definition.....	21
1.2.7.2	Prävalenz.....	22
1.2.7.3	Einteilung.....	22
1.2.7.4	Ätiologie.....	23
1.2.7.5	Klinik.....	25
1.2.7.6	Diagnostik.....	26
1.2.7.7	Therapie .....	29
1.3	Zusammenhänge: Vitamin D und männliche Fertilität.....	31
1.3.1	Physiologie.....	31
1.3.1.1	VDR.....	31
1.3.1.2	Enzyme.....	32
1.3.1.3	Wirkung .....	32
1.3.2	Beobachtungen und Untersuchungen am Tier.....	34
1.3.3	Beobachtungen und Untersuchungen am Menschen .....	34
2	Material und Methoden .....	38
2.1	Studiendesign.....	38
2.2	Rekrutierung.....	38
2.2.1	Einschlusskriterien für hypogonade Männer .....	38
2.2.2	Ausschlusskriterien für hypogonade Männer .....	39
2.2.3	Vorgehensweise .....	39
3	Ergebnisse – Resultate .....	41
3.1	Allgemeines.....	41
3.2	Anfordernde Stellen.....	42
3.3	Einschlusskriterium: Alter .....	46
3.4	Ausschlusskriterien .....	48
3.4.1	Testosteron-Substitution.....	48
3.4.2	Vitamin-D-Einnahme .....	49
3.4.3	Chronische und endokrinologische Erkrankungen.....	50
3.4.4	Sonstige Ausschlusskriterien.....	52
3.4.5	Anzahl der Ausschlusskriterien.....	54
3.5	Mögliche Kandidaten .....	55
4	Diskussion.....	58
	Literaturverzeichnis.....	61

## Abkürzungen

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
AMP	Adenosinmonophosphat
AR	Androgen Rezeptor
AUCgluc	area under the glucose curve
AUCins	area under the insulin curve
Bax	B-cell lymphoma associated X
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BMI	body mass index
c-myc	avian myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog
Ca-ATPase	Kalzium-Adenosintriphosphatase
CaBP	calcium binding protein
CDK	cyclin-dependent kinase
CYP	Cytochrom P-450
czc	5,6-sec-cis-s-cis
czt	5,6-sec-trans-s-cis
DBP	vitamin D binding protein
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHT	Dihydrotestosteron
DMP-1	dentin matrix acidic phosphoprotein 1
DNA	deoxyribonucleic acid
FAI	freier Androgenindex
FGF23	fibroblast growth factor 23
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
hCG	humanes Choriongonadotropin
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IL	Interleukin
IOM	Institute of Medicine
IU	international unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LH	luteinisierendes Hormon

LKH	Landeskrankenhaus
LOH	late-onset hypogonadism
LRP5	low-density lipoprotein receptor-related protein 5
MAP	mitogen-activated protein
MED	minimale Erythemdosis
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mRNA	messenger ribonucleic acid
NCX1	sodium-calcium exchanger 1
NF-kB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
PCOS	polycystic ovary syndrome
PHEX	phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PMCA	plasma membrane calcium ATPase
PSA	prostataspezifisches Antigen
PTE	proximal tubular epithelial
PTH	Parathormon
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RCT	randomized controlled trial
RNA	ribonucleic acid
Runx2	runt-related transcription factor 2
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
StAR	steroidogenic acute regulatory protein
TGF $\beta$	transforming growth factor $\beta$
Treg	regulatorische T-Zellen
TRPV	transient receptor potential cation channel
UVB	Ultraviolettstrahlung B
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	vitamin D responsive element

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	
Zusammenfassung, Sortierung und Vorauswahl.....	42
Abbildung 2:	
Aufschlüsselung der anfordernden Stellen 2011, n = 589 .....	44
Abbildung 3:	
Aufschlüsselung der anfordernden Stellen 2012, n = 459 .....	45
Abbildung 4:	
Gegenüberstellung anfordernder Stellen der Jahre 2011 und 2012.....	46
Abbildung 5:	
Altersspektrum der seitens Endokrinologie Ambulanz zugewiesenen Männer ....	47
Abbildung 6:	
Anteil der Männer $\leq 17$ und $\geq 70$ Jahre, n = 439 .....	48
Abbildung 7:	
Anteil der Männer mit bereits bestehender Testosteron-Substitution, n = 336 .....	49
Abbildung 8:	
Anteil der Männer mit regelmäßiger Vitamin-D-Einnahme, n = 336 .....	50
Abbildung 9:	
Anteil der Männer mit chron./endokrinologischen Erkrankungen, n = 336 .....	51
Abbildung 10:	
Aufschlüsselung chronischer/endokrinologischer Erkrankungen, n = 175.....	52
Abbildung 11:	
Anteil der Männer mit sonstigen Ausschlusskriterien, n = 336 .....	53
Abbildung 12:	
Aufschlüsselung sonstiger Ausschlusskriterien, n = 64 .....	54
Abbildung 13:	
Gegenüberstellung der Anzahl der Ausschlusskriterien pro Person.....	55
Abbildung 14:	
Grafische Zusammenfassung des Ausschlussprozesses .....	57

# 1 Einleitung

## 1.1 Vitamin D

### 1.1.1 Allgemeines

Noch vor einigen Jahren ging man davon aus, dass eine Aufnahme von Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) mit der Nahrung obligat sei, weshalb die Verbindung als Vitamin betrachtet wurde und entsprechend den Namen 'Vitamin D' erhielt. Seit jedoch bekannt ist, dass eine endogene Synthese unter den richtigen biologischen Voraussetzungen durchaus stattfindet, wird Vitamin D nunmehr in erster Linie den Hormonen, genauer den Steroidhormonen, zugerechnet. [1]

### 1.1.2 Physiologie

#### 1.1.2.1 Synthese

Wie eben erwähnt, kann Vitamin D einerseits vom Organismus selbst in der Haut gebildet, andererseits jedoch auch über die Nahrung zugeführt werden.

Für die endogene Synthese ist es notwendig, dass UVB-Strahlung mit 290-315nm in die Haut eindringt. Dort wird sie von Proteinen, DNA, RNA und 7-Dehydrocholesterol, dem Ausgangsprodukt für die Vitamin D Bildung, absorbiert. Dieser Absorptionsvorgang findet größtenteils in der Epidermis statt, was auch erklärt, warum sich die größte Menge an Vitamin D<sub>3</sub> bei ausreichender Sonnenexposition in den lebenden Zellen der Epidermis finden lässt.

Trifft die UVB-Strahlung der Sonne also auf 7-Dehydrocholesterol, resultiert dies in einem Neuarrangement der Doppelbindungen. Es kommt zu einer Öffnung des B-Ringes und das Secosteroid Provitamin D<sub>3</sub> entsteht.

Im Reagenzglas können zwei verschiedene Formen dieser Verbindung beobachtet werden: 5,6-sec-cis-s-cis (czc) und 5,6-sec-trans-s-cis (czt). Czt entspricht dabei der thermodynamisch stabileren Variante, kann allerdings nicht zu Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt werden, während czc Vitamin D<sub>3</sub> formt. Selbst bei Körpertemperatur dauert es im Reagenzglas mehrere Tage bis auch das in czt Form vorliegende Provitamin D<sub>3</sub> vollständig in die czc Form übergeht, um schließlich zu Vitamin D<sub>3</sub> zu werden. Diese Zeitspanne wäre in der Natur viel zu lang, weshalb die Haut etwas besitzt, das die Umwandlung von Provitamin D<sub>3</sub> in Vitamin D<sub>3</sub> auf etwa acht Stunden beschleunigt: 7-Dehydrocholesterol findet sich

in der Plasmamembran der Hautzellen und wird dort von der Doppelphospholipidschicht insofern stabilisiert, als dass die 3 $\beta$ -Hydroxyl-Gruppe mit dem polaren Kopf der Lipide hydrophile Interaktionen zeigt, während van der Waals Kräfte zwischen Steroid Ring bzw. Seitenkettenstruktur und dem hydrophoben Schwanz der Lipide auftreten. Derart eingeschlossen ist es dem starren, planen 7-Dehydrocholesterol nur möglich, in die plane czc-Form von Provitamin D3 überzugehen, die dann in einem temperaturabhängigen Prozess rasch zu Vitamin D3 wird.

Letzteres ist nicht nur thermodynamisch stabiler, sondern zudem deutlich flexibler, wodurch es aus der Plasmamembran in den Extrazellularraum abgegeben wird. Von dort aus diffundiert es in das Kapillarsystem der Dermis und wird somit der Zirkulation zugeführt. [2]

Die wichtigsten Nahrungsmittel für die exogene Zufuhr von Vitamin D stellen Getreide, Milchprodukte, Fischöl und Eigelb dar. [3]

Pflanzliche Vitamin D Quellen enthalten dieses in Form von Vitamin D2 (Ergocalciferol). Bei Absorption von UVB-Strahlung entsteht durch Photolyse aus Ergosterol in der Pflanze Provitamin D2, welches in weiterer Folge aufgrund seiner thermodynamischen Instabilität in Vitamin D2 umgewandelt wird. Vor allem Hefe und Pilze weisen sehr hohe Mengen an Ergosterol auf.

Tierische Lebensmittel hingegen enthalten das auch in der menschlichen Epidermis synthetisierte Vitamin D3 (Cholecalciferol). [2] Beide Formen verfügen über eine äquivalente biologische Aktivität und werden gleich gut von der menschlichen Vitamin D-Hydroxylase aktiviert.

Beim Eintritt in die Zirkulation werden sowohl Vitamin D aus der Haut als auch aus der Nahrung an Vitamin-D bindendes Protein (DBP) gebunden. Dabei handelt es sich um ein in der Leber synthetisiertes  $\alpha$ -Globulin. [3]

Vitamin D aus der Haut besteht dennoch etwa zwei bis dreimal länger in der Zirkulation als jenes, das mit der Nahrung zugeführt wurde. Zudem wird 100% davon potentiell an DBP gebunden, während Vitamin D aus dem Darm über Chylomikronen transportiert wird, um so über das lymphatische System in das venöse System zu gelangen, wo etwa 60% gebunden und 40% schnell entsorgt wird. [2]

### 1.1.2.2 Metabolismus

Der nächste Schritt zur Aktivierung von Vitamin D erfolgt in erster Linie in der Leber. Hier befindet sich die Cytochrom P450-abhängige Vitamin D-25-Hydroxylase, kodiert von CYP2R1 und CYP27A1, in den Mitochondrien und Mikrosomen der Leberzellen. Das Enzym konnte mittlerweile jedoch auch in anderen Geweben des Organismus identifiziert werden.

Durch eine Hydroxylierung an der C25-Position der Seitenkette entsteht 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D). Dabei handelt es sich um die primäre Speicherform von Vitamin D. 25(OH)D entspricht auch dem Derivat, das den Hauptanteil des zirkulierenden Vitamin D ausmacht. [4]

88% davon liegt gebunden an DBP vor, 0,03% davon in freier Form und der Rest bindet an Albumin. Die Halbwertszeit von 25(OH)D beträgt unter normalen physiologischen Umständen zwei bis drei Wochen, reduziert sich bei einer Verminderung des DBP Spiegels, wie er etwa bei vermehrtem Verlust von Proteinen über den Harn auftritt, jedoch drastisch. [3]

Für den nächsten Hydroxylierungsschritt ist das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase, kodiert von CYP27B1, verantwortlich. [4] Dieses befindet sich vor allem im gewundenen Teil des proximalen Tubulus der Niere und bildet den aktiven Metaboliten 1,23-Dihydroxy-Vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D bzw. Calcitriol). [3]

Obwohl die Epithelzellen des proximalen Tubulus (PTE Zellen bzw. *proximal tubular epithelial cells*) wohl die Hauptquelle des für die Zirkulation bedeutenden 1,25-(OH)<sub>2</sub>D darstellen, lässt sich die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase auch in etlichen anderen Geweben aller drei Keimblätter finden. Die funktionellen Aspekte der dort stattfindenden 1,25-(OH)<sub>2</sub>D Produktion konnten bisher jedoch noch nicht vollständig geklärt werden.

Lediglich pathologisch regulierte Makrophagen, wie sie unter anderem bei Sarkoidose, Tuberkulose, Granulomen und Lymphomen vorliegen, und Plazentagewebe scheinen überhaupt in der Lage, genug 1,25-(OH)<sub>2</sub>D zu produzieren, um dieses auch in nachweisbarer Menge in die Zirkulation einzuschleusen, während die Produktion in den übrigen Geweben eher lokal von Bedeutung scheint. [5]

### **1.1.2.3 Inaktivierung**

Zur Inaktivierung von Vitamin D ist eine weitere Hydroxylierung nötig. Diese wird von der Vitamin D-24-Hydroxylase, kodiert von CYP24A1, durchgeführt. [4] Das Enzym findet sich in den meisten Geweben.

Die polaren Metaboliten von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  werden der Galle zugeführt und über den enterohepatischen Kreislauf erneut aufgenommen. Wird diese Wiederaufnahme behindert, beispielsweise durch Erkrankungen des terminalen Ileums, zieht dies erhöhten Vitamin D Verlust nach sich. [3]

### **1.1.2.4 Regulation**

Übermäßige Sonnenexposition bringt bezüglich des Vitamin D Haushaltes keinerlei negativen Konsequenzen mit sich, da jeder Überschuss von Provitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> durch die UVB-Strahlung selbst zerstört wird. [6]

Nur etwa 15% von 7-Dehydrocholesterol kann überhaupt in Provitamin D<sub>3</sub> umgewandelt werden. Jede Sonneneinstrahlung darüber hinaus führt dazu, dass Provitamin D<sub>3</sub> zu Lumisterol und Tachysterol wird oder sogar eine Rückumwandlung in 7-Dehydrocholesterol erfährt. Auch Vitamin D<sub>3</sub> selbst unterliegt bei vermehrter Sonnenexposition ähnlichen Prozessen. Dabei entstehen diverse Suprasterole und 5,6-trans-Vitamin D<sub>3</sub>. All diese Metabolite haben keinerlei Einfluss auf den Kalziumhaushalt. [2]

Die Vitamin D-25-Hydroxylase unterliegt keiner strengen Regulation, ganz im Gegensatz zur 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase. Letztere wird vor allem durch PTH und Hypophosphatämie stimuliert, während durch Calcium, FGF23 und  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ , das Produkt des Enzyms selbst, eine Hemmung erfolgt. [3]

Eine Suppression von PTH ist wiederum durch  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$  und hohe Kalziumspiegel gegeben und eine Induktion der Freisetzung von FGF23 aus dem Knochen wird durch  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$  und Phosphat vermittelt. Daraus ergibt sich eine Kontrollschleife, die Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie – und damit ektopie Kalzifikation – vorbeugt. [7]

Den primären Stimulus für die Vitamin D-24-Hydroxylase stellt ihr Produkt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  selbst dar, womit das Hormon seine eigene Inaktivierung fördert. [3] Aber auch FGF23 übt eine aktivierende Wirkung auf das Enzym aus. [7]

### 1.1.3 Vitamin D Wirkung

#### 1.1.3.1 Vitamin D Rezeptor

1,25(OH)<sub>2</sub>D entfaltet seine Wirkung durch Bindung an den Vitamin D Rezeptor (VDR), wobei die Affinität dieses Derivats hierbei etwa drei Zehnerpotenzen höher liegt als die anderer Vitamin D Metaboliten. Deshalb ist es Letzteren unter normalen physiologischen Gegebenheiten nicht möglich, ebenfalls Vitamin D-typische Wirkungen zu vermitteln. Bisher konnte nur eine Isoform des VDR identifiziert werden. [3]

Bindet 1,25(OH)<sub>2</sub>D an den VDR, formt dieser zusammen mit einer Isoform des Retinoid X Rezeptors ein Heterodimer, das dafür verantwortlich ist, bestimmte Abschnitte, genannt VDREs (*vitamin D responsive elements*), in der DNA von Genen, die durch Vitamin D beeinflusst werden, zu erkennen.

Auf diese Weise nimmt Vitamin D Einfluss auf einige der bedeutendsten Prozesse des menschlichen Körpers. [7]

#### 1.1.3.2 Klassische Vitamin D Wirkungen

Dass Vitamin D eine entscheidende Rolle bezüglich des Kalzium- und Phosphathaushaltes spielt und damit für eine adäquate Knochenmineralisation mitverantwortlich ist, ist bereits seit Langem bekannt. Seine Wirkung zur Aufrechterhaltung des nötigen Gleichgewichts entfaltet Vitamin D dabei auf mehreren Ebenen. [8]

Im Dünndarm stimuliert Vitamin D in erster Linie die Kalziumresorption. Einerseits erfolgt dies über die Induktion von TRPV6, ein Gen, das einen wichtigen Kalziumkanal der apikalen Zellmembran der Enterozyten kodiert, aber auch CaBP<sub>9k</sub>, das ein kalziumbindendes Protein kodiert, wird vermehrt exprimiert. Ein drittes beteiligtes Protein stellt die Ca-ATPase PMCA<sub>2c</sub> dar, deren Expression ebenfalls von Vitamin D induziert wird. Ein weiteres Membranprotein, das apikal und basolateral vorkommt, ist die Alkaline Phosphatase I, die sowohl auf mRNA Ebene als auch auf Protein/Enzym Ebene von Vitamin D positiv beeinflusst wird. Dieses Enzym entfaltet seine Wirkung allerdings zeitlich erst nachdem die Vitamin D vermittelte Kalziumresorption in vivo bereits steigt und scheint deshalb eine eher unterstützende Rolle einzunehmen. Allerdings können ihm noch andere Vitamin D vermittelte Effekte zugeschrieben werden, nämlich die Verminderung der

Fettresorption und durch Dephosphorylierung von Lipopolysacchariden weiters eine gewisse lokale Barrierefunktion.

Auch die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm wird von Vitamin D gefördert, wobei diese Wirkung physiologisch unter Umständen von geringerer Relevanz sein könnte, da Phosphat in der Nahrung ohnehin reichlich vorhanden ist. [7]

Indirekt nimmt Vitamin D Einfluss auf den Mineralhaushalt durch Beeinflussung der PTH Spiegel. Die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase findet sich unter anderem in der Nebenschilddrüse und führt dort zu einer lokalen Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Die Synthese von PTH könnte durch diesen Prozess supprimiert werden oder aber durch eine Aktivierung des VDRs direkt. Zu den PTH vermittelten Wirkungen gehören Erhöhung des tubulären Kalziums, Verminderung der renalen Phosphat-Reabsorption und Mobilisierung der Kalziumspeicher des Knochens. [8]

Vitamin D selbst wirkt ebenfalls direkt im Knochengewebe, wobei es hier sowohl katabole als auch anabole Effekte vermittelt und davon ausgegangen werden kann, dass es generell den Aufbau eines gut mineralisierten, effizient modellierten und damit möglichst frakturresistenten Knochens vermitteln soll.

Zu den katabolen Effekten zählt die Förderung der Expression des RANKL in den Osteoblasten, einerseits direkt, andererseits durch Suppression von Osteoprotegerin. Somit kommt es zu einer Erhöhung der Knochenresorption. Zudem wird die Osteoblasten Differenzierung durch Suppression von Runx2 eingeschränkt.

Anabole Effekte sind vielmehr die Induktion von Osteopontin in den Osteoblasten, womit eine Ossifikation des Skeletts, nicht aber des Weichteilgewebes, gefördert und auch das Osteoblastenüberleben verbessert wird. Osteopontin scheint jedoch auch ein krebsfördernder Faktor zu sein, da es Zellüberleben und -migration fördert. Eine weitere Unterstützung der Osteoblastenproliferation erfolgt durch Expression von LRP5.

Weiters wird Osteocalcin vermehrt von den Osteoblasten ausgeschüttet, wodurch vermutlich einerseits das Frakturrisiko verringert, andererseits jedoch auch die Insulinsekretion aus den beta-Zellen des Pankreas gefördert, sowie die allgemeine

Insulinsensitivität gesteigert wird. Weitere vermehrt exprimierte Gene stellen PHEX und DMP-1 dar, sowie das FGF23 kodierende Gen.

Renal vermittelt Vitamin D über einen von TPRV5 kodierten Kalziumkanal eine vermehrte Kalziumreabsorption im distalen Tubulus. Zudem sorgt die Induktion von CaBP28k für einen verbesserten intrazellulären Kalziumtransfer im distalen Nephron. Beide Mechanismen erfolgen analog zu denen im Dünndarm.

