

Erschöpfung und Müdigkeit

Sonderfall: Funktioneller Hypogonadismus

Günter Stalla und Kathrin Popp

18.09.2024 München

- Keine zu diesem Thema

Anamnese:

- Skilangläufer im Nationalkader (Langstrecke 50 km), intensive Trainingseinheit im Vormonat
- Überwiesen vom Olympiaarzt Prof. Dr. med. Bernd Wolfarth, Charité, Berlin
- Seit Jahren **persistierende rasche Erschöpfbarkeit im Training**
- **Stimmungstief, Reizbarkeit** in den **trainingsintensiven Sommermonaten** mit Besserung in den Wettkampfmonaten im Winter, **kraftlos**, subjektiv schlechte Regeneration nach Training
- Vegetative Symptome mit **vermehrte Tagesmüdigkeit, Hyperhidrosis**
- Anamnestisch altersentsprechende Pubertätsentwicklung, Zielkörpergröße wurde erreicht
- Gewichtsschwankungen +/- 4 kg
- In **Belastungssituationen gelegentlich Übelkeit**
- Vorerkrankungen: Z.n. Weber B Fraktur, **Z.n. Hodenhochstand als Kind, Schädelhirn-Trauma im 18. Lebensjahr**
- Dauermedikation: keine

Körperliche Untersuchung:

- Körpergröße 176 cm, Körpergewicht 63,7 kg, **BMI 20,6 kg/m²**, Blutdruck 105/70 mmHg, **Herzfrequenz 40/min**, Taillenumfang 74 cm
- Cor: Herztöne rein ohne vitientypische Geräusche; Pulmo: VAG bds, keine NG; Abdomen: regelrechte DG über allen Quadranten, kein DS
- Bioimpedanzmessung: **Niedrige Körperfettmasse** von 6,6 kg, Viszerales Fett nicht nachweisbar

Laboranalytik 10/2014:

• Testosteron	6,5 nmol/l	(12-27,8 nmol/l)	• CRP	0,35 mg/l	(0,1-5 mg/l)
• Estradiol	22,1 pg/ml	(7,63-42,6 pg/ml)	• Leukozyten	3,8 G/l	(4,3-10,0 G/l)
• LH	1,7 mU/ml	(1,7-8,6 mU/ml)	• Hämoglobin	13,5 g/dl	(14-18 g/dl)
• FSH	3,5 mU/ml	(1,5-12,4 mU/ml)	• MCV	87,9 fl	(82-101 fl)
• Prolaktin	4,4 ng/ml	(4,0-15,2 ng/ml)	• MCH	30,4 pg	(27-34 pg)
• Cortisol	145 µg/l	(62-194 µg/l)	• MCHC	34,6 g/dl	(31,5-36 g/dl)
• ACTH	17,9 pmol/ml	(7,2-63,3 pmol/ml)	• Folsäure	5,5 ng/ml	(>2,5 ng/ml)
• TSH	1,09 µIU/ml	(0,27-4,2 µIU/ml)	• Vitamin B 12	520 ng/ml	(>400 ng/ml)
• fT3	3,6 pmol/l	(3,1-6,8 pmol/ml)	• Eisensättigung	38 %	(16-45 %)
• fT4	18,2 pmol/ml	(12-22 pmol/ml)	• Ferritin	385 ng/ml	(30-400 ng/ml)
• IGF1	183 ng/ml	(116-358 ng/ml)	• Transferrin	310 mg/dl	(200-400 mg/dl)

11/2014: Erneute Testosteronanalyse **6,8 nmol/l**

Hodensonographie:

- **Normal große Testes**, Volumen rechts 12 ml, links 15 ml, kein Nachweis einer Raumforderung

cMRT mit Sella-Sequenz und KM-Dynamik:

- **Kein Anhalt für ein Hypophysenadenom** oder fokalen floriden **entzündlichen Prozess**
- Keine fassbare Läsionen im Bereich des Hypothalamus
- Mäßige Hypoperfusionszeichen der Adenohypophyse, vor allem in der Frühphase

Knochendichtemessung mittels DXA:

- T-Score LWK 1-4 hochnormal +1,3, linker Femur +1,8, rechter Femur +2,0. **Kein Anhalt für Osteopenie oder Osteoporose**

ACTH-Test:

- **Regelrechte Stimulation von Cortisol** auf maximal 234 µg/l nach 60 Minuten (sicher normal >200 µg/l)

Psychiatrische Evaluation:

- Psychopathologischer Befund: Überlastungssyndrom, **kein Hinweis auf depressive Störung**

Zusammenfassung:

- Kein Hinweis auf hypophysäre Pathologie
- Morphologische Ursache des Hypogonadismus ausgeschlossen
- Kein Hinweis auf kortikotrope, somatotrope und thyreotrope Hypophyseninsuffizienz

→ **Diagnose: Partieller sekundärer Hypogonadismus, a.e. funktioneller Genese**

→ **Nach Absprache Prof. Wolfarth (NADA-Kriterien): Keine Testosteronsubstitution**

Anamnese:

- Nach Wettkampfperiode, aktives **Wettkampftraining seit 2 Monaten pausiert**; weiterhin leichtes, regeneratives Training
- **Schlaf** und subjektive Erholung **gebessert**
- Dauermedikation: Keine

Körperliche Untersuchung:

Körpergewicht 69,3 kg, **BMI 22,4 kg/m²**, Taillenumfang 77 cm, Blutdruck 120/70 mmHg Herzfrequenz 50/min

Procedere:

- **Diagnose:** Z.n. partieller sekundärer Hypogonadismus funktioneller Genese

Laboranalytik 05/2015:

• Testosteron	17,9 nmol/l	(12-27,8 nmol/l)
• LH	2,9 mU/ml	(1,7-8,6 mU/ml)
• FSH	6,6 mU/ml	(1,5-12,4 mU/ml)
• TSH	1,56 µIU/ml	(0,27-4,2 µIU/ml)
• CRP	0,43 mg/l	(0,1-5 mg/l)
• Leukozyten	4,9 G/l	(4,3-10,0 G/l)
• Hämoglobin	14,5 g/dl	(14-18 g/dl)
• MCV	86,5 fl	(82-101 fl)
• MCH	29,8 pg	(27-34 pg)
• MCHC	34,4 g/dl	(31,5-36 g/dl)

Testosteron erstmalig normalisiert, regelrechte Gonadotropine.
Morphologische Ursache des dokumentierten Hypogonadismus ist ausgeschlossen.

Anamnese:

- 25 % reduziertes Training
- **3 Tage vor BE Regenerationsphase**
- Dauermedikation: Keine

Körperliche Untersuchung:

Körpergewicht **68,1 kg**, **BMI 22,0 kg/m²**,
Taillenumfang 76 cm, Blutdruck 115/65 mmHg
Herzfrequenz 48/min

Procedere:

- **Trainingsmodifikation mit ausreichend Ruhephasen**
- **Diagnose:** Z.n. partieller sekundärer Hypogonadismus funktioneller Genese

Laboranalytik 07/2015:

• Testosteron	18,1 nmol/l	(12-27,8 nmol/l)
• LH	2,8 mU/ml	(1,7-8,6 mU/ml)
• FSH	6,9 mU/ml	(1,5-12,4 mU/ml)
• TSH	1,62 µIU/ml	(0,27-4,2 µIU/ml)
• CRP	0,26 mg/l	(0,1-5 mg/l)
• Leukozyten	5,2 G/l	(4,3-10,0 G/l)
• <u>Hämoglobin</u>	14,8 g/dl	(14-18 g/dl)
• MCV	86,2 fl	(82-101 fl)
• MCH	30,2 pg	(27-34 pg)
• MCHC	35,2 g/dl	(31,5-36 g/dl)

→ **Beendigung des Profisports nach Virusinfektion 2016 im Sommer 2017**

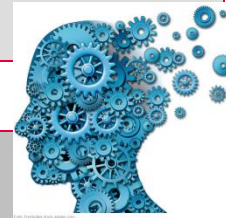
Hypogonadismus - Klinik

Abnahme: - Libido
- Morgendliche Erektionen
(- Erektile Funktion)

= Sexuelle Symptome

Ängstlichkeit
Depressive Verstimmung
Gedächtnisschwäche
Konzentrationsprobleme
Nervosität
Reizbarkeit

= Psychische Symptome



Abnahme der Muskelkraft

Gelenksbeschwerden
Gewichtszunahme
Hitzewallungen

Hyperhidrosis

Kardiovaskuläre Erkrankungen

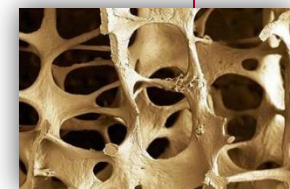
Normochrome, normozytäre Anämie

Osteopenie/Osteoporose

Schlafstörungen

Tagesmüdigkeit

= Somatische Symptome



Dohle et al., EAU, 2019

Hypogonadismus - Diagnostik

Hypogonadismus:

Gonadenunterfunktion

Gesamttestosteron im Serum:
mind. 2 Messungen, 7-11 Uhr,

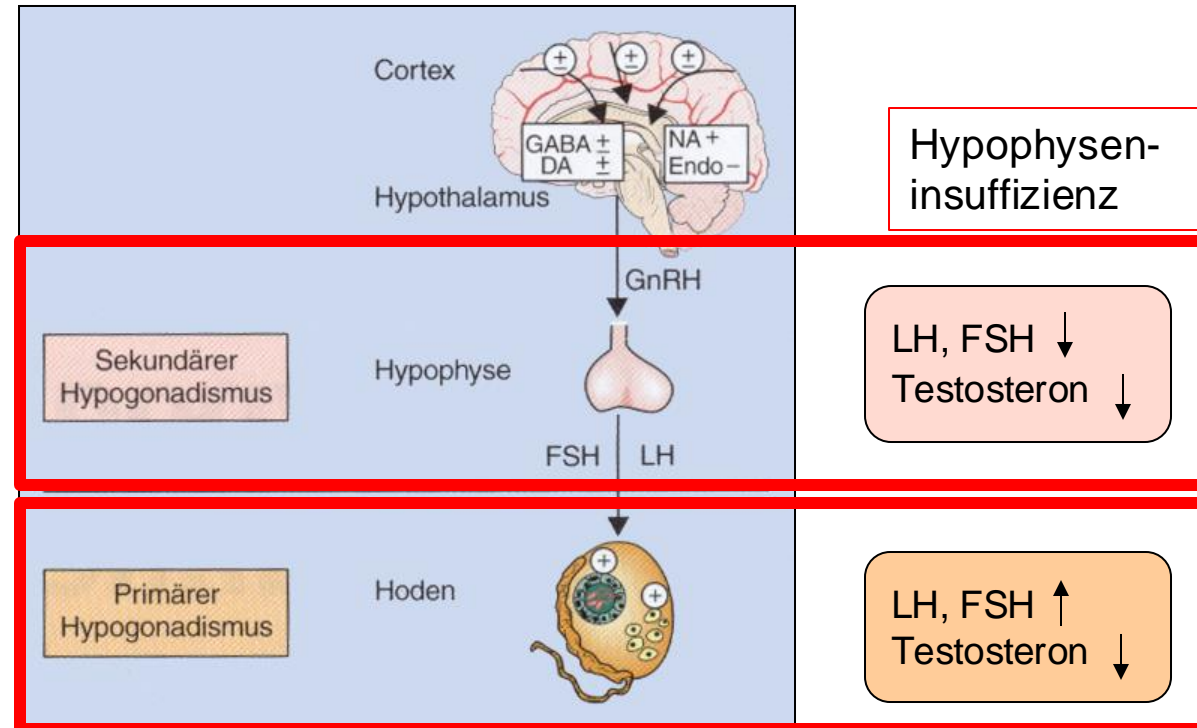
> 12 nmol/L Normal

8-12 nmol/L Grenzbereich

< 8 nmol/l **Subnormal**

mind. 3 sexuelle Symptome:

- Sexuelle Gedanken ↓
- Libido ↓
- Erektile Dysfunktion
- Morgendliche Erektionen ↓



Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism, LOH):

Funktioneller Hypogonadismus als Mischform aus primärem und sekundärem Hypogonadismus

European Male Ageing Study: 2 % ab 40. LJ, 5 % bei Männern 70-79 LJ

Einteilung nach primärem/sekundärem Hypogonadismus bzw. organische vs. funktionelle Ursache

Primärer Hypogonadismus:

- **Angeboren** (z.B. Klinefelter-Syndrom)
- **Erworben:**
 - Late Onset Hypogonadism
 - (Mumps-)Orchitis
 - Radiatio
 - Zytostatika
 - Trauma
 - Spironolacton
 - Ketokonazol

Sekundärer Hypogonadismus:

- **Angeboren** (z.B. Prader-Willi-Syndrom, Kallmann-Syndrom)
- **Erworben:**
 - Late Onset Hypogonadism
 - Adipositas, Malnutrition, **Übertraining**
 - Alter
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - Hypophysenschädigung (SHT, SAB, Bestrahlung)
 - Inflammation (Hypophysitis u.a.)
 - KHK
 - Medikamentös (Opiate, Alkohol, Androgene/Progestine/
Östrogene/GnRH-Agonisten)
 - Schwere Systemerkrankungen (Leberzirrhose,
chron. Niereninsuffizienz, Hämochromatose)
 - Tumore (Hypophysenadenome, supraselläre Tumoren)

Nieschlag et al., 2005d; Wang et al., 2008b

= Normogonadotroper Hypogonadismus

Folge der entsprechenden Erkrankung bzw. des entsprechenden Einflussfaktors

Ursachen:

- Athletic Trias
- Depression
- Exzessiver Sport/Übertraining
- Infekte
- Restrained Eating
- Schlafstörungen
- Stress

Therapie:

- Veränderung des Einflussfaktors
- CAVE: Testosteronsubstitution

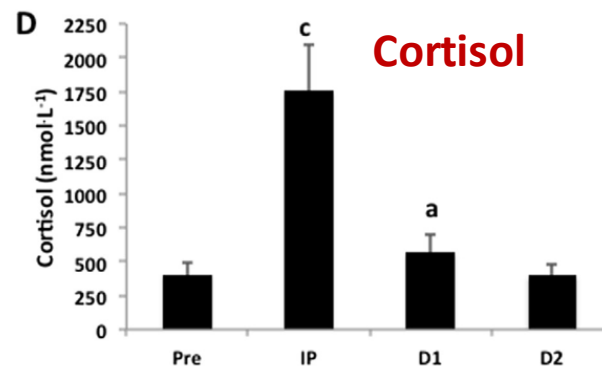
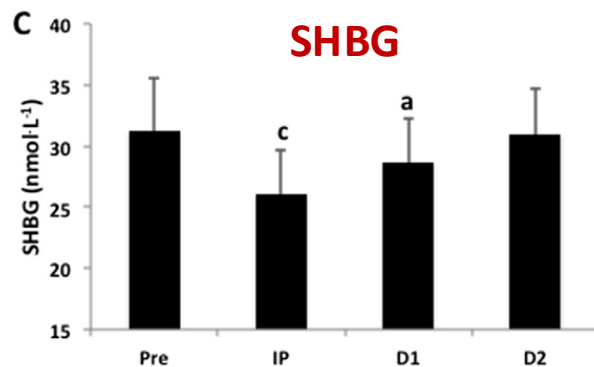
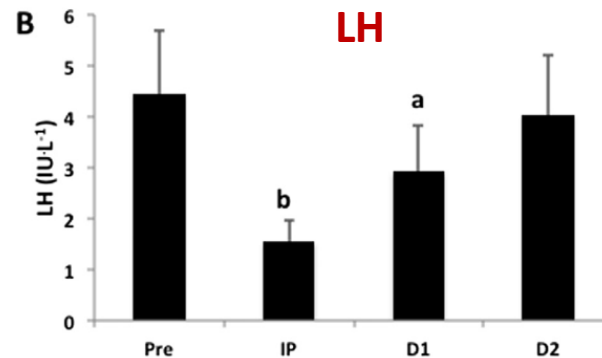
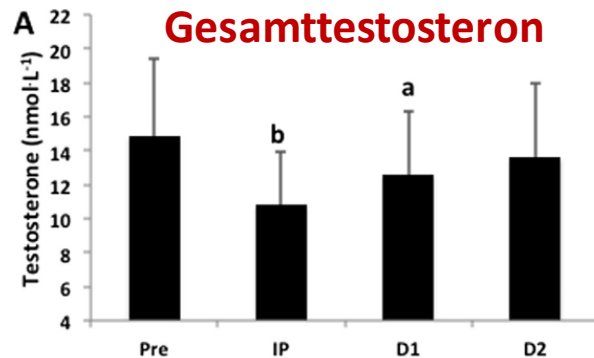
Snyder et al., 2018; Roy et al., 2017; Cunningham et al., 2016

Exzessive körperliche Belastung

The Impact of an Ultramarathon on Hormonal and Biochemical Parameters in Men

WILDERNESS & ENVIRONMENTAL MEDICINE, 25, 278–288 (2014)

Brian R. Kupchak, PhD, MT; William J. Kraemer, PhD; Martin D. Hoffman, MD; Stephen D. Phinney, MD, PhD;
Jeff S. Volek, PhD, RD



- n= 12 (Männer)
- Alter: 45,9 Jahre (38-54), Gewicht 72,6 kg (68-77)
- Western States Endurance Run (WSER), 161 km
- BE vor dem Rennen (pre), unmittelbar danach (IP), D1 und D2 nach dem Rennen
- Analyse u.a. von Testosteron, LH, SHBG, Cortisol, CK, Bilirubin
- Ergebnisse (IP, d1):
 - ↓ Testosteron, LH, SHBG
 - ↑ Cortisol, Bilirubin, CK, Myoglobin

Exzessive körperliche Belastung

Effect of an ultra-distance foot race on the hypothalamic-pituitary testicular adrenocortical axes insulin growth factor levels: distinct patterns of suppression, stimulation and recovery *Ann Res Hosp* 2019;3:5

Dimitra Pappa¹, Maria G. Pavlatou², Katerina Skenderi³, George P. Chrousos⁴, Ioannis Papassotiriou¹, Maria Tsironi⁵