Weitere beteiligte Moleküle stellen Klotho, PMCA<sub>1b</sub> und NCX1 dar, wobei Klotho von all diesen am meisten Abhängigkeit von Vitamin D aufweist.

Der Einfluss von Vitamin D auf die renale Phosphat-Reabsorption konnte bisher noch nicht vollständig nachvollzogen werden. [7]

### **1.1.3.3 Vitamin D und Immunsystem**

Es kann angenommen werden, dass Vitamin D sowohl in der angeborenen als auch in der spezifischen Immunantwort eine Rolle inne hat, denn nicht nur der VDR findet sich in vielen Zellen beider Bestandteile des Immunsystems, sondern auch die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase wird unter anderem von Makrophagen und dendritischen Zellen der angeborenen Komponente exprimiert.

Wird ein Pathogen durch Mustererkennung von Makrophagen oder Monozyten wahr genommen, führt dies zu vermehrter Expression von CYP27B1 und VDR. Im nächsten Schritt erfolgt hierdurch die Förderung von Cathelicidin, einem Protein, das antibakterielle Effekte besitzt, und  $\beta$ -Defensin 2. Zudem werden mehr Autophagosomen gebildet.

Auch bezüglich des adaptiven Immunsystems scheinen immunmodulatorische Wirkungen möglich.

Die in den dendritischen Zellen stattfindende Vitamin D Synthese verzögert deren Reifung und supprimiert damit auch die Antigen-Präsentation und T-Zell-Proliferation. Hilfreich scheint dies vor allem im Zusammenhang mit der Entstehung von Treg-Zellen, die IL-17-exprimierende T-Zellen unterdrücken.

Vitamin D scheint also an der Präsentation von Antigenen und der angeborenen Abwehrfunktion gegen Bakterien beteiligt. Niedrige Vitamin D Spiegel könnten somit die Infektanfälligkeit fördern, womit Vitamin D bei diversen Infektionskrankheiten von Bedeutung sein könnte.

Darüber hinaus könnte Vitamin D in engem Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen stehen, was auch durch eine beobachtete Assoziation zwischen deren Entstehung und Vitamin D Mangel gestützt wird. [9]

#### **1.1.3.4 Vitamin D und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Sowohl VDR als auch 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase konnten in kardialen Myozyten, kardialen Fibroblasten und glatten Muskel- und Endothelzellen der Gefäße nachgewiesen werden.

Analog zu dieser Beobachtung können zudem eine Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen mit Vitamin D Mangel in Verbindung gebracht werden: angeborene Herzfehler, KHK und periphere Gefäßerkrankungen.

Etliche Tierversuche zeigen bei Vitamin D Mangel, teils durch entsprechende genetische Manipulation, pathologische Veränderungen im kardiovaskulären System, was zusätzlich darauf hinweist, dass Vitamin D mindestens in der Prävention eine bedeutende Rolle spielen könnte.[9]

Vitamin D scheint auch in Zusammenhang mit den bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu stehen.

Es existieren Studien, die einen deutlichen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei UVB-Exposition – und damit der vermehrten Bildung von Vitamin D – zeigen.

Weiters supprimiert Vitamin D Renin und Herzinfarkte und deren Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Ausgangs sind mit Vitamin D Mangel vergesellschaftet. Es existiert eine inverse Beziehung zwischen Vitamin D und BMI, wofür die Sequestration und im Volumen begründete Verdünnung von lipophilem Vitamin D im Fettgewebe verantwortlich sein könnte.

Vitamin D Mangel geht weiters mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus II, Bluthochdruck, Hyperlipidämie und peripheren Gefäßerkrankungen einher. Zudem fördert Vitamin D die Entspannung der Gefäßwand, Insulinsensitivität, sowie die Kontraktilität des Herzmuskels. Unabhängig davon wird die Cholesteroll-Aufnahme durch Makrophagen unter Vitamin D Einfluss vermindert. [2]

#### **1.1.3.5 Vitamin D und Krebs**

Etliche Studien konnten einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegeln und dem Risiko diverser Krebsarten und deren Mortalität zeigen. Eine

Aussage über die Kausalität dieser Verbindung ist jedoch nur bedingt möglich, da Vitamin D Mangel auch mit anderen Krebsrisikofaktoren wie wenig körperliche Aktivität – und damit meist auch weniger Sonnenexposition - und Übergewicht vergesellschaftet ist.

Allerdings konnte auch mittels Vitamin D Substitution allein die Inzidenz von Krebs gesenkt werden. Zudem erfolgte die Beobachtung einiger Wirkungen von Vitamin D, die diesen möglichen Zusammenhang durchaus nachvollziehbar machen.

So übt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  beispielsweise antiproliferative Effekte auf Krebszellen aus. Dies geschieht durch Förderung der CDK Inhibitor Synthese und durch Beeinflussung diverser Wachstumsfaktoren wie IGF-1, TGF $\beta$ , Wnt/ $\beta$ -Catenin, MAP Kinase 5 und NF- $\kappa$ B.

Darüber hinaus könnte Vitamin D die Apoptose über Regulation von Bcl-2 und Bax fördern und damit Einfluss auf einen der wichtigsten Mechanismen bei der Entstehung von Neoplasien nehmen.

Andere wichtige Mechanismen sind die Förderung der Zelldifferenzierung durch Reduktion des Onkogens c-myc, Beeinflussung des Prostaglandin-Signalweges, Unterdrückung der Tumor Angiogenese sowie Invasion und Metastasierung, Förderung von Autophagie, Androgen- und Östrogen Rezeptorsignalregulation und Reduktion der Expression von Aromatase. [8]

#### **1.1.3.6 Vitamin D und Muskelapparat**

Der VDR konnte in einigen Studien auch im menschlichen Skelettmuskel nachgewiesen werden, wobei dies äußerst kontrovers diskutiert wird, da andere Studien diese Feststellung wiederum nicht bestätigen konnten und die für einen positiven Nachweis genutzte Methode damit möglicherweise nicht spezifisch genug sein könnte. [8]

Vitamin D entfaltet seine Wirkung hier jedoch vermutlich ohnehin nur teilweise über den VDR. Die VDR-vermittelte Wirkung liegt in der Induktion von muskelspezifischen Myosin- und Kalzium-bindenden Proteinen, die für die Muskelzellproliferation und – -differenzierung von Bedeutung sind.

Zudem scheint es Vitamin D möglich, an Membranrezeptoren zu binden und über zwei unterschiedliche Signalwege die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu regulieren, was ihm Bedeutung bezüglich Muskelkontraktilität zusprechen würde. Darüber hinaus scheint Vitamin D auch Einfluss auf Signalwege zu nehmen, die für die Modulation des Wachstums von Muskelzellen verantwortlich sind. [9]

CYP27B1 konnte nur in einigen Studien im Skelettmuskel nachgewiesen werden. [8]

Alles in Allem scheint Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Muskelmasse und – stärke zu spielen, beides Faktoren, die bedeutend für Sturz- und Frakturrisiko sein können. [9]

### **1.1.3.7 Vitamin D und Fertilität**

Sowohl Tierstudien, als auch Studien mit menschlichen Probanden, lassen darauf schließen, dass Vitamin D eng mit der physiologischen Funktion und einigen pathologischen Varianten des menschlichen Reproduktionstraktes verknüpft ist. Im Falle weiblicher Personen lässt sich sagen, dass der Vitamin D Spiegel im Zusammenhang mit den Resultaten von künstlicher Befruchtung steht, aber auch mit Merkmalen von PCOS und Endometriose. Zudem gibt es Hinweise, dass Vitamin D Substitution die metabolischen Veränderungen bei PCOS positiv beeinflusst.

Auch im Bezug auf Männer gibt es Hinweise bezüglich des Zusammenhangs von Vitamin D und Fertilität, da diese jedoch für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind, wird an späterer Stelle ausführlicher darauf eingegangen. [4]

### **1.1.3.8 Weitere mögliche Vitamin D Wirkungen**

Vitamin D könnte indirekt auch bei der Schizophrenie eine Rolle spielen, ist in jedem Fall aber mit weniger Depressionen, Alzheimer, Epilepsie und anderen neurokognitiven Erkrankungen und Einschränkungen vergesellschaftet. Hierfür mindestens zum Teil verantwortliche Mechanismen könnten eine Erhöhung des kalziumbindenden Proteins sein, sowie eine Erhöhung von Serotonin und vermehrte Amyloid  $\beta$ -Phagozytose. [2]

## **1.1.4 Vitamin D Mangel**

### **1.1.4.1 Definition**

Um den Vitamin D Status einer Person zu bestimmen, muss 25(OH)D als Parameter herangezogen werden. Die gemessenen Spiegel dieses Metaboliten können dann in folgende drei Kategorien eingeteilt werden:

- 25(OH)D < **20ng/ml** (< 50nmol/l) entspricht einem Vitamin D Mangel
- 25(OH)D **21-29ng/ml** (52-72nmol/l) entspricht einer Vitamin D Insuffizienz
- 25(OH)D > **30ng/ml** (> 75nmol/l) entspricht einem ausreichenden Vitamin D Spiegel [8]

#### 1.1.4.2 Prävalenz

Zieht man weltweite Berichte für eine Schätzung heran, kann davon ausgegangen werden, dass global etwa eine Milliarde Menschen einen Vitamin D Status aufweisen, der einer Insuffizienz oder sogar einem Mangel entspricht. Zudem gelten Annahmen, dass die Hälfte der Weltbevölkerung mangelgefährdet sei.

In den USA weisen 32% der Bewohner Vitamin D Spiegel  $< 20\text{ng/ml}$  auf, um nur ein Beispiel zu nennen. [2]

#### 1.1.4.3 Ätiologie

Vitamin D Mangel und seine Symptomatik können einer Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen. Prinzipiell können diese allerdings nach folgender Aufzählung gruppiert werden:

- Vitamin D Mangel durch beeinträchtigte Synthese oder unzureichende Zufuhr
- erhöhter Vitamin D Verlust
- beeinträchtigte 25-Hydroxylierung
- beeinträchtigte  $1\alpha$ -Hydroxylierung
- Resistenz in den Zielorganen [3]

Auf Faktoren, die die Vitamin D Synthese in der Epidermis beeinflussen, wird in weiterer Folge besonders ausführlich eingegangen, da sie auch für ansonsten völlig gesunde, aber dennoch mangelgefährdete, Personen von Bedeutung sind.

- **Zenithwinkel der Sonne:** Hierzu ist zu sagen, dass nur 1% der UVB-Strahlung überhaupt die Erde erreicht, denn 100% der UVB Strahlung bis 290nm und 99% der UVB-Strahlung im Bereich 291-320nm wird von der Ozonschicht der Stratosphäre absorbiert. Prinzipiell gilt, dass mit der Länge des Weges der Strahlung durch die Ozonschicht auch der absorbierte Anteil steigt.

Daraus ergibt sich, dass Menschen, die um den Breitengrad  $33^\circ$  leben, während des Winters kaum selbst Vitamin D synthetisieren können. Personen, deren Lebensmittelpunkt sich weiter nördlich oder südlich befindet, ist es hingegen sogar bis zu sechs Monaten pro Jahr nicht möglich, Vitamin D zu bilden. Früh morgens und spät nachmittags fällt die

Sonne ähnlich wie im Winter deutlich schräger ein, weshalb vor 10 und nach 15 Uhr ebenfalls kaum eine Synthese erfolgen kann.

- **Luftverschmutzung:** Auch Luftverschmutzung durch Distickstoffmonoxid und Ozon, wie sie in vielen Großstädten vorzufinden ist, führt zu einer Absorption von UVB-Strahlung und damit einer Reduktion der möglichen Vitamin D Produktion.
- **Höhenlage:** Die Höhenlage beeinflusst die Vitamin D Synthese dahingehend, dass in sehr großen Höhen der Weg, den die UVB-Strahlung durch die Atmosphäre nehmen muss, deutlich kürzer ausfällt, womit weniger UVB absorbiert wird.
- **UV-Schutz:** Nicht nur Glas, Plexiglas und Plastik absorbieren UVB-Strahlung vollständig, sondern auch ein Lichtschutzfaktor von 30 hält bereits 95-98% der UVB-Strahlung davon ab, in die Haut einzudringen. Dieser Faktor gewinnt zunehmend an Bedeutung seit ein Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und Hautkrebsrisiko festgestellt und Schutzmaßnahmen entsprechend beworben wurden und ist einer der wesentlichsten für die Vitamin D Mangelgefahr ansonsten gesunder Personen.
- **Hauptpigment:** Das Absorptionsspektrum von Melanin beträgt 290-700nm und schließt damit auch die auf die Erde gelangende UVB-Strahlung mit ein. Somit bedeutet mehr Melanin in der Haut bei gleicher Sonneneinstrahlung auch weniger Vitamin D Synthese.
- **Alter:** Die vorhandene Menge an 7-Dehydrocholesterol in der Haut – und damit das Ausgangsprodukt für die Vitamin D Bildung - sinkt mit dem Alter mit der logischen Konsequenz einer zunehmenden Vitamin D Mangelgefahr. [2]

Die Absorption aus dem Darm nimmt ebenso mit dem Alter ab, weshalb ältere Menschen als besonders mangelgefährdet deklariert werden können. Aber auch bei Erkrankungen des terminalen Ileums ist die Gefahr eines Vitamin D Mangels hoch, da nicht nur eine Malabsorption des in der Nahrung vorhandenen Vitamin Ds gegeben ist, sondern zusätzlich eine Störung des enterohepatischen Kreislaufs vorliegt, wodurch die Reabsorption von Vitamin D Metaboliten ebenfalls eingeschränkt wird. [3]

Ein vermehrter Vitamin D Verlust wie dieser ist ebenso bei nephrotischem Syndrom zu finden, wobei hier Vitamin D in erster Linie gebunden an DBP über die Harnausscheidung verloren geht. [6] Gesteigerte Inaktivierung kann wiederum in Zusammenhang mit Medikamenten, die zu einer Aktivierung der Cytochrom P450 Oxidase führen, darunter Barbiturate, Phenytoin und Rifampicin, einher gehen.

Eine gestörte 25-Hydroxylierung kann mit einer schweren Lebererkrankung oder der Verabreichung von Isoniazid vergesellschaftet sein, stellt jedoch eine eher seltene Ursache für Vitamin D Mangel dar, während eine Störung der 1 $\alpha$ -Hydroxylierung häufig bei Patienten mit einer schweren renalen Dysfunktion vorliegt.

Eine Resistenz der Zielorgane ergibt sich wiederum einerseits aus einer Vitamin D Rezeptor Mutation und andererseits unter Umständen auch durch Phenytoin Einnahme. [3]

#### **1.1.4.4 Symptome**

Leichter bis mittlerer Vitamin D Mangel verläuft in der Regel asymptomatisch. Typische klinische Manifestationen wie Hypokalziämie, begleitet von sekundär auftretendem Hyperparathyroidismus, gestörter Skelettmineralisation, die sich in einer Verminderung der Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko äußert, und proximaler Myopathie, sind in erster Linie eine Folge der reduzierten Kalziumresorption aus dem Darm und manifestieren sich eher erst bei anhaltendem Vitamin D Mangel.

Ansonsten gesunde Patienten leiden selten an akuten Symptomen der Hypokalziämie wie Taubheit, Kribbeln oder Krämpfen. Die zunehmende Entwicklung eines Magnesiummangels, der Einfluss auf die Funktion der Nebenschilddrüse nimmt, oder die Verschreibung von Bisphosphonaten, die sich auf die Knochenresorption auswirken, kann allerdings in weiterer Folge zu einer akuten symptomatischen Hypokalziämie führen.

Bei Kindern, deren Epiphysenfugen noch nicht die Möglichkeit hatten, sich zu schließen, bringt Vitamin D Mangel Wachstumsretardierung und Rachitis mit sich. [3]

#### **1.1.4.5 Diagnostik**

Als Screening-Test zur Diagnostik eines Vitamin D Mangels wird in erster Linie der 25(OH)D Spiegel im Serum herangezogen. Die mit niedrigem Vitamin D einhergehende beeinträchtigte Kalziumresorption im Darm führt zudem zu einer Hypokalziämie, die wiederum einen sekundären Hyperparathyroidismus nach sich zieht. So wird versucht, den Serumkalziumspiegel aufrecht zu erhalten, was jedoch negativen Einfluss auf die Knochenmineralisation ausübt. [3] Mehrere Studien legen nahe, dass die maximale PTH-Suppression durch Vitamin D bei 25(OH)D-Spiegeln von 30-40ng/ml gegeben ist. [8]

PTH und die durch das Hormon induzierte Erhöhung des Knochenstoffwechsels vermittelt weiters einen Anstieg der Alkalinen Phosphatase. Auch die renale Kalziumexkretion wird von PTH eingeschränkt, während Phosphaturie gefördert wird. Allmählich entsteht so eine Hypophosphatämie und damit ein weiterer Faktor, der die Qualität des Knochens weiter mindert.

Sind die Kalziumlager im Knochen schließlich nicht länger zugänglich, wie es bei anhaltendem Vitamin D Mangel der Fall ist, da es Osteoklasten nicht möglich ist, nicht mineralisiertes Osteoid zu reabsorbieren, verstärkt sich die Hypokalziämie weiter.

Es sollte angemerkt werden, dass eine Messung des aktiven Hormons 1,25(OH)<sub>2</sub>D auch bei schwerem Vitamin D Mangel häufig unauffällige Spiegel zeigt, da PTH die renale 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase stimuliert und damit die 1,25(OH)<sub>2</sub>D Synthese fördert. Anhand einer 1,25(OH)<sub>2</sub>D Bestimmung kann deshalb bei Patienten mit intakter Nierenfunktion keinerlei Aussage bezüglich der tatsächlichen Vitamin D Speicher getätigt werden. [3]

#### **1.1.4.6 Therapie und Prävention**

Die Therapie des Vitamin D Mangels sollte in erster Linie die zugrundeliegende Störung berücksichtigen und zudem an die Schwere des Mangels angepasst werden. Außerdem sollte Vitamin D Einnahme immer in Verbindung mit Kalzium erfolgen, da die meisten Symptome des Vitamin D Mangels auf die Hypokalziämie zurückzuführen sind.

Schwerem Vitamin D Mangel kann durch sofortige Verabreichung von Vitamin D entgegengewirkt werden. Hierfür dienen 50 000 IU wöchentlich über einen Zeitraum von 3-12 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 800 IU

täglich als Richtwerte. Die Erhaltungsdosis für Patienten, die Barbiturate oder Phenytoin einnehmen, kann deutlich höher liegen. [3] Zudem benötigen Menschen mit einem BMI > 30 häufig drei- bis fünfmal so viel Vitamin D wie normalgewichtige Personen der selben Altersgruppe. [2]

Die Therapie kann mittels Bestimmung von Serumkalzium und Kalzium im Harn überwacht werden. [3] Oftmals wird als Monitoring-Methode jedoch schlichtweg eine erneute 25(OH)D-Bestimmung, beispielsweise drei Monate nach Beginn der Therapie, gewählt. [10] Dieses Zeitintervall kann in unterschiedlichen Quellen variieren, wobei häufig eine genaue Angabe dazu überhaupt fehlt.

Bei dieser wiederholten Messung sollte sich der Vitamin D-Spiegel nun im Bereich von 30 bis 40ng/ml befinden. [11] Hierbei ist jedoch anzumerken, dass dieser Zielbereich im Augenblick sehr kontrovers diskutiert und entsprechend unterschiedlich angegeben wird, da einige Studien Hinweise liefern, dass ab gewissen 25(OH)D-Werten von einer weiteren Anhebung des Spiegels nicht länger profitiert wird [12] oder aber, dass ein zu hoher 25(OH)D-Spiegel unter Umständen sogar ungünstig sein könnte. [13]

Die IOM empfiehlt eine altersabhängige Vitamin D Einnahme zur Prävention eines Mangels nach folgendem Schema:

- 0-1 Jahre: 400 IU täglich
- 1-70 Jahre: 600 IU täglich
- > 70 Jahre: 800 IU täglich

Die Empfehlungen der Endocrine Society stecken den Rahmen hingegen deutlich weiter:

- 0-1 Jahre: 400-1000 IU täglich
- 1-18 Jahre: 600-1000 IU täglich
- > 18 Jahre: 1500-2000 IU täglich

Beide Gesellschaften und auch die American Academy of Pediatrics sind sich zudem einig, dass Kinder kurz nach der Geburt 400 IU zur Prävention eines Mangels erhalten sollten.

Dabei ist die Verabreichung von Vitamin D2 ebenso effektiv wie Vitamin D3. Prinzipiell gilt, dass 100 IU den Serumspiegel um 0,6-1,0ng/ml anheben. Zudem sollte erwähnt werden, dass Vitamin D fettlöslich ist und damit im Körperfett eingelagert wird. Somit kann es täglich, wöchentlich und sogar monatlich mit dem selben Ergebnis verabreicht werden.

Für Menschen, deren Mangel in einer Malabsorption begründet liegt, erweist sich Sonnenexposition bzw. ersatzweise auch ein Gang ins Solarium als zielführend. Prinzipiell gilt, dass man sich der Menge an Sonnenlicht aussetzen sollte, die 50% der MED entspricht, wobei die MED so definiert ist, dass es 24h nach Exposition zu einer leichten Rosafärbung der Haut kommt. Danach ist ein Schutz der Haut vor weiterem Sonnenlicht zu empfehlen. Wird der ganze Körper in Badeanzug 0,5MED UVB ausgesetzt, ist mit einer Bildung von 7000-10000 IU Vitamin D zu rechnen. Mit nur 20% der Körperoberfläche ergeben sich bei dieser Dosis 1400-2000 IU, was der täglich empfohlenen Dosis Vitamin D in etwa entspricht. [2]

#### **1.1.5 Vitamin D Intoxikation**

Eine Intoxikation mit Vitamin D tritt nur in sehr seltenen Fällen auf und setzt in der Regel eine – absichtliche oder unabsichtliche - Einnahme übermäßig hoher Dosen voraus. Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie können ab einer täglich zugeführten Dosis von mehr als 50 000 IU Vitamin D3 beobachtet werden. Diese eingenommene Menge hebt den 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel auf über 150ng/ml (374nmol/l) an. Bei einer Ingestion von 10 000IU Vitamin D3 täglich über fünf Monate hinweg konnten jedoch keine toxischen Effekte nachgewiesen werden. [6] Eine wichtige Folge des erhöhten Serumkalziumspiegels stellt vor allem die Nephrokalzinose sowie die Kalzifikation von Weichteilgewebe, vor allem Blutgefäßen, dar.

Therapeutisch genügt es manchmal bereits, alle Vitamin D Quellen zu entfernen und den Patienten ausreichend zu hydrieren, um das Serumkalzium binnen kurzer Zeit wieder auf ein normales Niveau zu senken. [2]

Es wurde beschrieben, dass bestimmte pathologische Veränderungen wie granulomatöse Erkrankungen, genetische Störungen oder seltene Polymorphismen von Enzymen, die am Vitamin D Stoffwechsel teilnehmen, unter Umständen das Risiko einer Vitamin D Intoxikation steigern können. [8]

## **1.2 Männliche Fertilität**

### **1.2.1 Testis**

#### **1.2.1.1 Anatomie**

Die Funktion der männlichen Keimdrüsen, der Testes (Hoden), besteht in erster Linie in der Bildung von Spermatozyten (Samenzellen), sowie Hormonen. Die Form des außerhalb der Bauchhöhle im Scrotum (Hodensack) gelegenen, paarigen Organs entspricht der eines jeweils seitlich abgeplatteten, länglichen Körpers, wobei die Abmessungen insofern variieren, als dass der linke Testis meist größer ist und dabei tiefer sitzt als der rechte. Als durchschnittliche Länge gilt 40-45mm. Der Durchmesser wiederum beträgt etwa 30mm, was ein Volumen von 20-25ml mit sich bringt.

Die Hüllen des Hodens entsprechen entwicklungsgeschichtlich der Schichtung der Bauchwand. Hierbei sind von außen nach innen die Fascia spermatica externa, die Fascia cremasterica, die Fascia spermatica interna sowie die Tunica vaginalis testis, Letztere als Überbleibsel des Processus vaginalis peritonei, zu nennen.

Der Hoden selbst wird schließlich von einer derben, fibrösen Kapsel, der sogenannten Tunica albuginea, umgeben. Von dieser ausgehend zieht das bindegewebige Mediastinum testis ins Innere des Hodens. [14]

#### **1.2.1.2 Histologie**

Zwischen Tunica albuginea und Mediastinum testis spannen sich zarte, unvollständige Bindegewebssepten, die Septula testis, und gliedern den Hoden in etwa 250-370 keilförmige Läppchen, die Lobuli testis. Diese bestehen in erster Linie aus den stark geknäulten Tubuli seminiferi contorti (Samenkanälchen). Erst zum Mediastinum hin gehen die beiden Enden jedes Tubulus in ein kurzes gerade Stück über, das dort Anschluss an das Rete testis findet, welches sich in weiterer Folge als Ductuli efferentes fortsetzt.

Intertubulär befindet sich lockeres, blutgefäßreiches Bindegewebe, das die so genannten Leydig-Zellen enthält, die für die Androgenbildung verantwortlich sind.

Die Tubuli seminiferi contorti selbst werden vom Keimepithel ausgekleidet, das grundsätzlich aus Keimzellen in unterschiedlichen Stadien ihrer Differenzierung und Sertoli-Zellen, die die Funktion von Stützzellen innehaben, aufgebaut ist. Die

Sertoli-Zellen besitzen einen ovalen Zellkern mit deutlichem Nukleolus, haften der Basalmembran des Tubulus an und entsprechen in ihrer Höhe der des Keimepithels. Benachbarte Sertoli-Zellen stehen über Tight junctions miteinander in Verbindung. Diese schaffen die Blut-Hoden-Schranke, die das für die Spermatogenese notwendige Mikromilieu gewährleistet und zudem immunologische Bedeutung besitzt. Sie teilt das Keimepithel in ein basales und ein adluminales Kompartiment. [14, 15]

### **1.2.2 Spermatogenese**

Der Begriff Spermatogenese bezeichnet die Entwicklung der männlichen Keimzellen von der Urkeimzelle bis zum Spermatozoon, welche in mehrere Phasen gegliedert werden kann. Der Vermehrung folgen Wachstum, Reifung und Differenzierung. Diese letzte Phase wird auch Spermio-genese bzw. Spermiohistogenese genannt.

Die Vermehrung findet bereits pränatal in Form der Proliferation der Urkeimzellen statt. Erst mit der Pubertät und ihren einhergehenden hormonellen Veränderungen kann jedoch eine entsprechende Reifung und Differenzierung stattfinden.

In den Testes des postpubertären Mannes finden sich neben Stamm-Spermatogonien unter anderem Spermatogonien des Typs A. Diese gehen direkt aus den Stamm-Spermatogonien hervor und sitzen im basalen Kompartiment. Sie sind für die Vermehrung zuständig, weshalb bei ihrer Teilung eine Tochterzelle basal verbleibt, während die andere weitere Mitosen durchläuft und damit zu Spermatogonien des Typs B wird. Aufgrund unvollständiger Durchtrennung der Zellen bei der Teilung bleiben dünne Zytoplasmabrücken zwischen den Zellen bestehen. Die so verbundenen Zellen durchlaufen die nächsten Entwicklungsschritte gleichzeitig.

Nach Verlagerung ins adluminale Kompartiment werden die Spermatogonien des Typs B als primäre Spermatozyten bzw. Spermatozyten I bezeichnet. Die diploiden Zellen durchlaufen nun die Meiose (1. Reifeteilung), nach deren Abschluss je zwei sekundäre Spermatozyten (Spermatozyten II) vorliegen. Nach der zweiten Reifeteilung, der keine Verdoppelung der DNA mehr vorangeht, entstehen aus den beiden sekundären Spermatozyten insgesamt vier Spermatoide. Zwei von ihnen enthalten ein Y-Chromosom.

Die folgende Differenzierung der Spermatide zum Spermium beinhaltet unter anderem Kernkondensierung, Akrosombildung, sowie die Bildung eines Schwanzfadens. Zudem werden die Zytoplasmabrücken abgestoßen, womit die gemeinsame Reifung und Differenzierung beendet wird. Die reifen Spermatozoen werden schließlich ins Tubuluslumen abgegeben und von dort aus über das Rete testis weiter in den Nebenhoden transportiert, wo sie einerseits aufbewahrt werden und andererseits weiteren Reifungsprozessen unterliegen. [14,15]

Der gesamte Differenzierungsprozess benötigt etwa 74 Tage, weitere 21 Tage verbringen die Spermatozoen schließlich im Epididymis (Nebenhoden). Die normale Spermienproduktion eines erwachsenen Mannes entspricht über 100 Millionen Spermien pro Tag. [3]

### **1.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse**

Etwa alle zwei Stunden stimuliert der Hypothalamus durch Freisetzung von GnRH pulsatil die Adenohypophyse hinsichtlich der Synthese der Gonadotropine LH und FSH.

Von diesen beiden ist LH dafür verantwortlich, in den Leydig-Zellen die Testosteronbildung anzuregen, während FSH an der Sertoli Zelle regulatorisch auf die Spermatogenese wirkt. FSH ist zudem für die Regulation anderer Sertoli Produkte wie Inhibin B verantwortlich.

Testosteron selbst und auch Östrogen hemmen sowohl Hypothalamus als auch Hypophyse. Inhibin B wirkt hingegen ausschließlich auf FSH hemmend. [3]

### **1.2.4 Androgensynthese**

Unter Androgenen versteht man die männlichen Sexualhormone. Ihr wichtigster Vertreter ist Testosteron, das in erster Linie in den oben bereits genannten Leydig-Zellen des Hodens gebildet wird. Zum Teil findet die Synthese jedoch auch in der Zona reticularis der Nebennierenrinde statt. [1]

Bindet LH an seine Rezeptoren an der Leydig-Zelle, führt deren Stimulierung zur Induktion von StAR-Protein (steroid acute regulatory protein) und einigen weiteren Enzymen, die an der Androgensynthese beteiligt sind. Die Lieferung von Cholesterin zur inneren Mitochondrienmembran, für die das StAR-Protein verantwortlich ist, stellt auch den wichtigsten geschwindigkeitsbestimmenden

Schritt in der Testosteronsynthese dar. Andere regulierende Effekte ergeben sich durch den peripheren Benzodiazepin-Rezeptor, bei dem es sich um ein mitochondriales Cholesterol-bindendes Proteine handelt. [3]

Im ersten Schritt der Testosteronbiosynthese entsteht aus Cholesterol Pregnenolon. Dieses reagiert einerseits über 17- $\alpha$ -Hydroxypregnenolon weiter zu Dehydroepiandrosteron (DHEA), welches in weiterer Folge zu Androstendion reagiert. Andererseits entsteht daraus parallel das Gestagen Progesteron, das dann über 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron ebenfalls zu Androstendion wird. Dieses reagiert mittels 17- $\beta$ -Dehydrogenase schließlich zu Testosteron. [1]

Testosteron kann im weiteren Verlauf durch die 5 $\alpha$ -Reduktase zu Dihydrotestosteron reduziert werden, das die dreifache biologische Aktivität von Testosteron besitzt, oder aber weiter zu Estradiol reagieren. [1, 3]

### **1.2.5 Testosterontransport und -metabolismus**

Etwa 95% des zirkulierenden Testosterons resultiert bei Männern aus dem Hoden (3-10mg/d). Die direkte Sekretion von Testosteron aus der Nebenniere bzw. die periphere Umwandlung von Androstendion macht zusammen nur etwa 0,5mg/d aus. Das zirkulierende Dihydrotestosteron (DHT) wird jedoch nur geringfügig direkt vom Hoden sezerniert, sondern entsteht vor allem aus peripherer Umwandlung von Testosteron. Estradiol entsteht vor allem aus der peripheren Umwandlung von Testosteron und Androstendion.

Testosteron zirkuliert vor allem in gebundener Form. Einerseits bindet es dabei an sex hormone-binding globulin (SHBG), andererseits an Albumin, wobei es zu Letzterem eine deutlich geringere Affinität aufweist. 0,5-3% des Testosterons liegt in ungebundener Form vor.

Laut einer Hypothese soll lediglich das freie Testosteron biologisch verfügbar sein. Das Albumin-gebundene Testosteron dissoziiert allerdings in den Kapillaren und könnte deshalb ebenfalls von Bedeutung für die Bioverfügbarkeit sein.

Unterschiedliche Faktoren bewirken einen Abfall von SHBG. Darunter fallen Androgene, Übergewicht, Diabetes mellitus, Insulin und ein nephrotisches Syndrom. Auf der anderen Seite erhöhen Östrogen, Hyperthyreose, Altern und viele chronisch entzündliche Prozesse die SHBG Konzentration.

Der Metabolismus von Testosteron findet vor allem in der Leber statt, wobei auch einige periphere Gewebe – allen voran Prostata und Haut - Beteiligung zeigen. Hierbei wird Testosteron über mehrere Zwischenschritte zu Androsteron, Etiocholanolon, DHT und 3- $\alpha$ -Androstandiol zerlegt. Nach Glucoronisierung oder Sulfatierung erfolgt schließlich eine Ausscheidung über die Niere. [3]

### **1.2.6 Androgen Wirkung**

Die Androgene wirken über den Androgen Rezeptor (AR). Dabei handelt es sich um einen durch seine Liganden regulierten Transkriptionsfaktor. Einige Androgeneffekte könnten jedoch auch über andere Signalwege vermittelt werden. Testosteron bindet an den AR nur mit der halben Affinität von DHT. Zudem weist der DHT-AR Komplex eine höhere Temperaturstabilität und eine langsamere Dissoziationsrate auf als der Testosteron-AR Komplex.

DHT ist in erster Linie für die Entwicklung und Virilisierung des äußeren Genitals verantwortlich. Zudem führt es zum Wachstum der Prostata, stellt eine Ursache für Akne dar und fördert das Wachstum von Körper- und Gesichtsbehaarung, während Haarausfall der Kopfhaut begünstigt wird.

Testosteron selbst induziert den Wolff'schen Gang, ein wichtiger Schritt in der embryonalen Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane, unterstützt aber auch den Aufbau und Erhalt der Knochen- und Muskelmasse. Zudem ist Testosteron wichtig für die Spermatogenese und Aufrechterhaltung der Libido und einer normalen sexuellen Funktion.

Estradiol wiederum fördert die Resorption des Knochens, sorgt jedoch auch für den Schluss der Epiphysenfugen. Bei Ungleichgewicht kann dieses Hormon zu Gynäkomastie führen. [3]

### **1.2.7 Männlicher Hypogonadismus**

#### **1.2.7.1 Definition**

Der klassischen Definition nach spricht man von männlichem Hypogonadismus bei nicht ausreichender Androgenproduktion, während die weitreichendere Definition auch verminderte Hodenfunktion, beeinträchtigte Hormonausschüttung der Leydig- und/oder Sertoli-Zellen und/oder eine Störung der Spermatogenese mit einbezieht. [16]

### **1.2.7.2 Prävalenz**

Obwohl die Angaben zur Häufigkeit von männlichem Hypogonadismus von Studie zu Studie stark variieren, kann davon ausgegangen werden, dass etwa 30% aller Männer zwischen 40-79 Jahren betroffen sind wobei die Prävalenz eine starke Altersabhängigkeit zeigt. So liegt sie beispielsweise bei Männern in den 50ern im Bereich von 9%, während sie bei Männern in den 80ern bereits auf 91% ansteigt. Zwar tritt Hypogonadismus häufiger mit entsprechenden Begleiterkrankungen auf, das Absinken der Testosteron-Spiegel mit steigendem Alter scheint davon aber unabhängig. [17]

### **1.2.7.3 Einteilung**

Folgende Gesichtspunkte können zur Klassifizierung von männlichem Hypogonadismus herangezogen werden:

- der in erster Linie betroffene Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
- die zunächst beeinträchtigte Zell-Population des Hodens
- der Lebensabschnitt, in dem die Funktion der Keimdrüsen ausfällt [16]

#### ***1.2.7.3.1 Einteilung nach betroffenem Teil des Regelkreises***

Liegt eine Störung vor, die in erster Linie die GnRH- oder Gonadotropin-Ausschüttung betrifft und sich damit auf Ebene des Hypothalamus bzw. der Hypophyse finden lässt, spricht man von einem zentralen Hypogonadismus. Dieser wird in der Regel auch als hypogonadotroper Hypogonadismus bezeichnet, da er meist mit verminderten Gonadotropin-Spiegeln einhergeht.

Findet sich die Störung jedoch auf Ebene des Hodens selbst, handelt es sich um einen testikulären bzw. primären Hypogonadismus, der auch hypergonadotroper Hypogonadismus genannt wird. Denn durch Fehlen der negativen Rückkopplungsschleife auf Hypothalamus und Hypophyse kommt es zu einer Erhöhung der Gonadotropine.

Allerdings existieren auch Fälle, in denen sowohl Hypothalamus und Hypophyse als auch Gonaden zu gleichen Teilen betroffen sind, womit ein kombinierter Hypogonadismus vorliegen würde. [16]

#### ***1.2.7.3.2 Einteilung nach betroffener Zell-Population des Hodens***

Sind alle Zellen des Hodens betroffen, wie es bei primärem, zentralen oder kombiniertem Hypogonadismus der Fall ist, kann von vollständigem

Hypogonadismus gesprochen werden, während die Beeinträchtigung nur eines Kompartiments des Hodens oder nur einer Zell-Population die Definition eines dissoziierten Hypogonadismus erfüllt. [16]

#### **1.2.7.3.3 Einteilung nach Lebensabschnitt**

Die Symptomatik eines Hypogonadismus ist stark abhängig davon, in welchem Alter er sich erstmals manifestiert. Die entscheidenden Abschnitte sind hierbei noch im Mutterleib (foetal-onset), in der Kindheit (childhood-onset), während der Pubertät (pubertal-onset) oder erst im Erwachsenenalter (adult-onset). Von Letzterem kann noch der sogenannte Late-Onset-Hypogonadismus (LOH) unterschieden werden, der abnehmende Testosteron-Spiegel bei alternden Männern bezeichnet. [16]

#### **1.2.7.4 Ätiologie**

Es gibt etliche Umstände und Krankheitsbilder, die zu Hypogonadismus führen oder mit diesem einhergehen können.

Die wichtigsten Ursachen für primären Hypogonadismus sind unter anderem:

- Chromosomenveränderungen, wobei Klinefelter Syndrom (47, XXY) die häufigste darstellt
- Chemotherapie bzw. Kontakt mit Giftstoffen
- kongenitale Defekte wie Anorchie und Cryptorchismus
- Orchitis, autoimmun oder im Rahmen von Mumps
- Trauma oder Infarzierung des Hodens
- Hämochromatose
- Medikamente, die die Androgensynthese hemmen, wie Ketoconazole
- Temperaturerhöhung im Hoden, durch Varikozele oder sehr große Fettlappen

Zentralem Hypogonadismus können ebenso viele Ursachen zu Grunde liegen, die noch weiter gruppiert werden können, auf die in weiterer Folge im Einzelnen eingegangen wird. [18]

#### **1.2.7.4.1 Angeborene Störungen**

Diese werden in der Regel bereits im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert und beinhalten Kallmann-Syndrom, GnRH Rezeptor Mutationen oder Mangel und

genetische Mutationen, die mit einem Mangel an Hypophysenhormonen einher gehen. [18]

#### **1.2.7.4.2 Erworbene Störungen, die Gonadotropine hemmen**

- Medikamente: Langzeittherapie mit Opioiden oder Glukokortikoiden führen unter Umständen zu sekundärem Hypogonadismus, ebenso wie GnRH Analoga, wie sie in der Therapie des Prostata Karzinoms zum Einsatz kommen.
- Übergewicht und damit einhergehende Umstände wie obstruktive Schlafapnoe, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus
- Alter
- Hämochromatose
- Hyperprolaktinämie: Diese kann verursacht werden durch Medikamente (Dopamin Antagonisten, Antipsychotika, Metoclopramid), Hypophysenadenome (Mikro- und Makroadenome), lactotrophe Überfunktion, Hypothyroidismus, Stress, chronisches Nierenversagen, Zirrhose, Verletzung der Brustwand und aktiven Herpes Zoster.
- Östrogen Überschuss: Sowohl exogene als auch endogene Ursachen können hierfür verantwortlich sein. Exogen könnte beispielsweise ein Kontakt mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder Cremes erfolgen, während endogen unter Umständen an östrogenbildende Tumor gedacht werden muss, die im Hoden oder selten auch in der Nebenniere auftreten können.
- Anabolikaabusus
- Anorexia nervosa und Kachexie
- Akute Erkrankungen
- HIV: Hierbei ist zu beachten, dass der Hypogonadismus multifaktoriell bedingt ist und auch mit Gewichtsverlust, opportunistischen Infektionen des Hypothalamus, der Hypophyse oder des Hodens oder eingenommenen Medikamenten (Opioide, Ganciclovir, Ketokonazole, Megestrol, Cyclophosphamide) assoziiert sein kann.
- Chronische Erkrankungen: Zirrhose, Nierenversagen, rheumatoide Arthritis
- Alkoholabusus
- schwerer chronischer primärer Hypothyroidismus: Ein starker Anstieg von TSH kann zu einer Unterfunktion der Hypophyse führen.