Parameter	Phase I	Phase II	Phase III
Testosterone (ng/dL)	460.5±34.2	108.4±17.7	233.7±18.1 ^a
LH (IU/L)	3.9±0.4	1.7±0.2	4.1±0.5 ^b
FSH (IU/L)	4.4±0.5	2.6±0.4	3.2±0.4 ^c
Cortisol (µg/dL)	13.9±1.1	31.1±2.5	12.2±1.4 ^d
DHEAS (µg/dL)	162.9±17.7	294.9±40.8	168.0±22.1 ^e
IGF-1 (ng/mL)	147.7±11.5	101.4±7.3	117.2±6.5 ^f

ANOVA repeated measures: ^a, P<0.001; ^b, P<0.001; ^c, P=0.009; ^d, P<0.001; ^e, P=0.003; ^f, P=0.002.

Laborwerte der Hypothalamus-Hypophysen-Hoden- und Nebennierenachse (Mittelwert ± SEM) bei Sportlern, die den „Spartathlon“ 2003 erfolgreich absolviert haben

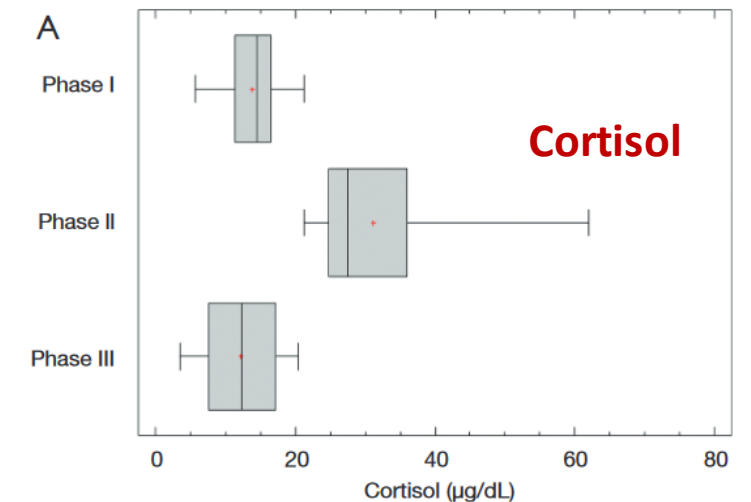
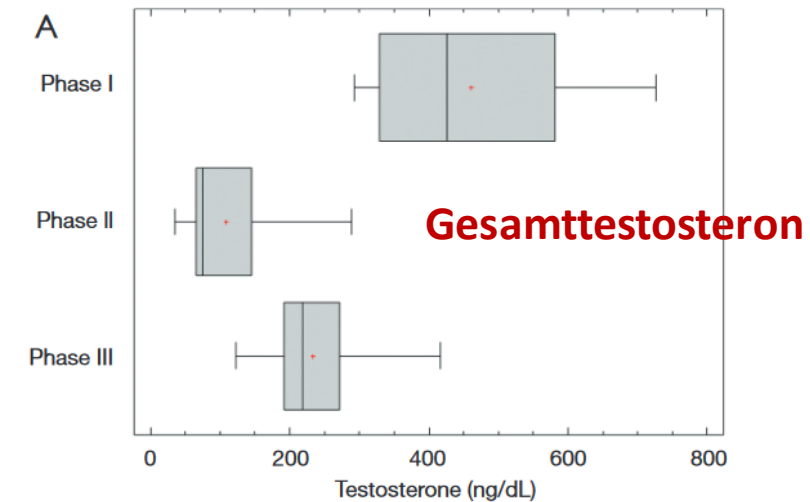
- n= 16, Männer, Alter: 40 Jahre (31-46), BMI 21 kg/m² ±1.8
- “Spartathlon”, 246 km
- Analyse u.a. von Gesamttestosteron, LH, FSH, DHEAS, Cortisol, IGF1 vor dem Rennen, unmittelbar danach und 48 h danach

Ergebnisse (Unmittelbar nach dem Rennen):

- ↓ **Gesamttestosteron, LH, FSH, IGF1**
- ↑ **Cortisol und DHEAS**

Ergebnisse (48 h nach Rennen):