- verzögerte Pubertät [18]

#### **1.2.7.4.3 Erworbene Störungen, die Gonadotropin-produzierendes Gewebe schädigen**

- Sellarzysten oder andere raumfordernde Prozesse: Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome, Rathke-Zysten, Meningeome
- infiltrative Läsionen: lymphozytäre Hypophysitis, Langerhans Zell Histiozytose, Hämochromatose, Sarkoidose, Infektion
- Metastasen
- Trauma, Kopfverletzung
- Strahlungsexposition
- Operation
- Stielabbruch
- Apoplex der Hypophyse [18]

#### **1.2.7.5 Klinik**

Das klinische Bild eines Hypogonadismus ist stark abhängig davon, in welchem Lebensalter die Funktion der Gonaden versagte.

Ist dies im ersten Trimester der Fall, kommt es zu Störungen der Geschlechtsentwicklung. Während des Kleinkind- und Kindesalters kann ein dort einsetzender Hypogonadismus hingegen völlig unbemerkt bleiben, sofern nicht explizit daraufhin untersucht wird, da die Androgensynthese in den Hoden physiologisch ohnehin auf ein kaum merkliches Niveau absinkt.

Erst in der Pubertät zeigt Hypogonadismus wieder ein typisches klinisches Bild: es erfolgt keine Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale, die Körperproportionen entsprechen dem eunuchoiden Typus, kein Stimmbruch tritt auf, die Knochenalterung ist verzögert und der Hoden nimmt nicht an Größe zu, was eine gestörte oder ausbleibende Spermatogenese repräsentiert. [16]

Zu den häufigsten Beschwerden eines niedrigen Testosteron-Spiegels beim erwachsenen Mann zählen neben beeinträchtigter sexueller Funktion, die sich unter anderem als verminderte Libido und erektile Dysfunktion äußert, in erster Linie anhaltende Erschöpfung.

Weitere körperliche Symptome ergeben sich aus den zuvor genannten Androgen-Wirkungen und stellen verminderte Knochendichte, verminderte Muskelmasse und

Verlust von Stärke, erhöhter Körperfettanteil oder BMI, Gynäkomastie, Anämie und Gebrechlichkeit dar. Psychisch macht ein Hypogonadismus sich mit gedrückter Stimmung, abnehmender Energie, eingeschränktem Wohlbefinden und beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten bemerkbar.

Mehrere Studien lassen einen komplexen Zusammenhang zwischen Hypogonadismus und Metabolischem Syndrom vermuten, wobei beides einander begünstigen könnte. Dabei scheinen mehrere Faktoren von Bedeutung, beispielsweise erhöhte Insulinresistenz, Hyperglykämie, Ansammlung von viszeralem Fett, Dyslipidämie, Erhöhung von inflammatorischen Zytokinen und endotheliale Dysfunktion.

Da ein niedriger Testosteron-Spiegel mit diversen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck und ein verändertes Lipidprofil in Verbindung steht, liegt die Hypothese, dass Testosteron unter Umständen eine wichtige Rolle bezüglich des Stoffwechsels spielen könnte, nahe.

Weiters besteht ein eine signifikante Assoziation zwischen Hypogonadismus und Mortalität im Allgemeinen und Mortalität durch kardiovaskuläre Ursachen im Besonderen. [17]

#### **1.2.7.6 Diagnostik**

Die Evaluation der männlichen Gonadenfunktion sollte in mehreren Schritten erfolgen. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung können folgende diagnostische Mittel dabei hilfreich sein:

- Testosteron-Bestimmung
- Gonadotropin und Inhibin Bestimmung
- GnRH Stimulationstest
- hCG Stimulationstest
- Spermogramm
- Hodenbiopsie [3]

##### **1.2.7.6.1 Anamnese**

Hierbei sollte vor allem nach der Pubertät und stattgefundenen Wachstumsschüben gefragt werden. Weiters ist es wichtig, Wert auf androgenabhängige Dinge wie morgendliche Erektionen, Frequenz und Intensität

sexueller Gedanken und Frequenz von Masturbation und Koitus zu legen. Außerdem sollten auch andere Symptome wie verminderte Energie und erhöhte Reizbarkeit nicht vernachlässigt werden. [3]

#### **1.2.7.6.2 Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung fokussiert in erster Linie sekundäre Geschlechtsmerkmale wie Haarwuchs, Gynäkomastie, Volumen des Hodens und der Prostata, Größe und Körperproportionen. [3]

#### **1.2.7.6.3 Testosteron-Bestimmung**

Hierfür ist es wichtig, die Uhrzeit der Blutabnahme zu beachten, da Testosteron mindestens bei jungen Männern einem täglichen Rhythmus folgt und um etwa 8Uhr in der Regel 30% höher ist als danach. Bei Schichtarbeitern kann dieser Rhythmus sich entsprechend ihrer Routine verschieben und die Uhrzeit muss eventuell an die individuelle Aufstehzeit angepasst werden.

Auch akute Erkrankungen oder mögliche Dekompensationen einer chronischen Erkrankung wie KHK oder Diabetes müssen insofern berücksichtigt werden, als dass sie zu vermindertem Testosteron führen können, das sich jedoch bei Genesung rasch wieder normalisiert. [18]

- **Gesamt Testosteron:** Dieser Wert enthält ungebundenes und an Proteine gebundenes Testosteron gleichermaßen und wird mittels Radioimmunoassay, immunometrischem Assay oder Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie bestimmt. Ein Morgentestosteron über 350ng/dl macht die Diagnose eines Hypogonadismus unwahrscheinlich. Werte unter 300ng/dl mit entsprechenden Symptomen können als ausreichend für eine Diagnose betrachtet werden, während bei Werten zwischen 200-350ng/ml eine Wiederholung und eine Bestimmung des freien Testosterons sinnvoll ist.
- **freies Testosteron:** Wie bereits erwähnt liegt nur 0,5-3% des gesamten Testosterons in freier Form vor. Dieses kann mittels Gleichgewichtsdialyse bestimmt oder anhand von Gesamttestosteron, SHBG und Albumin Konzentration errechnet werden. Das bioverfügbare Testosteron hingegen bezeichnet freies Testosteron zusammen mit dem nur schwach an Albumin gebundenen. Die Methode der Wahl zur Bestimmung stellt Ammoniumsulfat-Fällung dar. [3]

#### **1.2.7.6.4 Gonadotropin und Inhibin Messung**

LH und FSH werden mittels zweiseitigem immunoradiometischem, immunofluorometrischem oder chemilumineszierenden Assays bestimmt. Inhibin wird mittels zweiseitigem Immunoassay gemessen.

LH kann dabei helfen, primären von zentralem Hypogonadismus zu unterscheiden, wobei bei Ersterem die Spiegel erhöht sind, während sie bei Letzterem in der Regel normal bis vermindert imponieren. Physiologisch erfolgt die LH Ausschüttung pulsatil alle ein bis drei Stunden, wodurch die Spiegel variieren können und aufgrund dessen mehrmals abgenommen werden sollten, um aussagekräftig zu sein.

FSH hat eine längere Halbwertszeit und damit geringere Schwankungen. Eine selektive FSH Erhöhung könnte auf einen Schaden der Tubuli seminiferi hinweisen. In einem solchen Fall wäre Inhibin reduziert. [3]

#### **1.2.7.6.5 GnRH Stimulationstest**

Hierbei werden die Ausgangswerte von LH und FSH bestimmt. Nach intravenöser Applikation von GnRH erfolgt eine erneute Messung 30 und 60 Minuten nach Intervention. [3]

#### **1.2.7.6.6 hCG Stimulations-Test**

Bei diesem Test wird hCG intramuskulär injiziert und danach in festgelegten Abständen Testosteron bestimmt. Es existieren mehrere Schemata diesbezüglich. Eine physiologische Reaktion bei erwachsenen Männern wäre eine Verdoppelung des Testosteron-Spiegels.

Bleibt eine Reaktion aus, könnte dies auf das Fehlen von Hodengewebe oder eine Störung der Leydig Zellen hinweisen. [3]

#### **1.2.7.6.7 Spermogramm**

Es können mehrere Ejakulat-Proben nötig sein, um eine definitive Aussage zu treffen, da Menge und Spermienkonzentration des Ejakulats stark variieren kann. 2-6ml entspricht einem normalen Ejakulatvolumen und sollte > 2 Millionen Spermien pro ml enthalten. >50% davon müssen normale Motilität aufweisen und > 15% normale Morphologie. [3]

#### **1.2.7.6.8 Hodenbiopsie**

Eine Hodenbiopsie kann in Form einer Feinnadelaspirationsbiopsie in Lokalanästhesie oder auch als offene Biopsie mit Allgemeinnarkose, sofern

größere Mengen an Gewebe gewonnen werden müssen, erfolgen. Die diagnostische Aussage kann vor allem bei Patienten mit Oligospermie oder Azoospermie hilfreich sein, denn bei normalem FSH, Azoospermie und unauffälliger Biopsie liegt eine Obstruktion des Vas deferens nahe. [3]

### **1.2.7.7 Therapie**

Sofern möglich sollte in erster Linie die zugrundeliegende Ursache des Hypogonadismus behandelt werden.

Um Testosteronmangel auszugleichen kann eine Androgensersatztherapie erfolgen. Hierfür ist Testosteron in mehreren Formen verfügbar. Die Zufuhr kann theoretisch oral, durch intramuskuläre Injektion, transdermal mittels Pflaster oder Gel, sowie buccal erfolgen.

Es ist schwer, stabile Blutwerte durch orale Einnahme von Testosteron-Derivaten zu erreichen, da der First-pass Effekt der Leber die aufgenommenen Stoffe schnell unwirksam macht.  $17\alpha$ -Alkylierte Derivate sind zwar recht resistent gegenüber der Einwirkung der Leber, sollten dennoch nicht als Testosteron Substitution zum Einsatz kommen, da sie hepatotoxische Effekte aufweisen können, womit eine orale Verabreichung in der Praxis als ungeeignet zu betrachten ist.

Testosteron-Ester können hingegen in den Muskel injiziert werden, von wo aus sie nur langsam freigesetzt werden. 24h nach Injektion steigt der Spiegel zwar in den hochnormalen Bereich oder sogar darüber, fällt dann jedoch wieder ab. Bei zweiwöchiger Verabreichung kann es durch diese Spitzen und Abfälle jedoch zu Schwankungen der Symptomatik kommen, die als unangenehm empfunden werden. Erfolgt die Verabreichung wöchentlich sollten 75-100mg Testosteron-Ester verabreicht werden, bei zweiwöchentlicher Dosierung sind es 150-200mg.

Transdermal kann Testosteron mittels Pflaster appliziert werden. Sie wirken etwa 4-12h nach Applikation so, dass Spiegel im normalen Bereich erzielt werden können. Eine wichtige Nebenwirkung hierbei ist jedoch die Möglichkeit von Hautirritationen. Ein bis zwei nichtgenitale Pflaster täglich sollten ausreichen.

Eine weitere Applikationsform stellt Gel dar, was eine einfache und flexible Dosierung ermöglicht. Allerdings besteht hier Gefahr auch dem Partner oder

Kindern Konzentrationen zu verabreichen. Zudem ist das Verhältnis DHT/Testosteron höher als bei gesunden Männern. Bei dieser Darreichungsform ist eine Dosierung von 5-10g täglich anzustreben.

Buccal verabreichte Tabletten, die über die Schleimhaut resorbiert werden stellen ebenfalls eine Möglichkeit dar. Nebenwirkungen können hier Wangenulzerationen und Zahnfleischprobleme sein. Auch ein möglicher Einfluss von Essen und Zähneputzen sind noch nicht vollständig erforscht. Die Dosis entspricht 30mg zweimal täglich. [3]

Bei Männern unter 50 Jahren ist eine Testosteronersatztherapie in der Regel an positive Effekte und wenig Nebenwirkungen geknüpft. Mit zunehmenden Alter sinken die Testosteronspiegel jedoch auch ohne zugrundeliegende pathologische Ursache und obwohl Testosteron Spiegel geringfügig mit Muskelmasse, -stärke, körperlicher Funktion, Anämie, BMD und Knochenqualität, viszeralem Fett, dem Risiko für Diabetes mellitus II, KHK, Stürzen, Frakturen und Mortalität assoziiert sind, konnten bisher noch keine umfassenden Daten hinsichtlich der positiven Effekte und eventuellen Risiken einer Substitutionstherapie bei Männern über 65 Jahren gesammelt werden, weshalb hier vorsichtig agiert werden sollte. [19]

#### **1.2.7.7.1 Mögliche Nebenwirkungen**

Die bekannten Nebenwirkungen sind in der Regel mit Einstellen der Therapie reversibel. Sie beinhalten Akne, Gynäkomastie, Erythrozytose und Ödeme.

Weitere mögliche Risiken, die jedoch nicht ähnlich gut mit Literatur untermauert werden können sind, Verschlimmerung einer bereits bestehenden Schlafapnoe, Harnverlust und Begünstigung von Prostatakarzinomen. Lipidprofil und Nierenfunktion scheinen nicht beeinflusst. [17]

#### **1.2.7.7.2 Kontraindikationen**

Testosteronsubstitution ist im Falle einer positiven Anamnese von Prostata- oder Brustkrebs kontraindiziert. Zudem sollte bei tastbaren Prostataknoten oder erhöhtem PSA, sowie weiteren Risikofaktoren für Prostatakarzinom ein urologisches Konsil vor der Verabreichung eingeholt werden. Auch bei Hämatokritwerten ab 50% sollte keine Verschreibung erfolgen. Weitere Kontraindikationen stellen schwere, nicht behandelte obstruktive Schlafapnoe,

instabile Angina pectoris oder kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, sowie schlecht behandelte KHK dar. [3]

#### **1.2.7.7.3 Alternativen zur Androgensersatztherapie**

Im Falle eines zentralen Hypogonadismus kann die Spermio-genese unter Umständen durch eine Therapie mit GnRH, wenn die Ursache im Hypothalamus liegt, oder Gonadotropinen soweit reaktiviert werden, dass die Zeugung eines Kindes möglich ist. Die Spermienzahl so therapierter Männer bleibt in der Regel dennoch geringer als jene von gesunden Männern. Zudem dauert die Wiederherstellung der Spermatogenese mindestens sechs Monate. [20]

### **1.3 Zusammenhänge: Vitamin D und männliche Fertilität**

#### **1.3.1 Physiologie**

Die Annahme eines Zusammenhangs zwischen Vitamin D und der Physiologie der männlichen Reproduktion wird durch Nachweis von VDR und Enzymen mit Beteiligung an Vitamin D Synthese und Metabolismus in entsprechenden Geweben gestützt. Im Folgenden wird im Einzelnen auf diese eingegangen. [4]

##### **1.3.1.1 VDR**

Der VDR konnte im Rahmen von Tierstudien bei Nagetieren in Sertoli Zellen, Tubuli seminiferi und Caput epididymis nachgewiesen werden, was die Annahme nach sich zieht, dass Vitamin D bei der Spermienbildung und -reifung eine Rolle spielen könnte. Mit der Pubertät kommt es auch zu einer Erhöhung des VDR.

Untersuchungen am Menschen lassen darauf schließen, dass der VDR in Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase vorhanden ist, wobei im Nebenhoden und der Samenblase höhere Konzentrationen vorliegen. Außerdem wurde VDR sowohl in normalen als auch abnormalen Spermien nachgewiesen. Bezüglich der Aussage, in welchem Teil hier die meiste Expression erfolgt, widersprechen vorhandene Studien sich. Einerseits wird die akrosomale Region und der Hals angegeben, in anderen Arbeiten konnte wiederum kein VDR in Hals und Schwanz gefunden werden, dafür jedoch im Kopfbereich und hier vor allem im Nukleus.

Die Rolle von VDR im Spermium ist nicht mit Sicherheit geklärt, es könnte allerdings sein, dass es sich dabei um einen schützenden Faktor für das Genom handelt, der dafür wichtig ist, die DNA in ihrer Integrität und Stabilität aufrecht zu erhalten. [4] Da einige typische Vitamin D regulierte Gene in den Keimzellen

vorhanden sind, ist eine funktionelle Wirkung des Hormons an diesen Orten zusätzlich wahrscheinlich.

Ob der VDR auch in Leydig-Zellen vorhanden ist, wird kontrovers diskutiert, da vor allem ältere Studien diesbezüglich keinen Nachweis bringen konnten, aktuellere ein Vorkommen jedoch bestätigen und die Nachweismethoden entsprechend reevaluiert werden sollten. [21]

### **1.3.1.2 Enzyme**

CYP2R1 und CYP27B1 werden nachweislich in allen Geweben des Reproduktionstraktes exprimiert, wobei CYP2R1 vermehrt im Hoden und weniger in Nebenhoden und Prostata auftritt, zudem liegt es im Schwanz, der akrosomalen Region und im Hals des Spermiums vor, während CYP27B1 weniger im Hoden und vermehrt in der Samenblase nachgewiesen werden kann und im Spermium im Bereich des Akrosoms und Halses aufzufinden ist. CYP27A1 wird weniger im Spermium selbst als im distalen Anteil des Nebenhodens und im Epithel der Samenblase gemessen. CYP11A1 findet sich vor allem im Cytoplasma der Leydig Zellen. Obwohl seine Rolle nicht klar ist, könnte es in die Vitamin D Aktivierung involviert sein. Ob die Leydig Zellen allerdings direkt Vitamin D herstellen können, muss gegebenenfalls erst bewiesen werden. [4]

Blomberg Jensen et al. konnten anhand menschlicher Gewebeproben des Hodens zeigen, dass alle Enzyme, die am Vitamin D Metabolismus beteiligt sind, in Spermatozyten, Spermatisden, den meisten Leydig-Zellen und einem Teil der ejakulierten Spermatozoen vorhanden sind. In Spermatogonien werden jedoch nachweislich nur CYP27B1 und CYP24A1 exprimiert. Interessanterweise findet der VDR sich zusammen mit diesen Enzymen in der postakrosomalen Region des Kopfes und Halses von reifen Spermatozoen, im Spermien Annulus wird CYP24A1 jedoch allein mit dem VDR exprimiert. Zudem werden sowohl VDR als auch alle Enzyme vermehrt in Spermatozoen von gesunden im Vergleich zu jenen von unfruchtbaren Männern gefunden. [21]

### **1.3.1.3 Wirkung**

Wie genau Vitamin D seinen Einfluss in den Geweben des männlichen Reproduktionstraktes geltend macht, konnte bisher noch nicht vollständig evaluiert werden. Experimentelle Daten unterstützen jedoch zwei Wege, wie Vitamin D im Hoden wirken könnte.

Vitamin D nimmt eine Schlüsselrolle in der Aminosäuren Akkumulation ein. Dies wird entweder über das Genom selbst erreicht, getriggert von Proteinkinase A und C, oder von schnellen, nicht genomischen Effekten, die Kalzium/Kalium Kanäle in der Plasmamembran involvieren. Der zyklische AMP / PKA Komplex agiert bezüglich beider Wege als Mediator für Vitamin D.

Durch Vitamin D wird weiters eine Depolarisation der Membran vermittelt, die die Öffnung von L-Kalzium Kanälen und damit den Eintritt von Kalzium stimuliert; ein Mechanismus, wie er auch in Osteoblasten beobachtet werden kann.

Auch die sekretorische Aktivität von Sertoli Zellen ist Ionenkanal-abhängig. In diesen Zellen stimuliert Vitamin D Kalziumaufnahme durch nukleare Rezeptor Aktivität. Zudem agiert Vitamin D in Sertoli Zellen durch Chlorid-Kanal-Aktivierung, die durch PKA / PKC auf nichtgenomischem Weg vermittelt wird. Darüber hinaus erhöht Vitamin D die Aktivität von Gamma-Glutamyl-Transpeptidasen. Hierbei handelt es sich um ein Enzym, das an der Synthese von Proteinen, die von Sertoli Zellen ausgeschüttet werden, beteiligt ist.

Vitamin D<sub>3</sub> scheint zudem modulierende Wirkung auf den Cholesterol Transport im menschlichen Spermium zu besitzen, Tyrosin- und Threonin-Phosphorylation von Spermienproteinen zu beeinflussen und die Überlebensfähigkeit der Spermien im Allgemeinen zu verbessern. Zudem erhöht es Spermienmotilität und Akrosin-Aktivität und reduziert Triglyceride im Spermium, was die Befruchtung im weiblichen Genitaltrakt unterstützt.

Darüber hinaus kann angenommen werden, dass Vitamin D eine Rolle beim Schutz vor oxidativem Stress spielt. Zudem scheint Vitamin D die Expression von CaBP28k im Hoden zu stimulieren, was wiederum Einfluss auf Spermatogenese wie auch Steroidgenese bedeutet. [4]

Obwohl Daten existieren, die nahe legen, dass Vitamin D starken regulierenden Einfluss auf die Aromatase Expression nimmt und damit in die Regulation der Steroidgenese in den menschlichen Leydig Zellen involviert ist, gibt es bisher nicht genügend Beweise, dass es darüber hinaus auch die Testosteron-Produktion im Hoden anregt.

Der Vitamin D Metabolismus im Hoden scheint anders reguliert zu werden als jener im System selbst. Im Tierversuch zeigt sich nämlich, dass VDR Expression in Niere und Hoden von anderen Mechanismen reguliert wird.

Einige Funktionen scheinen lokal vermittelt zu werden, während andere von den Vitamin D Spiegel im Kreislauf abhängen könnten. [21]

### **1.3.2 Beobachtungen und Untersuchungen am Tier**

Bereits Studien aus den 1990er Jahren konnten im Tierversuch demonstrieren, dass männliche Ratten mit künstlich induziertem Vitamin D Mangel sich 45-55% weniger erfolgreich paaren, wobei hierfür das Vorhandensein von Spermien im Vaginaltrakt das untersuchte Kriterium darstellte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe empfingen von entsprechenden Ratten besamte weibliche Ratten zudem 73% weniger häufig.

Außerdem zeigten sich eine verminderte Spermienzahl, Sertoli Zell Dysfunktion, Reduktion der Anzahl von Leydig Zellen und degenerative Veränderungen im Keimepithel bei Vitamin D Mangel.

Genauere Untersuchungen wurden durch die Züchtung von VDR-Knockout-Mäusen möglich. Männliche Mäuse wiesen hier eine verminderte Spermienzahl und -motilität, sowie histologische Abnormitäten des Hodens auf. Außerdem waren Aromatase-Aktivität und Genexpression im Hoden bzw. Nebenhoden 58% bzw. 35% vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe. [4]

Während männliche VDR-null-Mäuse diese Veränderungen zeigten, schienen die Gonaden der männlichen  $1\alpha$ -Hydroxylase-null-Mäuse größtenteils normal. [22]

### **1.3.3 Beobachtungen und Untersuchungen am Menschen**

Es gibt bereits erste Studien mit menschlichen Probanden, die die Zusammenhänge zwischen Vitamin D bzw. dessen Mangel und der männlichen Fertilität untersuchen und teils recht kontroverse Ergebnisse liefern. Im Folgenden wird im Einzelnen auf diese eingegangen.

Vorweg ist zu sagen, dass eine Assoziation der Vitamin D und Testosteron Spiegel in einigen Studien nachgewiesen werden konnte. Wehr et al. beispielsweise untersuchten Testosteron, Vitamin D und SHBG im Rahmen einer Querschnittstudie bei 2299 männlichen Probanden und setzten diese Werte in Relation zueinander, wobei sich eine signifikante Assoziation zwischen

Testosteron, SHBG, freiem Androgenindex und Vitamin D ergab. Auch die saisonalen Schwankungen von Testosteron, FAI und Vitamin D waren ähnlich, mit Spitzen im August und dem tiefsten Wert im März. [23] Ähnliche saisonale Variationen konnten in einigen anderen Studien jedoch nur für Vitamin D beobachtet werden. [24, 25] Im Rahmen eines Reviews beschäftigten sich Smith et al. mit diesen Diskrepanzen und kamen zu dem Schluss, dass für die heterogenen Ergebnisse, die sich auch im Vergleich weiterer Studien zeigte, vermutlich unterschiedliche Umgebungen mit einem entsprechend breitem Spektrum von Temperaturen, sowie unterschiedlichem Tag-Nacht-Rhythmus, verschiedene Blutabnahme-Protokolle und die nur in einigen Studien durchgeführte Beachtung von anderen Faktoren wie BMI dafür verantwortlich sein könnten. [26]

Eine weitere Querschnittstudie wurde von Ramlau-Hansen et al. durchgeführt. Hierfür wurden die Parameter von 307 Männern herangezogen und Samenqualität und Sexualhormone mit Vitamin D Status in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse boten keinerlei Hinweis darauf, dass Vitamin D Mangel mit verminderter Samenqualität bei jungen, gesunden Männern einhergehen könnte. Die Autoren selbst wandten jedoch ein, dass die Möglichkeit bestand, eine zu geringe Kohorte für die Untersuchung verwendet zu haben. [27]

In einer weiteren Publikation schildern Yang et al. die Untersuchung von 559 fertilen und infertilen chinesischen Männern zwischen 20 und 40 Jahren und setzten Vitamin D, Testosteron, Samenqualität und Knochendichte in Relation. Zwischen Testosteron und Vitamin D konnte hier jedoch in allen Gruppen kein Zusammenhang gefunden werden. [28]

Nimptsch et al. führten im Rahmen einer Querschnittstudie die Assoziation von Vitamin D, freiem und totalem Testosteron bei 1362 Männern durch. Hier war 25(OH)D positiv mit totalem und freiem Testosteron assoziiert. Die Form der Kurven ließ die Autoren zudem zu dem Schluss kommen, dass die Assoziation unter 75-85nmol/l 25(OH)D linear verläuft und auf höheren Werten ein Plateau erreicht. [24]

Blomberg et al. vollzogen eine Querschnittstudie bezüglich der Assoziation von Samenqualität und Vitamin D bei 300 Männern. Außerdem wurde an Spermatozoen von 40 Männern zusätzlich in vitro die Wirkung von Vitamin D auf intrazelluläres Kalzium, Spermienmotilität und Akrosom-Reaktion untersucht. Vitamin D Spiegel korrelierten hierbei positiv mit Motilität und Männer mit Vitamin D Mangel wiesen weniger bewegliche und morphologisch normale Spermien auf, verglichen mit jenen mit hohen Vitamin D-Spiegeln. In vitro konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Vitamin D auch hier eine Erhöhung der Motilität nach sich zieht und eine Induktion der Akrosomen-Reaktion erfolgt. [29]

Eine weitere Studie mit Beteiligung mehrerer europäischer Zentren führten Lee et al. durch. 3369 Männer zwischen 40 und 79 Jahren wurden hierzu herangezogen. Die gemessenen Parameter waren Testosteron, Östradiol, DHT, LH, FSH, SHBG, 25(OH)D und PTH. Freies Testosteron wurde errechnet. Die Männer wurden folgenden Gruppen zugewiesen: eugonad, sekundärer Hypogonadismus, primärer Hypogonadismus und kompensierter Hypogonadismus.

Nach Anpassung an Gesundheits- und Lifestyle-Faktoren, bestand hier keine signifikante Assoziation zwischen Vitamin D und einzelnen Hormonen. Aber Vitamin D Mangel war signifikant mit kompensiertem und sekundärem Hypogonadismus assoziiert. [25]

Hammoud et al. untersuchten 170 Männer der Normalbevölkerung hinsichtlich Vitamin D und Samenqualität, sowie hormonellen Parametern. Der BMI zeigte in der Auswertung eine negative Assoziation mit 25(OH)D.

Die übrige Analyse ergab jedoch lediglich, dass sowohl hohe als auch niedrige Vitamin D Spiegel negativ mit Samenparametern assoziiert sein können. [30]

Eine weitere Querschnittstudie stammt von Jorde et al. und war so angelegt, dass gesammelte Daten von drei RCTs betreffend Vitamin D und einem RCT betreffend Testosteron bei Probanden mit niedrigem Serumtestosteron herangezogen wurden. Testpersonen ohne ausgeprägten Vitamin D Mangel zeigten keine Erhöhung von Testosteron nach Verabreichung von Vitamin D und Patienten mit niedrigem Serumtestosteron zeigten ebenfalls keine Erhöhung des Vitamin D Spiegelgels durch Testosteron Substitution. [31]

Pilz et al. gingen einen Schritt weiter und führten eine placebokontrollierte Interventionsstudie durch. Hierfür zogen sie 200 gesunde, übergewichtige Männer, die an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnahmen, heran, wovon jedoch nur 165 die Studie beendeten. Die Vitamin D Spiegel aller Probanden befanden sich zu Beginn bei weniger als 50nmol/l und auch Testosteron befand sich im unteren Grenzbereich. Eine Gruppe erhielt für die Dauer eines Jahres 3332 IU Vitamin D täglich, während die Kontrollgruppe lediglich ein Placebo einnahm. In der Interventionsgruppe stieg nicht nur der Vitamin D Spiegel, sondern im Vergleich zum Ausgangswert kam es auch zu einer signifikanten Erhöhung des totalen Testosteron, des bioaktiven Testosterons, sowie des freien Testosterons. In der Kontrollgruppe kam es zu keinerlei signifikanten Veränderungen. [32]

Zuletzt sollten an dieser Stelle noch Tiwari et al. erwähnt werden, die sich mit der Untersuchung von Elocalcitol, einem synthetischen Vitamin D3 Derivat, das Einfluss auf Zellproliferation und Apoptose nimmt, beschäftigten. Dieses führte zu einer signifikanten Reduktion der IL-8 Konzentration im Ejakulat, was für verbesserte Qualität und Motilität des Spermias sprechen könnte. Da das Präparat in Phase IIb der klinischen Studie jedoch hinsichtlich der Therapie einer überreaktiven Blase nicht die gewünschten Ergebnisse lieferte, wurde seine weitere Entwicklung eingestellt. [33]

## **2 Material und Methoden**

Der Inhalt dieser Diplomarbeit besteht in erster Linie in der Dokumentation von ersten Rekrutierungsversuchen für eine Studie, die darauf abzielt, Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Testosteron, festzustellen, sowie der Beurteilung der im Zuge dessen gewonnenen Daten.

### **2.1 Studiendesign**

Bei erwähnter Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Ziel, einen eventuellen Zusammenhang von Vitamin D- und Testosteron-Spiegeln bei gesunden und/oder hypogonaden Männern nachzuweisen.

Hierzu sollen 100 hypogonade Männer und 100 eugonade Männer mit 25(OH)D-Spiegeln unter 30ng/ml rekrutiert werden. Die Hälfte der Probanden aus jeder dieser beiden Gruppen erhält in weiterer Folge 20 000 IU Vitamin D wöchentlich über einen Zeitraum von 12 Wochen hinweg, während die andere Hälfte lediglich ein Placebo einnimmt.

Im Zuge der Auswertung soll dann in erster Linie festgestellt werden, ob es bei jenen Gruppen, die Vitamin D erhielten, zu einem signifikanten Anstieg der gemessenen Testosteron-Werte im Vergleich zu den Placebogruppen kommt.

Zudem werden endokrinologische Parameter, Insulinsensitivität und -resistenz, AUCins, AUCgluc, Lipidwerte, Fett- und Magermasse, Samenqualität und sexuelle, physische und psychologische Symptome auf eventuelle Veränderungen hin untersucht.

### **2.2 Rekrutierung**

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Rekrutierungsschritte zielten darauf ab, für die Studie geeignete hypogonade Männer ausfindig zu machen. Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für diese Probandengruppe im Detail aufgeführt, da sie für den entsprechenden Teil der Rekrutierung entscheidend waren.

#### **2.2.1 Einschlusskriterien für hypogonade Männer**

- Alter: 18-69 Jahre
- Gesamttestosteron unter 3,0ng/ml
- 25(OH)D-Spiegel unter 30ng/ml

### **2.2.2 Ausschlusskriterien für hypogonade Männer**

- regelmäßige Einnahme von Vitamin D Präparaten vor Studieneintritt
- bestehende Testosteron-Substitution definiert als:
  - intramuskuläre Applikation bis zu sechs Monate vor Studieneintritt
  - orale oder transdermale Applikation bis zu zwei Monate vor Studieneintritt
- chronische Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder andere behandlungsbedürftige endokrinologische Erkrankungen abgesehen von Hypogonadismus, zudem Erkrankungen, die den Vitamin D Haushalt beeinflussen
- Einnahme von Medikamenten, die metabolische und endokrine Parameter beeinflussen wie beispielsweise Insulin, Insulinsensitizer, Glukokortikoide, u.ä.
- Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Orchidektomie oder chromosomale Erkrankungen in der Anamnese
- Hyperkalzämie entsprechend einem Serumkalzium über 2,7mmol/l
- PSA-Wert über 4ng/ml bzw. 3ng/ml bei Männern mit hohem Prostata-Karzinomrisiko entsprechend der aktuellen Leitlinien
- Hämatokrit über 50%
- schwere, unbehandelte Schlafapnoe
- schwere Symptome des unteren Harntraktes
- unbehandelte oder schlecht eingestellte Herzinsuffizienz

### **2.2.3 Vorgehensweise**

Den Ausgangspunkt stellte eine im Oktober 2012 erstellte Liste aller Patienten, bei denen während der Jahre 2011 und/oder 2012 im Rahmen einer Bestimmung des Labors der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des LKH-Universitätsklinikums Graz ein Gesamttestosteronwert von weniger als 3,0ng/ml gemessen wurde, dar. Deren Einträge sollten in der medizinischen Informations- und Dokumentationssoftware MEDOCS aufgesucht und hinsichtlich weiterer Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden. Bei Erfüllung bzw. Fehlen ebendieser müsste das Gesamttestosteron vor endgültige Aufnahme in die Studie allerdings selbstverständlich noch einmal bestätigt werden.

Zunächst fand eine Zusammenfassung der Werte sämtlicher Patienten statt, die aufgrund mehrfacher Messungen wiederholt in der Liste auftauchten. Schließlich wurden jene fokussiert, deren Zuweisung von Seiten der Endokrinologie Ambulanz selbst erfolgt war, da hier die vollständigste Sammlung an benötigten Daten anzunehmen war. Zudem konnten bei Zuweisungen vieler anderer Abteilungen diverse Erkrankungen, wie sie in den Ausschlusskriterien zu finden waren, als gegeben betrachtet werden.

Vorab wurden bereits Männer, die ohnehin zu alt oder zu jung für eine Teilnahme an der Studie waren, aussortiert und nur jene, die dem Altersspektrum entsprachen, hinsichtlich weiterer Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Auf einen niedrigen 25(OH)D-Spiegel wurde hierbei nicht gezielt geachtet, da ein entsprechender Messwert häufig nicht vorlag und zudem bei fehlender Vitamin D Substitution, ein Wert unter 30ng/ml, auf den vor Studieneintritt selbstverständlich überprüft werden müsste, ohnehin sehr wahrscheinlich schien.

Bezüglich der Ausschlusskriterien wurde in erster Linie auf dokumentierte Einnahme von Vitamin D und Testosteron-Präparaten, sowie einschlägige Diagnosen und Vorerkrankungen geachtet. Hinsichtlich Hyperkalziämie, PSA-Wert und Hämatokrit wurde aufgrund der Datenlage und Variabilität dieser Parameter im Zuge dieses ersten Rekrutierungsschrittes nicht im Speziellen geprüft.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Allgemeines**

Die Liste mit Patienten, bei denen im Rahmen einer, von unterschiedlichen Stellen angeforderten Blutuntersuchung des Labors der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des LKH-Universitätsklinikums Graz während 2011 und/oder 2012 ein Gesamttestosteronwert von weniger als 3,0ng/ml gemessen wurde, umfasste unbearbeitet für das Jahr 2011 676 und für das Jahr 2012 512 Einträge (siehe Abbildung 1).

Nach Zusammenfassung jener Einträge innerhalb einer Zuweiser-Gruppe, die zur selben Person gehörten, und Entfernung dreier Frauen, die dem automatischen Filtersystem entgangen waren, verblieben für 2011 589 Eintragungen und für 2012 459 Einträge.

Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass 2011 47 Personen von zwei verschiedenen Stellen zugewiesen wurden, drei Männer sogar von drei unterschiedlichen Institutionen Zuweisungen erhielten und einer sogar vier Eintragungen jeweils anderer anfordernder Stellen aufwies. Somit entspricht die Liste von 2011 533 Individuen.

2012 wurden lediglich neun Personen von zwei und eine einzige von drei unterschiedlichen Stellen zugewiesen, womit sich hier eine Liste mit 448 Individuen ergibt.

In weiterer Folge wurden jene Männer fokussiert, deren anfordernde Stelle die Endokrinologie Ambulanz des LKH-Universitätsklinikums Graz selbst war. Dies entsprach 2011 einer Zahl von 217, 2012 waren es 257 Personen.

Bei 35 der Patienten der Endokrinologie Ambulanz, die in der Liste aus dem Jahr 2011 aufschienen, erfolgte auch im Jahr 2012 eine Bestimmung des Gesamttestosterons. Daraus ergab sich also ein Patientengut von insgesamt 439 unterschiedlichen Personen, deren Eintragungen auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden konnten.

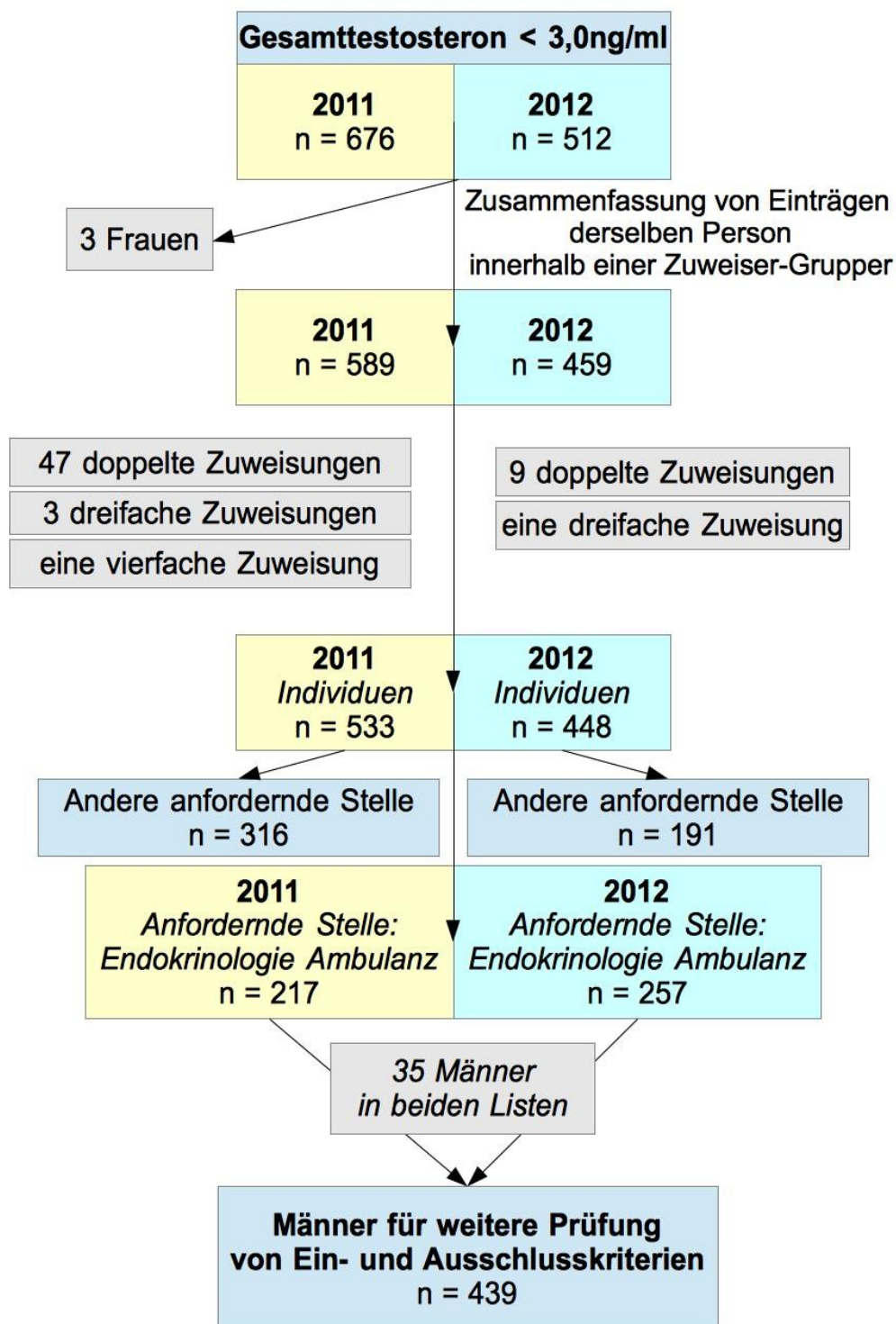


Abbildung 1: Zusammenfassung, Sortierung und Vorauswahl

### 3.2 Anfordernde Stellen

2011 erfolgten die meisten Zuweisungen, nämlich 217 (36 Prozent), seitens der Endokrinologie Ambulanz selbst (siehe Abbildung 2). An zweiter und dritter Stelle

fanden sich die Diabetes Ambulanz mit 112 (19 Prozent) und die Andrologische Ambulanz mit 108 (18 Prozent).