- Weiterhin Erhöhung von **Testosteron und IGF1 (50% Ausgangswert)**

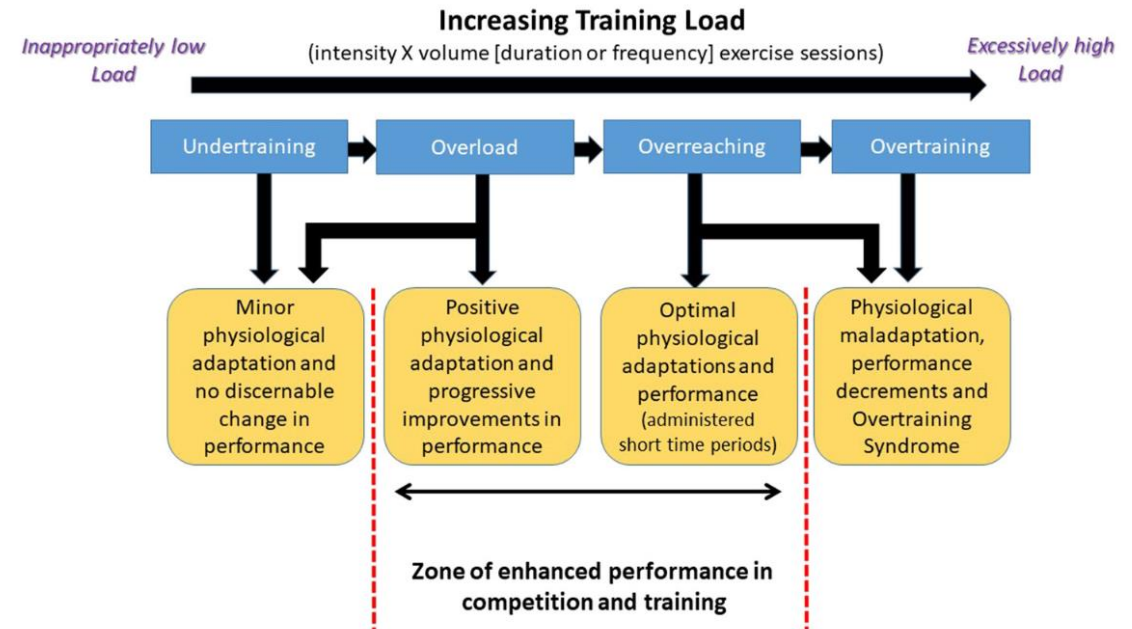


Übertraining - “Overtraining”-Syndrom

Mechanismen:

- Funktioneller Hypercortisolismus mit Hemmung von GnRH und Reduktion von LH/FSH/Testosteron
- Kaloriendefizit führt zur Beeinträchtigung der HPG-Achse mit hypothalamischer Dysregulation von Leptin, Ghrelin, und pro-inflammatorischen Zytokinen.
- Beeinträchtigung der Leydig-Zellfunktion durch direkte Steroidogenese-Hemmung
- Prolaktinerhöhung durch Sport, Hemmung GnRH Sekretion, verminderte Sekretion/Wirkung Gonadotropine

Parasympathetic alterations ^a	Sympathetic alterations ^b	Other-combined ^c
Fatigue	Insomnia	Declining performance
Depression	Irritability	Anorexia—weight loss
Bradycardia	Agitation	Lack of mental concentration
Loss of motivation	Tachycardia	Heavy, sore stiff muscles
Hypotension	Hypertension	Anxiety
Abnormal heart rate during recovery	Restlessness	Awaking unrefreshed
	Increased basal metabolic rate	Endocrine abnormalities (e.g., low testosterone, elevated cortisol, low thyroid hormones)



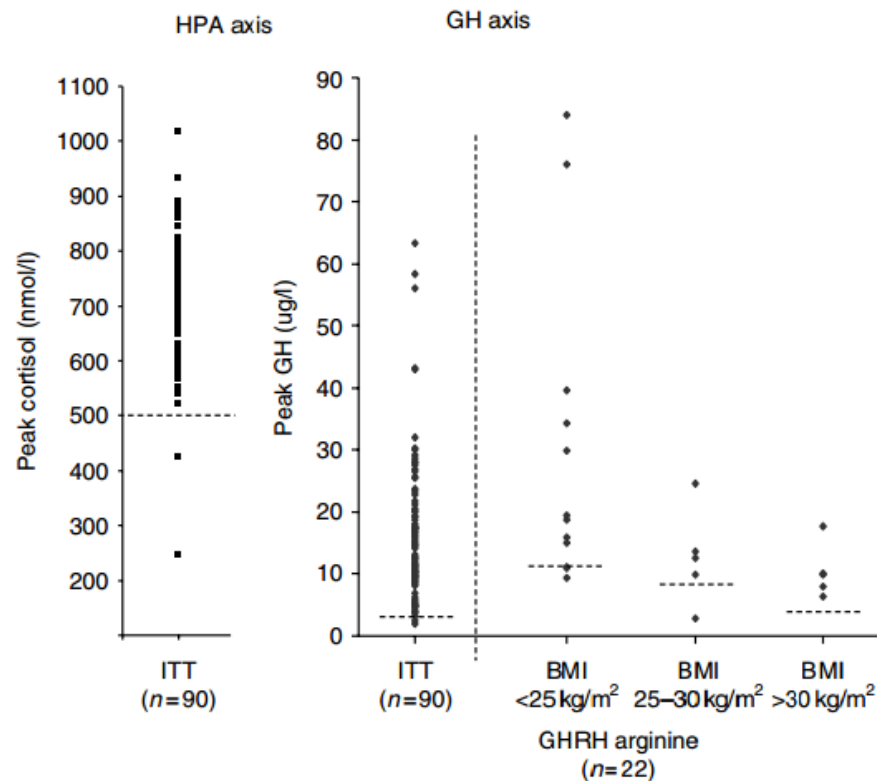
Hackney AC (2020) Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? Front. Endocrinol. 11:11