47 Anforderungen (8 Prozent) wurden seitens anderen Ambulanzen und Stationen des LKH-Universitätsklinikums Graz getätigt und in folgender Grafik (Abbildung 2) als „Sonstige LKH Graz“ zusammengefasst. Betroffen waren hier die Fachbereiche Onkologie, Hämatookologie, Sport- und Leistungsmedizin, Pulmologie, Pädiatrie, Kardiologie, Gastroenterologie, Dermatologie, Nephrologie, Angiologie, Rheumatologie, Allgemeinchirurgie und Mund- und Kieferchirurgie.

45 weitere Patienten (8 Prozent) wurden von anderen Stellen der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des LKH-Universitätsklinikums Graz als den bereits genannten Ambulanzen geschickt.

Die Nuklearmedizin kam mit 28 Zuweisungen immerhin noch auf einen Anteil von 5 Prozent, während die Transplantationsmedizin das Gesamttestosteron von 23 Patienten bestimmen ließ und somit 4 Prozent der Gesamtanforderungen bildete.

Andere Kliniken tätigten insgesamt fünf (1 Prozent) Zuweisungen und beinhalten in diesem Jahr das LKH Leoben-Eisenerz, das LKH Hartberg, das LKH Rottenmann, sowie das LKH Feldbach-Fürstenfeld. Zuletzt gab es noch vier Bestimmungen (1 Prozent) im Auftrag eines unabhängigen Kinderwunsch-Institutes.

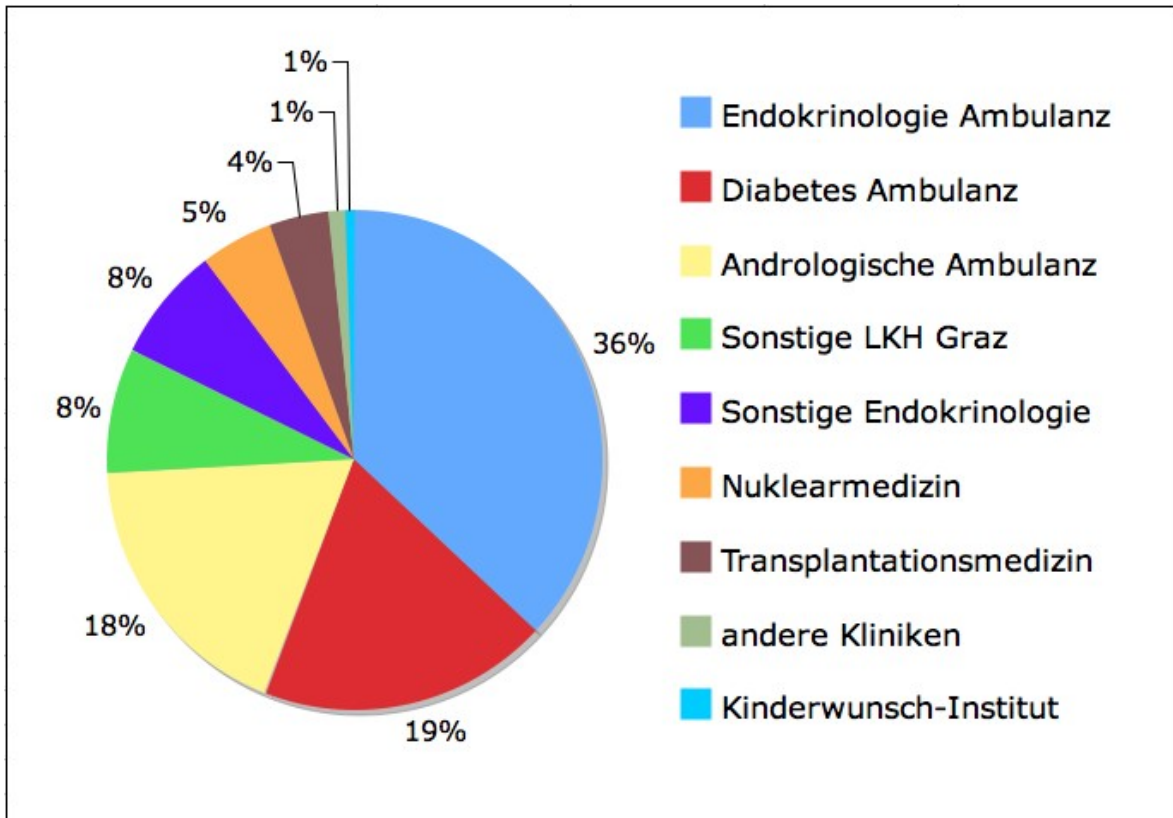


Abbildung 2: Aufschlüsselung der anfordernden Stellen 2011, n = 589

2012 führt ebenfalls die Endokrinologie Ambulanz selbst mit 257 (57 Prozent) die Liste der zuweisenden Stellen an (siehe Abbildung 3). Die Plätze zwei und drei wurden in diesem Jahr allerdings von Ambulanzen und Stationen der Transplantationsmedizin mit 70 (15 Prozent) und den erneut unter „Sonstige LKH Graz“ zusammengefassten Fachbereichen des LKH-Universitätsklinikums Graz mit 47 (10 Prozent) eingenommen. Letztere umfassten folgende Bereiche: Gynäkologie, Angiologie, Rheumatologie, Dermatologie, Pädiatrie, Kardiologie, Hämatologie und Hämatookologie, Gastroenterologie, Neurologie und Neurochirurgie.

Es folgten andere Kliniken, die insgesamt 24 (5 Prozent) Zuweisungen in diesem Jahr tätigten, und als die das LKH Wagna, das LKH Leoben-Eisenerz, das LKH Bad-Radkersburg, das LKH Judenberg-Knittelfeld, das LKH Mürzzuschlag-Mariazell, das LKH Hartberg, das LKH Rottenmann, das LKH Bruck und das LKH Feldbach-Fürstenfeld zu nennen sind, sowie Einrichtungen der Barmherzigen Brüder und der Elisabethinen Graz.

Dann erst reihten sich die Andrologische Ambulanz mit 19 (4 Prozent), das unabhängige Kinderwunsch-Institut ebenfalls mit 19 (4 Prozent), die Diabetes

Ambulanz mit 10 (2 Prozent) und die Nuklearmedizin mit 9 (2 Prozent) Anforderungen ein.

Zuletzt fanden sich 2012 im Gegensatz zum Vorjahr zudem vier Patienten von niedergelassenen Ärzten, die damit jedoch lediglich 1% ausmachen. Sonstige Ambulanzen und Stationen der Endokrinologie tätigten in diesem Jahr hingegen keinerlei Zuweisungen.

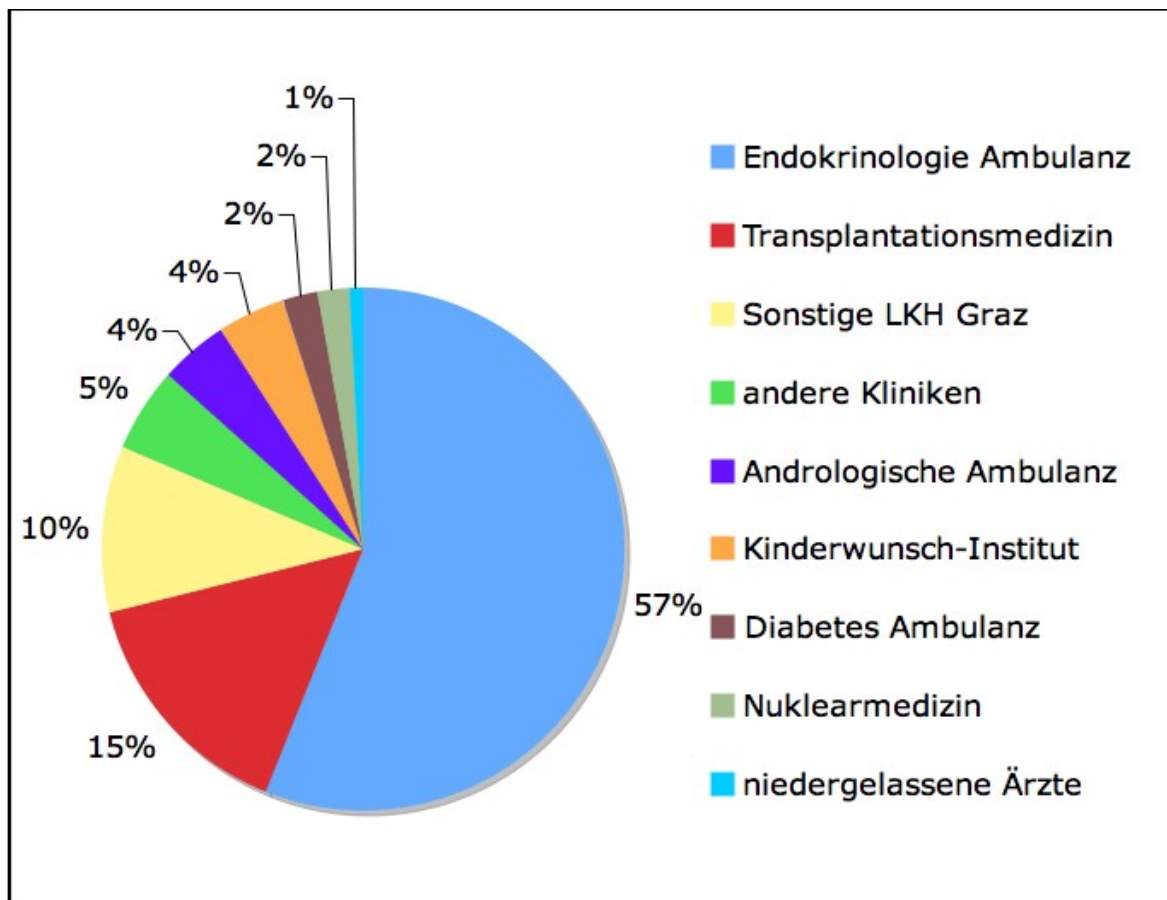


Abbildung 3: Aufschlüsselung der anfordernden Stellen 2012, n = 459

Im direkten Vergleich der anfordernden Stellen (siehe Abbildung 4) aus den Jahren 2011 und 2012 ist zu beachten, dass die Liste von 2012 noch in jenem Jahr erstellt wurde, deshalb lediglich bis Oktober reicht und somit mehr als zwei Monate weniger umfasst als jene von 2011.

Es zeigt sich, dass in beiden Jahren die Endokrinologie Ambulanz die meisten Zuweisungen tätigte, was entsprechend ihrer Spezialisierung auch zu erwarten war. Die Andrologische Ambulanz und die Diabetes Ambulanz hingegen zeigten einen starken Rücklauf. Sonstige Stellen der Endokrinologie fielen 2012 ganz weg,

während niedergelassene Ärzte hinzu kamen. Eine Tendenz nach oben zeigte 2012 vor allem die Transplantationsmedizin.

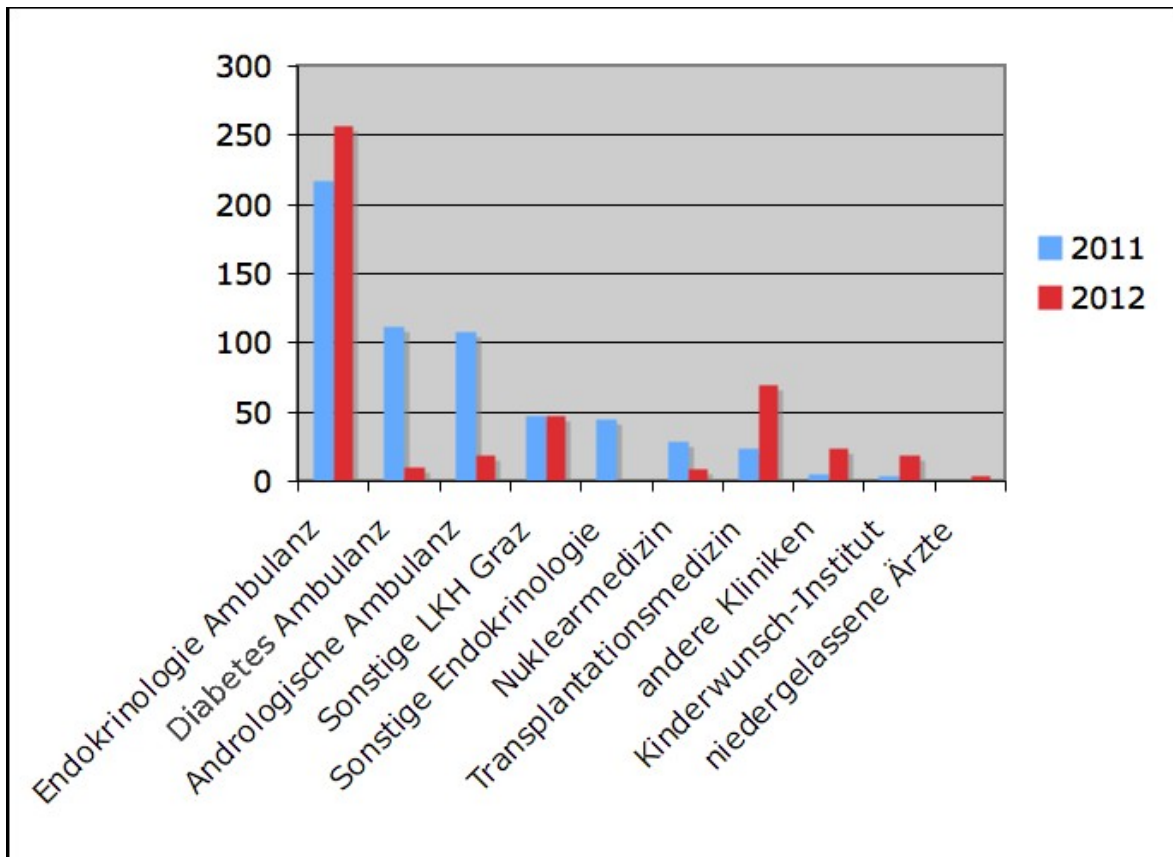


Abbildung 4: Gegenüberstellung anfordernder Stellen der Jahre 2011 und 2012

### 3.3 Einschlusskriterium: Alter

Betrachtet man das Altersspektrum der 439 unterschiedlichen Patienten, deren Gesamttestosteronwerte in den Jahren 2011 und 2012 seitens der Endokrinologie Ambulanz des LKH-Universitätsklinikums Graz selbst angefordert worden waren ausgehend vom Berechnungstag, dem 01.02.2013, lässt sich eine steigende Tendenz bezüglich des Alters erkennen (siehe Abbildung 5).

Lediglich zwei Personen (0,5 Prozent) befanden sich im Alter von 18 bzw. 19 Jahren. 36 Patienten (8,2 Prozent) waren 20-29 Jahre alt. Die nächste Alterskategorie 30-39 Jahre wurde von 42 Männern (9,6 Prozent) erfüllt. Ein Alter von 40-49 Jahren traf bereits auf 56 Personen (12,8 Prozent) zu. Die Spitze bildeten 110 Patienten (25,1 Prozent), die sich im Alter von 50-59 Jahren befanden. 60-69 Jahre wurden von 90 Männern (20,5 Prozent) erreicht.

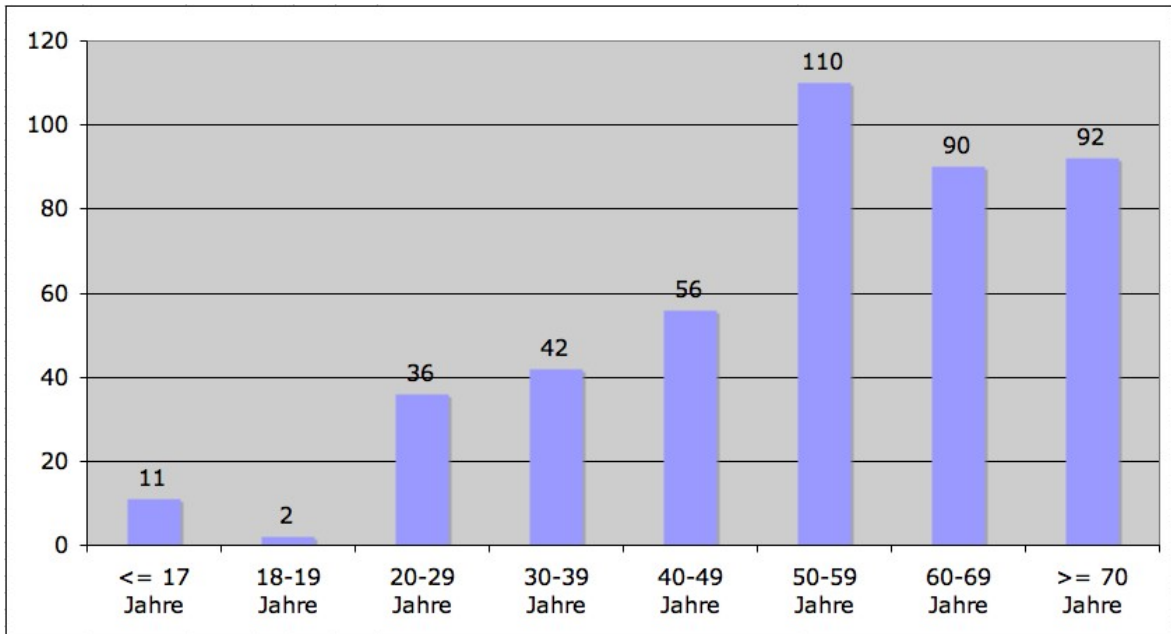


Abbildung 5: Altersspektrum der seitens Endokrinologie Ambulanz zugewiesenen Männer

11 Patienten (2,5 Prozent) konnten bereits an dieser Stelle ausgeschlossen werden, da sie die Einschlusskriterien mit einem Alter von bzw. geringer als 17 Jahren nicht erfüllten (siehe Abbildung 6). Weitere 92 Patienten (21 Prozent) wurden ebenfalls direkt aus der Liste möglicher Kandidaten entfernt, da sie bereits 70 Jahre oder älter waren und somit ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Es verblieben 336 Personen (76,5 Prozent), die weiter geprüft werden konnten. Alle nachfolgenden Analysen beziehen sich aufgrund dessen nur noch auf diesen Patientenpool.