Hypophyseninsuffizienz nach SHT

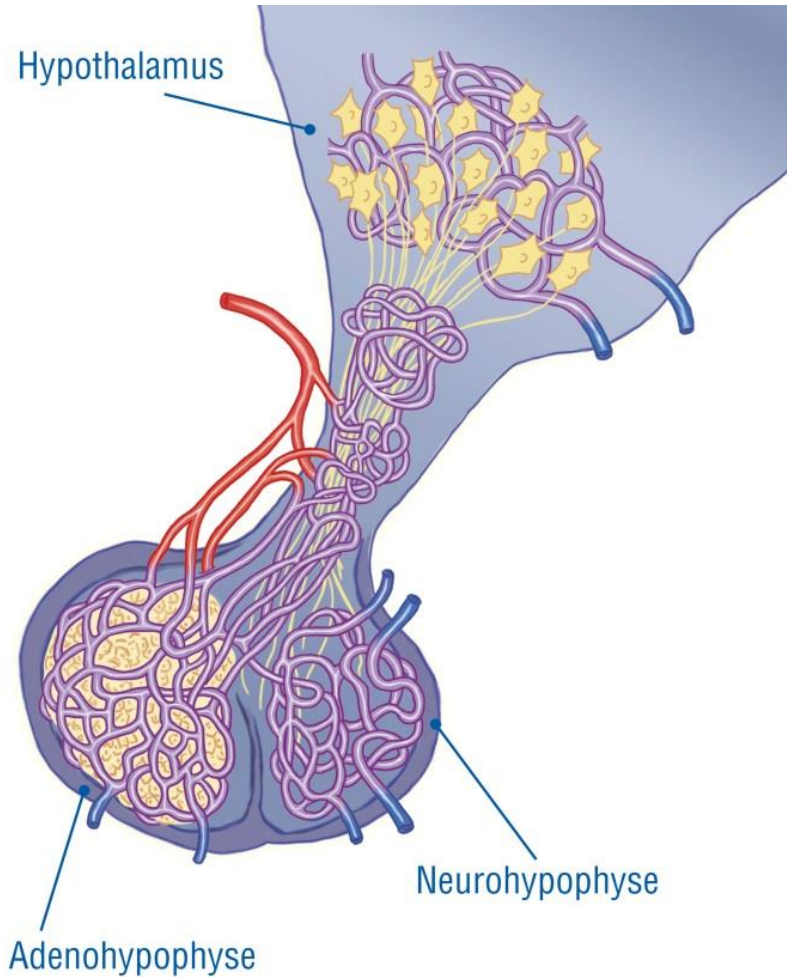
Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study

N E Kokshoorn, J W A Smit, W A Nieuwlaet¹, J Tiemensma, P H Bisschop², R Groote Veldman³, F Roelfsema,
A A M Franken⁴, M J E Wassenaar, N R Biermasz, J A Romijn and A M Pereira

European Journal of Endocrinology (2011) **165** 225–231



- Probandenanzahl= 112 nach Schädelhirntrauma
- Alter: 18-70 Jahre, retrospektiv
- Hospitalisierung 11 Tage (3-105)
- Mildes SHT: GCS 13-15: 56%
- Schweres SHT: 36%
- Prävalenz Hypophyseninsuffizienz **5,4%**
 - Somatotrope HVL-Insuffizienz 2,7%
 - Sek. Hypogonadismus 1,9%
 - Kortikotrope HVL-Insuffizienz 0,8%
 - Sek. Hypothyreose < 0,1%



- **70-90% des Hypophysenvorderlappens durch lange Portalgefäße versorgt**
- **<30% der Hypophyse durch kurze Portalgefäße versorgt**
- **Hypophysenvorderlappen-Nekrosen (13-22% nach SHT) im Versorgungsbereich der langen Portalgefäße**