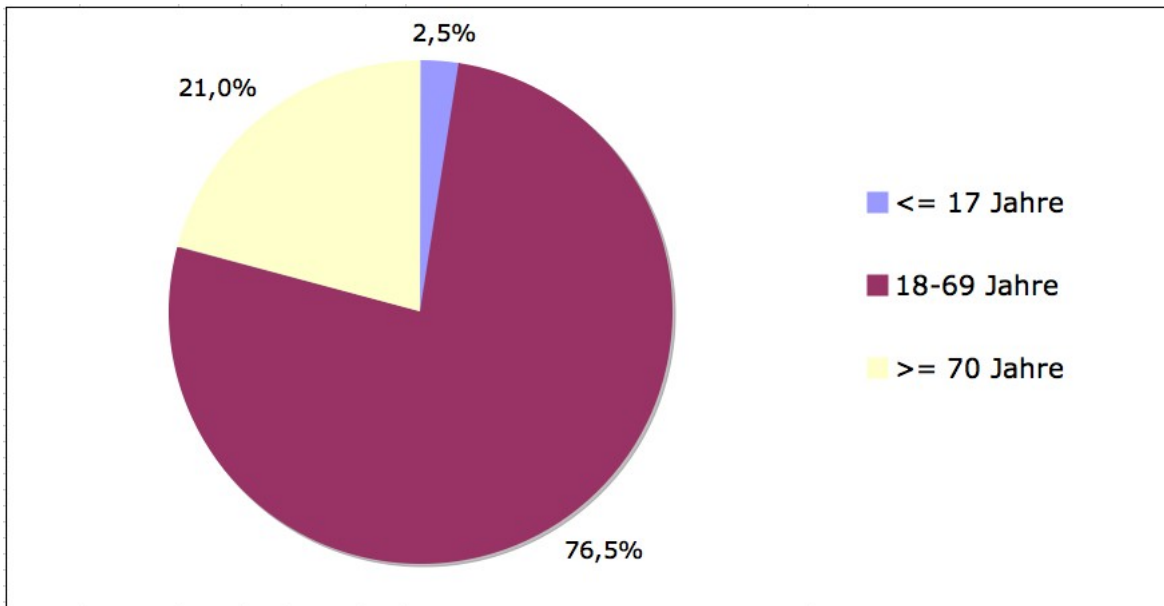


Abbildung 6: Anteil der Männer <= 17 und >= 70 Jahre, n = 439

### 3.4 Ausschlusskriterien

336 Männer wurden nun anhand der vorhandenen Dokumentation gut nachvollziehbare Ausschlusskriterien hin untersucht. Neben bereits bestehender Testosteron-Substitution und regelmäßiger Vitamin D-Einnahme wurde vor allem Wert auf chronische und behandlungsbedürftige endokrinologische Erkrankungen gelegt. Die Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf metabolische und endokrinologische Parameter nehmen, wurde deshalb nicht separat dokumentiert, da diese eigentlich immer mit einer entsprechenden Erkrankung und deren Behandlung einherging. Weitere Ausschlusskriterien wurden darüber hinaus zusammengefasst vermerkt.

Die Prüfung all dieser Kriterien erfolgte auch dann noch, wenn ein einzelnes bereits erfüllt war, um zuletzt eine Aufschlüsselung der Männer nach Anzahl von Ausschlusskriterien durchführen zu können.

#### 3.4.1 Testosteron-Substitution

Bei 107 (32 Prozent) der 336 überprüften Männer, konnte bereits anhand der vorhandenen Dokumente festgestellt werden, dass sie bereits regelmäßig Testosteron erhielten (siehe Abbildung 7). 229 (68 Prozent) erhielten hingegen – soweit nachvollziehbar – bisher keine entsprechende Therapie.

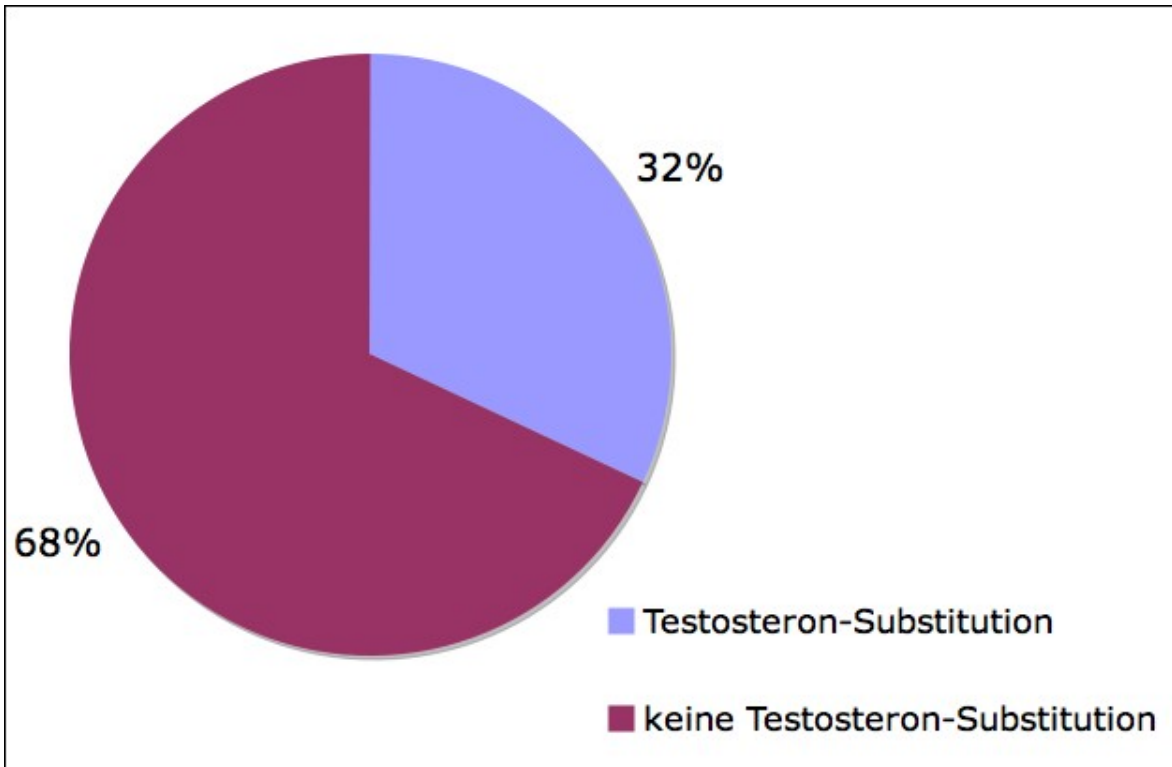


Abbildung 7: Anteil der Männer mit bereits bestehender Testosteron-Substitution,  $n = 336$

### 3.4.2 Vitamin-D-Einnahme

109 (32 Prozent) der 336 Patienten nahmen – soweit aus den Unterlagen nachvollziehbar - bereits regelmäßig Vitamin D zu sich, womit sie für die Studie entsprechend der Ausschlusskriterien als mögliche Kandidaten ausschieden (siehe Abbildung 8). Bei 227 (68 Prozent) konnte den vorhandenen Unterlagen keine Einnahme von Vitamin D entnommen werden.

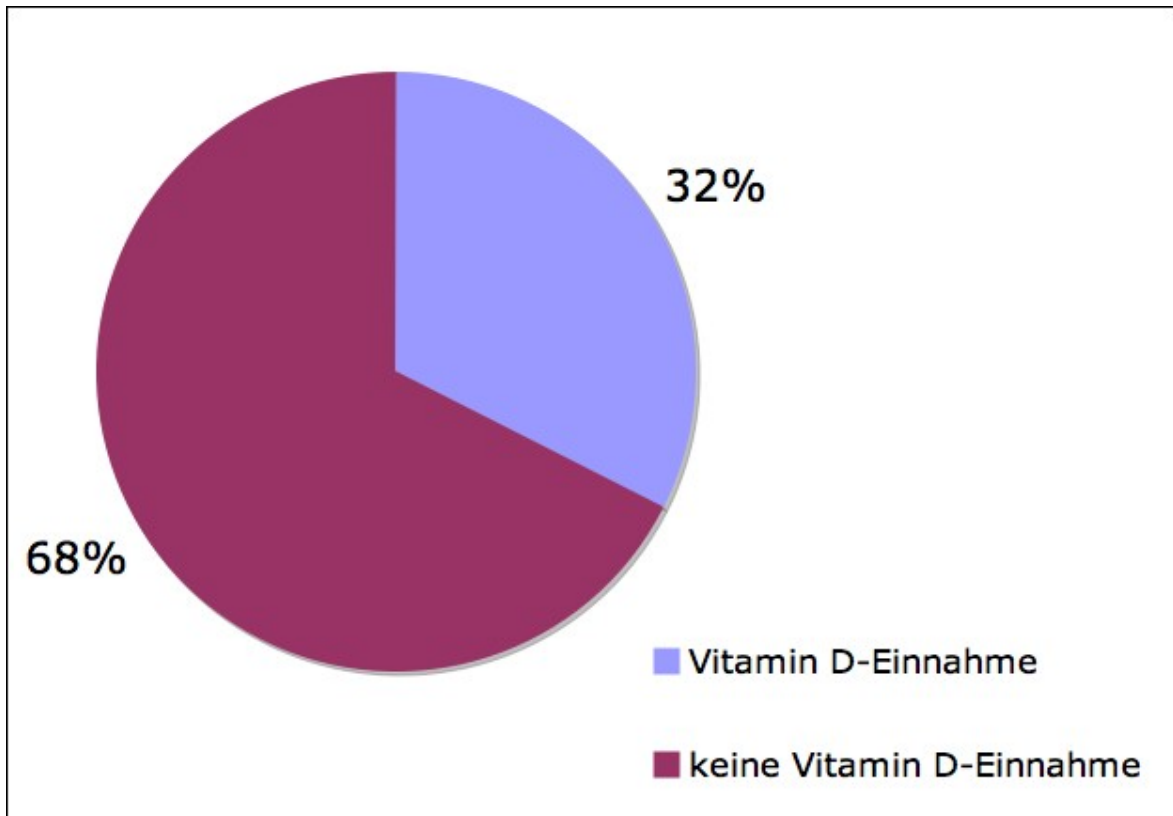


Abbildung 8: Anteil der Männer mit regelmäßiger Vitamin-D-Einnahme, n = 336

### 3.4.3 Chronische und endokrinologische Erkrankungen

Hinsichtlich chronischer Erkrankungen entsprechend der Ausschlusskriterien und behandlungsbedürftiger endokrinologischer Erkrankungen wiesen von den 336 Männern 181 (53,9 Prozent) keinerlei Erkrankungen dieser Kategorie auf (siehe Abbildung 9). Immerhin 136 (40,5 Prozent) hatten eine einzige Erkrankung dieser Kategorie vermerkt, 18 (5,4 Prozent) weitere sogar zwei und ein einzelner (0,3 Prozent) Patient war an drei erkrankt.

Insgesamt ergibt dies 175 chronische bzw. andere behandlungsbedürftige endokrinologische Erkrankungen verteilt auf 155 Patienten, die anhand dessen ausgeschlossen werden konnten.

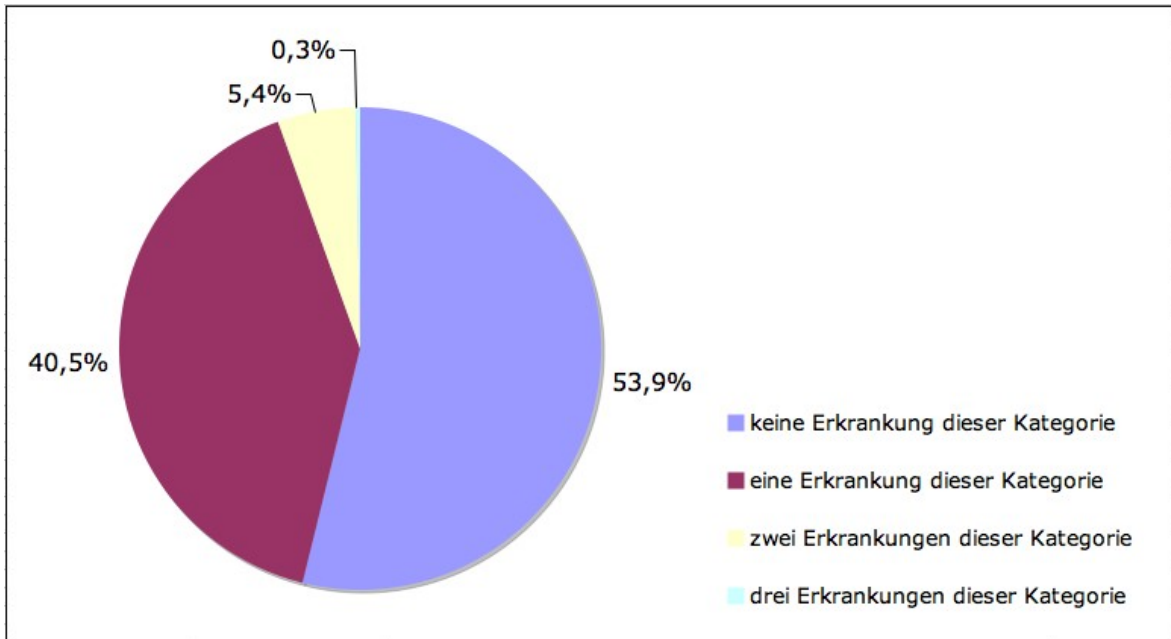


Abbildung 9: Anteil der Männer mit chron./endokrinologischen Erkrankungen, n = 336

Diese 175 Erkrankungen ließen sich selbstverständlich weiter kategorisieren (siehe Abbildung 10). 59 (33 Prozent) davon entsprachen einer partiellen oder totalen Hypophyseninsuffizienz. Diabetes mellitus Typ I und II stand mit einer Anzahl von 36 (21 Prozent) an zweiter Stelle. Die dritte Position bezüglich der Häufigkeit belegten Hyperprolaktinämie und Prolaktinome mit 28 (16 Prozent) Fällen. Danach folgten Schilddrüsenerkrankungen, von denen immerhin 12 (7 Prozent) vermerkt waren. 11 (6 Prozent) Fälle von Akromegalie konnten identifiziert werden. 7 (4 Prozent) Mal fand sich ein Morbus Addison. Und lediglich drei (2 Prozent) chronisch entzündliche Darmerkrankungen waren vermerkt.

Der zusammengefasste Unterpunkt „Sonstige“ beinhaltet folgende 19 (11 Prozent) vereinzelt verzeichnete Erkrankungen dieser Kategorie: Morbus Cushing, Hyperaldosteronismus, Hyperkortizismus, Hypophysitis, Hyposomatotropismus, MEN, autoimmune Polyendokrinopathie, Hypokortizismus, familiäre tumoröse Kalzinose, Diabetes insipidus, Hyperparathyroidismus und endokrin aktive Raumforderungen der Hypophyse, die einer operativen Therapie zugeführt werden müssen.

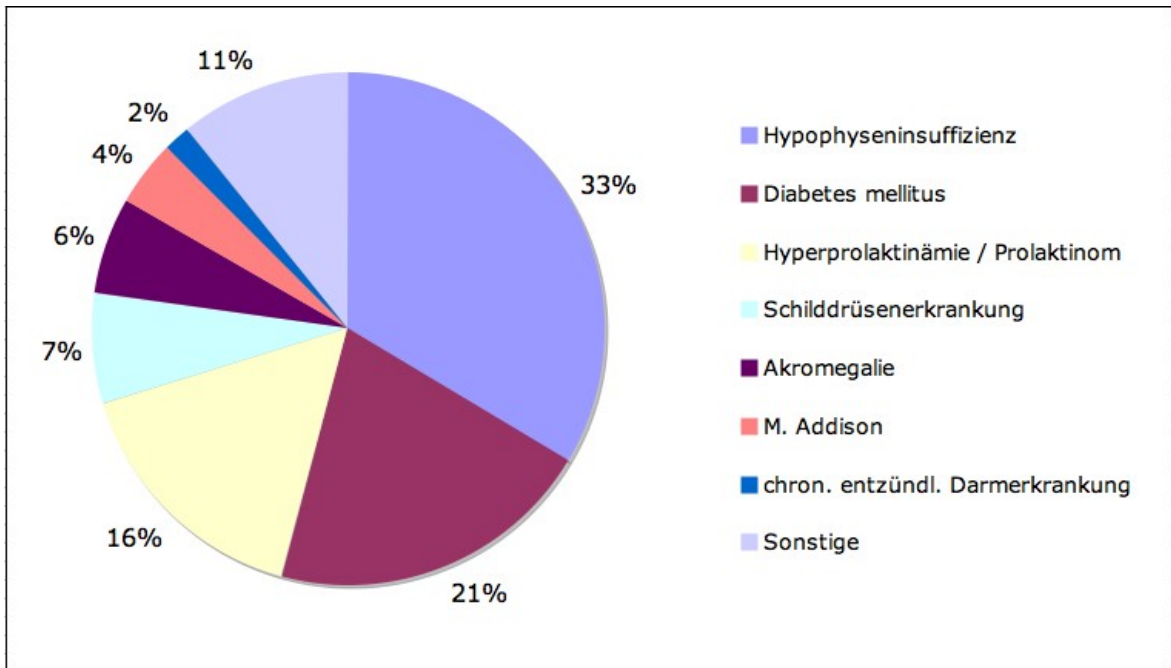


Abbildung 10: Aufschlüsselung chronischer/endokriner Erkrankungen, n = 175

#### 3.4.4 Sonstige Ausschlusskriterien

275 (82 Prozent) der 336 überprüften Männer wiesen keine weiteren Ausschlusskriterien auf (siehe Abbildung 11). 58 (17 Prozent) hingegen zeigten ein Kriterium dieser Kategorie und nur drei (1 Prozent) wiesen zwei weitere Ausschlusskriterien auf. Daraus ergeben sich 64 weitere Ausschlusskriterien auf 61 Personen.

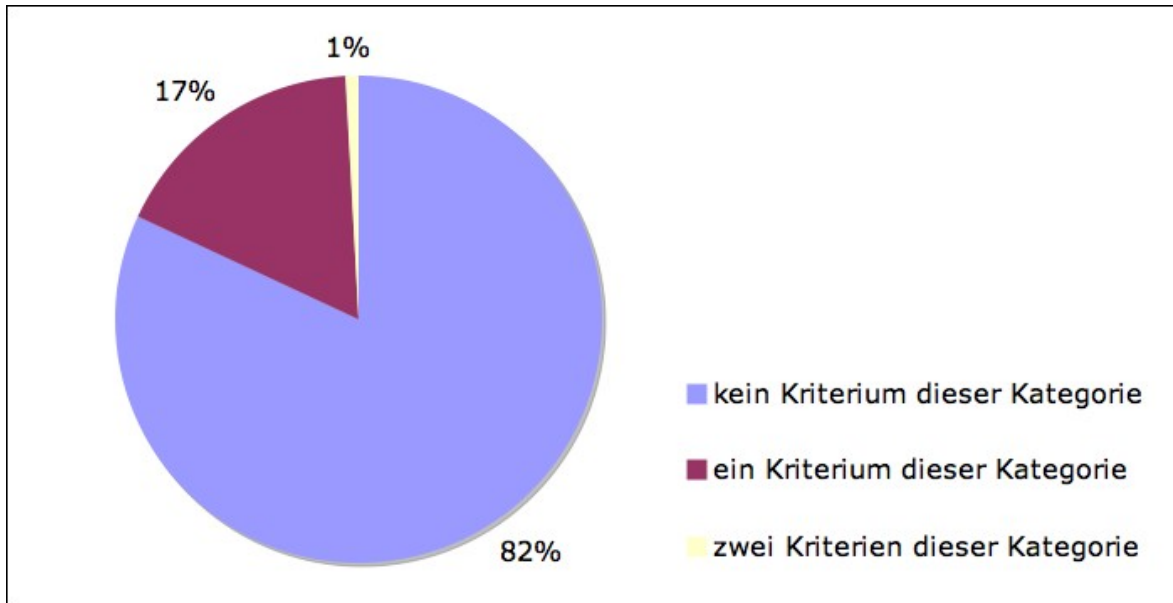


Abbildung 11: Anteil der Männer mit sonstigen Ausschlusskriterien, n = 336

Diese Kategorie umfasst an erster Stelle mit einer Anzahl von 13 (21 Prozent) die Diagnose Transsexualität (siehe Abbildung 12). Zudem wurden hier die 10 (16 Prozent) Patienten aufgeführt, die zum Zeitpunkt der Recherche bereits verstorben waren. 7 (11 Prozent) Männer wiesen Laborparameter auf, die auffallend waren und andere endokrinologische Erkrankungen als Hypogonadismus sehr wahrscheinlich machten. 6 (9 Prozent) der Patienten war bereits ein Klinefelter-Syndrom diagnostiziert worden, 6 (9 Prozent) weiteren andere chromosomale Erkrankungen, nämlich Prader-Willi-Syndrom und eine AZF-Deletion. Bei 9 Patienten (14 Prozent) war eine Orchidektomie in Folge einer Krebserkrankung des Hodens durchgeführt worden oder aber ein Prostata- oder Mammakarzinom bekannt.

Weitere vereinzelte Ausschlusskriterien wurden in der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst, die 13 (20 Prozent) weitere Kriterien umfasst, darunter metastasierte Krebserkrankungen im Endstadium und Patienten, die mehrfachen Organtransplantationen zugeführt werden sollten.

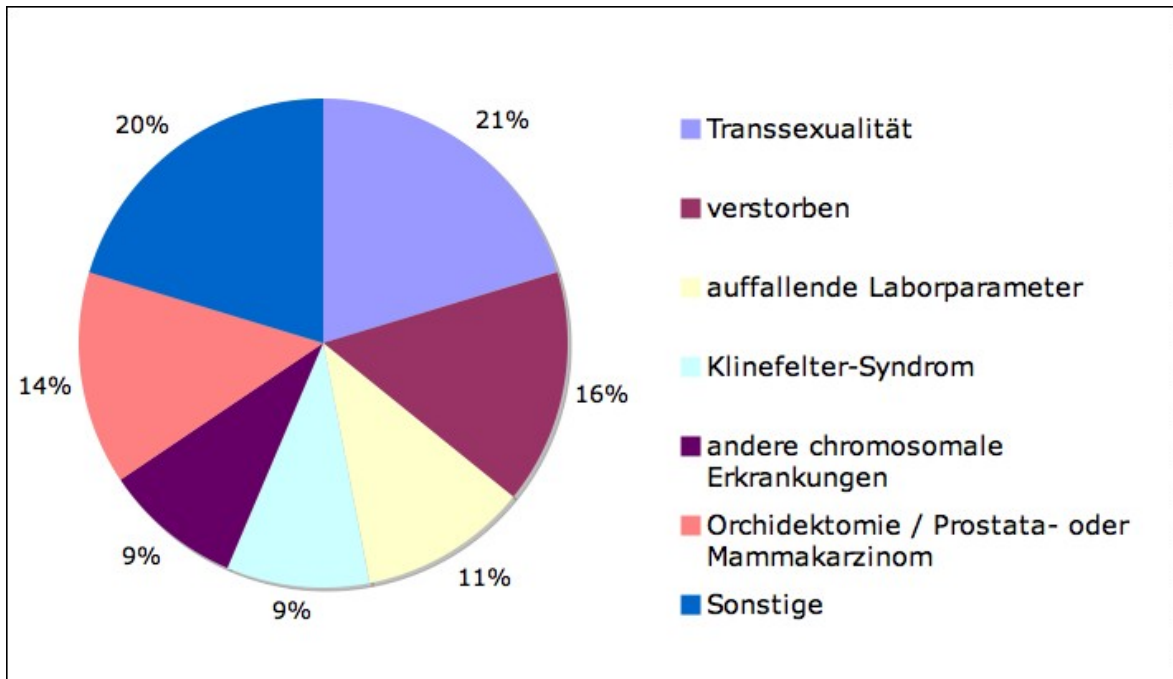


Abbildung 12: Aufschlüsselung sonstiger Ausschlusskriterien, n = 64

### 3.4.5 Anzahl der Ausschlusskriterien

Zusammenfassend ist zu sagen, dass lediglich 66 der überprüften Patienten keinerlei Ausschlusskriterien aufwiesen (siehe Abbildung 13). Die höchste Anzahl, nämlich 129, zeigte ein einzelnes Ausschlusskriterium. 101 Männer wiesen zwei auf und 36 sogar drei. Lediglich vier verzeichneten sogar vier Ausschlusskriterien. Mehr als das konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

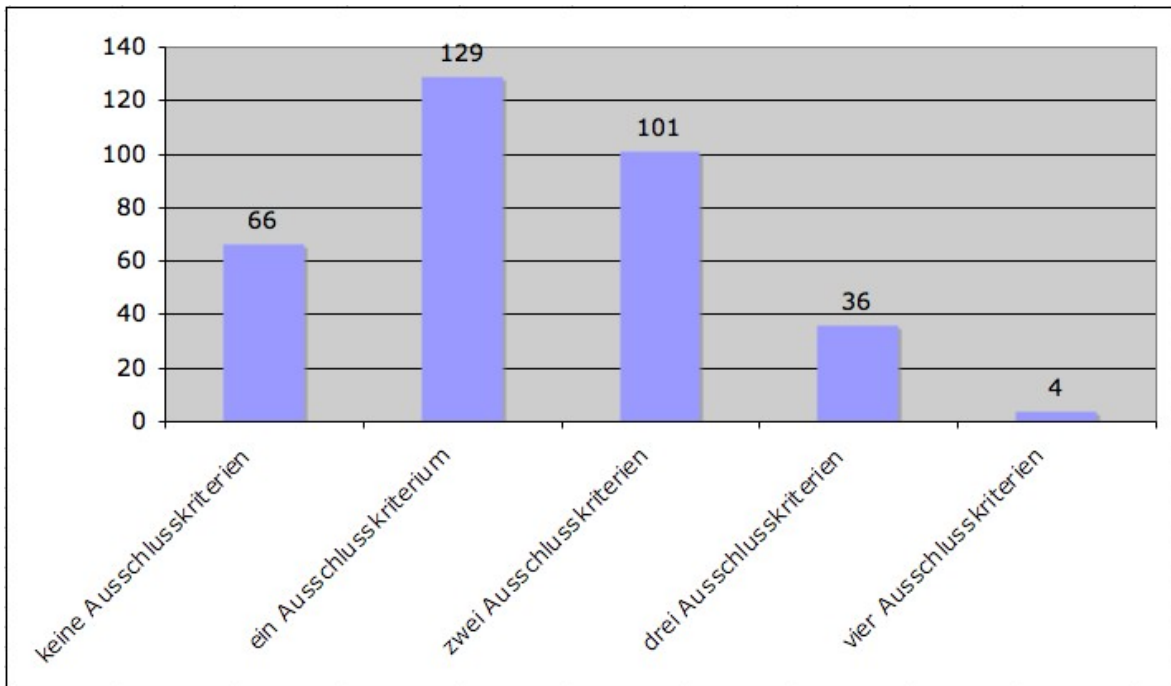


Abbildung 13: Gegenüberstellung der Anzahl der Ausschlusskriterien pro Person

### 3.5 Mögliche Kandidaten

Nach Sichtung aller zugänglichen Eintragungen in der Datenbank und unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien fanden sich insgesamt lediglich 23 Kandidaten, die bei Einverständnis und Bestätigung des gemessenen Hypogonadismus und Erfüllung weiterer Ein- und Ausschlusskriterien, auf die im Zuge dieser Arbeit nicht explizit geprüft wurde, in jedem Fall für beschriebene Studie für die Gruppe hypogonader Männer geeignet wären (siehe Abbildung 14). Acht davon stammten ursprünglich aus der Liste von 2011, die übrigen 15 wurden zuletzt 2012 hinsichtlich Gesamttestosteron untersucht. Zudem konnten fünf Männer identifiziert werden, deren Hypogonadismus sich noch in Abklärung befand, und die abhängig vom Ergebnis entsprechender weiterführender Untersuchungen unter Umständen noch für die Studie in Frage kämen.

Bei 27 Patienten konnten die Dokumente nur eingeschränkt eingesehen, aber laut sichtbarer Diagnosen keine Ausschlusskriterien gefunden werden. Diese könnten unter Umständen ebenfalls als potentielle Kandidaten für die Studie betrachtet werden. Acht weitere besaßen keinerlei Eintragungen im System, während drei überhaupt nicht erst im System auffindbar waren.

Alles in Allem blieben von den ursprünglich 439 Personen, die auf Ein- und Ausschlusskriterien untersucht wurden, 23 bzw. mit Berücksichtigung jener 27

Patienten, deren Dokumente nur eingeschränkt einsehbar waren, und der fünf, die sich noch in Abklärung befanden, 55 übrig, die im weiteren Verlauf zur möglichen Rekrutierung kontaktiert werden könnten.

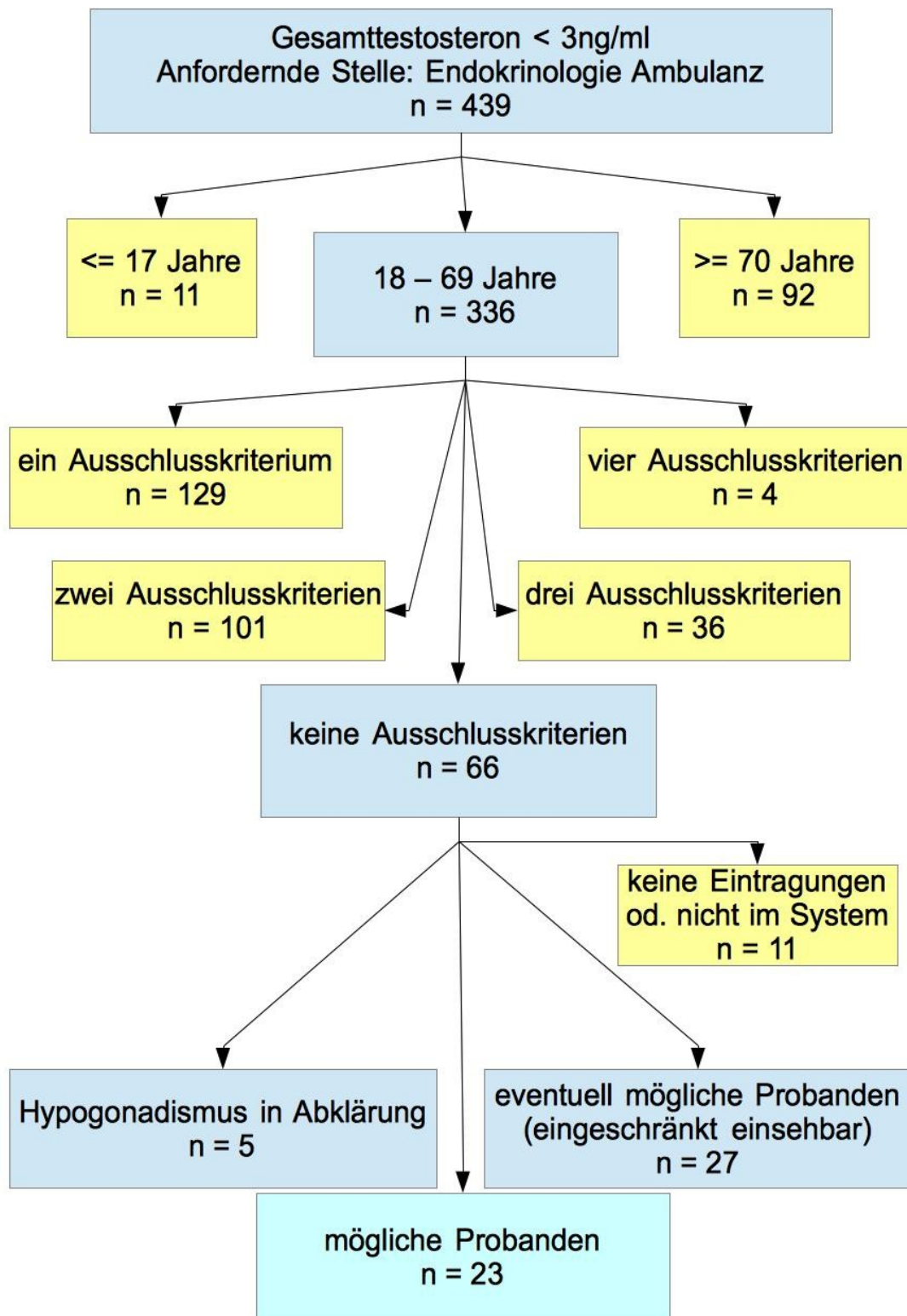


Abbildung 14: Grafische Zusammenfassung des Ausschlussprozesses

## 4 Diskussion

Nach vollständiger Sortierung, Zusammenfassung und Prüfung auf Ein- und Ausschlusskriterien blieben von eingangs erwähnter Liste, die ursprünglich insgesamt 1188 Datensätze umfasste, lediglich 55 Patienten, die für eine Rekrutierung unter Umständen in Betracht gezogen werden konnten. Dies entspricht einem recht geringem Anteil, obgleich schon zu Beginn der Arbeit davon ausgegangen werden konnte, dass etliche Männer, da bereits mindestens einmalig an der Endokrinologie Ambulanz vorstellig, einem oder mehreren Ausschlusskriterien entsprechen würden, vor allem da Letztere häufige behandlungsbedürftige endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes mellitus enthielten.

Das Altersspektrum der geprüften hypogonaden Männer präsentierte sich stimmig mit dem in der Einleitung bereits geschilderten Umstand, dass die Prävalenz von männlichem Hypogonadismus mit zunehmendem Alter ebenfalls steigt. [17] Es war also schon im Vorfeld anzunehmen, dass Ausschlüsse bezüglich des Alters vor allem im Spektrum ab und einschließlich 70 Jahren stattfinden würden müssen. Mit 21 Prozent der an von der Endokrinologie Ambulanz zur Gesamttestosteronbestimmung zugewiesenen Patienten nahm dieser Anteil an Patienten auch einen nicht unbeträchtlichen Stellenwert ein.

Nur etwa ein Drittel (32 Prozent) der weiter überprüften Männer erhielten bereits Testosteron. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass sich das Gesamttestosteron hypogonader Männer unter bestehender Testosterontherapie im Labor unter Umständen über dem Schwellenwert 3,0ng/ml befindet und einige somit vermutlich gar nicht erst ihren Weg auf die Liste fanden, die dieser Arbeit zu Grunde lag. Somit ist diese Zahl nicht als repräsentativ für den tatsächlichen Prozentsatz hypogonader Männer anzunehmen, die eine Testosteron-Substitution erhalten, und dieser könnte durchaus höher liegen.

Es ist davon auszugehen, dass jene Patienten ohne bisherige Therapie den Hypogonadismus und seine Symptomatik entweder nicht als präsent genug empfanden, um eine Testosterontherapie und deren Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen, oder aber entsprechende Kontraindikationen für eine solche Therapie vorlagen. Unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass ein Teil der

Gesamttestosteronspiegel unter Umständen grenzwertig, bei entsprechendem Alter beinahe als physiologisch zu werten sind oder aber nicht im tageszeitlichen Kontext betrachtet werden konnten, und, dass zudem auch die Wahrscheinlichkeit für Kontraindikationen wie der Hypogonadismus selbst mit steigendem Alter zunimmt, spielen vermutlich beide Varianten eine gewisse Rolle.

Auch eine regelmäßige Einnahme von Vitamin D war bei etwa einem Drittel (32 Prozent) der möglichen Probanden vorherrschend. Hinsichtlich der Schätzungen zur Prävalenz von Vitamin D-Mangel [2] ist dies sicherlich positiv zu werten. Macht man sich bewusst, dass an der Endokrinologie Ambulanz häufig auch Patienten mit Osteoporose behandelt werden und die dort arbeitenden Ärzte darüber hinaus auf Vitamin D-Mangel bzw. dessen Vermeidung sensibilisiert sind, ist dieser Prozentsatz jedoch vermutlich nicht als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung zu werten.

Bezüglich der chronischen und behandlungsbedürftigen endokrinologischen Erkrankungen führte partielle oder totale Hypophyseninsuffizienz mit 33 Prozent die Liste eindeutig an, was insofern wenig verwunderlich ist, als dass diese Hypophyseninsuffizienz, meist in Folge eines raumfordernden oder endokrin aktiven Prozesses im Bereich der Hypophyse mit nachfolgender Operation als entsprechende Therapie, in den meisten Fällen, in denen sie besteht, wohl auch als Ursache des Hypogonadismus angenommen werden kann.

Diabetes mellitus belegt mit 21 Prozent den zweiten Platz der häufigsten Ausschlusskriterien dieser Kategorie, während danach mit Hyperprolaktinämie und Prolaktinomen erneut ein Kriterium folgt, das im Falle seines Vorhandenseins unter Umständen auch den Hypogonadismus zu verschulden hat.

Unter den sonstigen Ausschlusskriterien sticht vor allem die Diagnose Transsexualität mit 21 Prozent hervor. Diese wurde in den Ausschlusskriterien zwar nicht explizit als solches formuliert, es ist jedoch naheliegend entsprechende Patienten nicht in die Studie einzuschließen, da diese ihre Identität entweder nicht länger als Mann sehen und somit auch in keine für Männer konzipierte Studie einbezogen werden sollten, oder aber rein physiologisch nicht bzw. ursprünglich nicht männlich sind und ihre Parameter somit nicht unvoreingenommen beurteilt

werden können. Zudem erfolgte in letzterem Fall ohnehin häufig eine angestrebte oder bereits bestehende Testosteron-Einnahme.

In dieser Kategorie kam es zudem zu einer Häufung von speziellen Diagnosen, die nur als Einzelfälle vorkamen, und somit unter „Sonstige“ zusammengefasst wurden, weshalb diese Untergruppe einen auffallenden Anteil von 20 Prozent einnimmt.

Alles in Allem konnte im Rahmen dieses Rekrutierungsverfahren nicht einmal annähernd die gewünschte Anzahl von 100 hypogonaden Männern erreicht werden, selbst wenn alle 55 potentiellen Kandidaten sich einerseits zur Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt und sich andererseits auch bei spezifischer Prüfung als tatsächlich geeignet herausgestellt hätten, was für sich genommen bereits unwahrscheinlich schien. Im weiteren Verlauf würde man sich also nach möglichen anderen Rekrutierungsmöglichkeiten umsehen müssen.

## Literaturverzeichnis

- [1] Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
- [2] Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013 Jan 1;5(1):51-108.
- [3] Jameson J (Hrsg.). *Harrison's Endocrinology*. 3. Auflage. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
- [4] Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract.* 2013 Mar;67(3):225-35.
- [5] Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul 1;523(1):95-102.
- [6] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- [7] Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):77-98.
- [8] Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10;5(1):111-48.
- [9] Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1287:45-58.

- [10] UpToDate: "Patient information: Vitamin D deficiency (Beyond the Basics)" unter: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-beyond-the-basics> (abgerufen am 26.05.2014).
- [11] Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Lerchbaum E, Meinitzer A, März W, Zittermann A, Dekker JM. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012 Apr;243:83-91.
- [12] Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):91-100.
- [13] Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, Cao G, Burt V, Kramer H, Bailey RL, Dwyer JT, Zhang X, Gahche J, Coates PM, Picciano MF. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):3001-9.
- [14] Waldeyer A (Begr.), Anderhuber F (Hrsg.), Pera F, Streicher J. Waldeyer. *Anatomie des Menschen.* 19. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2012.
- [15] Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. *Taschenlehrbuch Histologie.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
- [16] Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart Usher J, Bergadá I, Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology.* 2013 Jan;1(1):3-16.
- [17] Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011 Jul;124(7):578-87.

- [18] Pantalone KM, Faiman C. Male hypogonadism: more than just a low testosterone. *Cleve Clin J Med*. 2012 Oct;79(10):717-25.
- [19] Spitzer M, Huang G, Basaria S, Travison TG, Bhasin S. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jul;9(7):414-24.
- [20] Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1:81-8.
- [21] Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction*. 2012 Aug;144(2):135-52.
- [22] Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):765-78.
- [23] Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Aug;73(2):243-8.
- [24] Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):106-12.
- [25] Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Wu FC; EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jan;166(1):77-85.
- [26] Smith RP, Coward RM, Kovac JR, Lipshultz LI. The evidence for seasonal variations of testosterone in men. *Maturitas*. 2013 Jan 4.

- [27] Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1000-4.
- [28] Yang B, Sun H, Wan Y, Wang H, Qin W, Yang L, Zhao H, Yuan J, Yao B. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl*. 2012 Dec;35(6):783-92.
- [29] Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, Petersen JH, Juul A, Dissing S, Jørgensen N. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1307-17.
- [30] Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Stanford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl*. 2012 Nov;14(6):855-9.
- [31] Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with Vitamin D Does not Increase Serum Testosterone Levels in Healthy Males. *Horm Metab Res*. 2013 May 17.
- [32] Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res*. 2011 Mar;43(3):223-5.
- [33] Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. *IDrugs*. 2009 Jun;12(6):381-93.