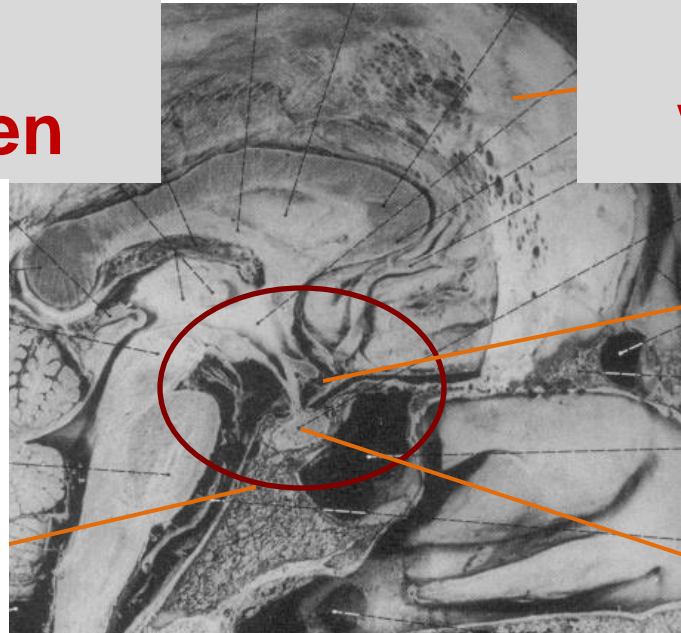
→ **Hohe Vulnerabilität von Sexualhormonbildenden- und Wachstumshormonbildenden Zellen**

Weitere Schädigungsmechanismen:

- Direkte mechanische Verletzung von Hypophyse, Stiel oder Hypothalamus
- Krampfartige Gefäßverengungen

direkte Verletzungen

- Penetrierende Verletzungen
- Schädelbasisfrakturen
- Schuss-Verletzung
- Stich-Verletzung
- Pfählungsverletzung
- Kollisions- und Kontaktportarten



indirekte Verletzungen

- Druck
- Durchblutungsstörungen
- Kontaktportarten

- Hypothalamische Verletzungen: 42% von 53 Fällen

Crompton et al. Brain 1971, Kelly et al. J Neurosurg 2000

- Durchtrennung des Hypophysenstiels: 3,9% von 76 Fällen

Benvenga et al. J Endocrinol Invest 1997

Sportarten und SHT

- American Football, Baseball, Boxen, Eishockey, Fußball, Handball, Kickboxen, Ringkampf / Wrestling, Rugby....
- Unterschiedliche „Intensität“ des Körperkontakts mit Mitspielern und/oder Spielobjekten
- Hochrasanztrauma/hohe Sturzgefahr bei Sportarten wie Snowboarden, Ski Alpin, Eishockey oder Nordischem Skilanglauf



- Bei „**Kontakt**sportarten“ (z.B. Basketball) sind die Zusammentreffen und Berührungen in der Regel weniger massiv
- Bei „**Kollision**sportarten“ kommt es zu absichtlichen, teilweise massiven Zusammenstößen der Athleten miteinander, mit den jeweiligen Sportobjekten oder zu Stürzen



Overtraining Syndrome: A Practical Guide

Sports Health. 2012 Mar; 4(2): 128–138.

Jeffrey B. Kreher, MD,*† and Jennifer B. Schwartz, MD*

Table 4. Potential triggers of overtraining syndrome.³⁰

Increased training load without adequate recovery
Monotony of training
Excessive number of competitions
Sleep disturbances
Stressors including personal life (family, relationships) and occupational
Previous illness
Altitude exposure
Heat injury episode
Severe “bonk”

Table 5. Preventative measures for nonfunctional overreaching/overtraining syndrome.^{2,44}

Periodization of training
Tapering for competition
Adjust training volume and intensity based on performance and mood
Ensure adequate calories for training load
Ensure adequate hydration
Ensure adequate carbohydrate ingestion during exercise
Ensure adequate sleep
Promoting mental toughness or resilience as buffer
Rest period of greater than 6 hours between exercise bouts
Abstinence of training following infection, heat stroke/stress, periods of high stress
Avoid extreme environmental conditions
Utilize Profile of Mood States (or stress level) and alter training load

Fazit:

- Symptomatischer funktioneller Hypogonadismus im Profisport/ bei exzessivem körperlichen Training möglich
- Therapie oftmals Änderung von Trainingsverhalten/Lebensstil
- Ausreichend Ruhephasen
- CAVE: Testosteronsubstitution (NADAWADA)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit