

ANDROPAUSE: DIFFERENZIERTE DIAGNOSTIK UND SUBSTITUTION MIT DHEA, TESTOSTERON UND ESTROGENEN

A. RÖMMLER*, MÜNCHEN

Zusammenfassung

Die alterstypische Andropause ist durch sich langsam entwickelnde diverse hormonelle Defizite und damit assoziierte somatische wie mentale Rückbildungsprozesse beim älteren Mann charakterisiert. Sie tragen zu Funktionsverlusten und chronisch-degenerativen Erkrankungen bei, dessen klinisches Beschwerdebild als Andropause-Syndrom bezeichnet werden kann. Abfallende Blutspiegel anaboler Hormone wie Testosteron (T), DHEA, hGH und Estrogene scheinen hierbei entscheidend beizutragen. Von der Andropause ist ein Klimakterium virile abzugrenzen, das bei einem abrupten Estrogendefizit als Episode mit klimakterischen Beschwerden auftreten und – wie bei Frauen bekannt – durch eine Art zentraler Desensibilisierung wieder abklingen kann. Der vorliegende Literaturüberblick wird durch Daten eigener Untersuchungen und poliklinische Erfahrungen an Männern zwischen 45 und 76 Jahren mit Andropause ergänzt.

**Manuskript erstellt am 30.6.2003; Auszugsweise auf der Jahrestagung der GSAAM am 9.5.2003 sowie der Schweizerischen Menopause-Gesellschaft am 31.8.2002 vorgetragen. Literatur aktualisiert im Februar 2004 vor Drucklegung*

Estrogene: Durch Blutbestimmungen lassen sich Subpopulationen differenzieren mit a) Estrogendefiziten, die mit einem Abfall adrenaler (Adrenopause) und/oder gonadaler (Gonadopause) androgener Präkursoren assoziiert sind von solchen mit b) Estrogenexzess meist extraglandulärer Ursache wie Adipositas. Defizite von Estradiol (E2) und Estron (E1) lassen sich in der Regel bei einer Adrenopause durch orales DHEA und bei einer Gonadopause durch transdermales Testosteron wieder ausgleichen; transdermal appliziertes Estradiol wäre dann nur noch in seltenen Fällen als weitere Option erforderlich. Orales Estradiol (1mg/d für 2 Wochen) erscheint wegen exzessiv ansteigendem Estron (E1 von 96 ± 33 auf 536 ± 229 pmol/l, $p < 0,01$; gesunde Kontrollen 155 ± 26 ; E2 von 40 ± 22 auf 154 ± 66 pmol/l; $p < 0,01$; Kontrollen 117 ± 22 ; MW \pm SD) als Replacement nicht geeignet.

Androgene: Ferner werden Androgendefizite im Blut differenziert. Hierbei ist die Adrenopause mit ihren im Alter stark absinkenden androgenen und estrogenen Hormonen bei unvermindertem Cortisol ein häufiger Befund; ihre Defizite können durch orales DHEA ausgeglichen werden (individuell dosiert zwischen 15 und 100 mg täglich). Soll zusätzlich ein gonadaler Testosteronmangel substituiert werden, ist transdermales T zu

bevorzugen (5-10% Gel; 1-4 g täglich). Vorab ist zwischen hypergonadotropen (testikulär altersbedingt) und niedrig eu- bis hypogonadotropen Zuständen (häufig in mittleren Altersgruppen) zu unterscheiden. Letztere können nicht nur beim metabolischen Estrogenexzess durch negativen Feedback auf Hypothalamus/Hypophyse, sondern häufig auch durch chronische Überbelastung (Stress, Extremsport) auftreten und sind hier durch Lebensstiländerung und mittels DHEA oft günstig zu beeinflussen. Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Überwachungen der einzelnen hormonellen Maßnahmen werden unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur diskutiert.

Einleitung

Der Begriff Andropause beschreibt eine Zeitspanne des älteren Mannes, die durch langsam fortschreitende hormonelle Defizite und damit assoziierte somatische und mentale Rückbildungsprozesse mit klinischen Beschwerden geprägt ist. Der Rückgang vieler anaboler und metabolischer Hormonspiegel im Blut verläuft alterstypisch kontinuierlich. Dies lässt sich beim Wachstumshormon (hGH; Somatopause), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), Dehydroepiandrosteron (DHEA; Adrenopause), gonadalen Testosteron (T; Gonadopause), Melatonin und schilddrüsenstimulierenden Hormon (TSH) gut beobachten, bei denen sich die diurnale Rhythmik, die nächtlichen Ausschüttungen sowie die basalen Tageswerte abschwächen

[14,18,65,102]. Konträr verhält sich das abrupte Sistieren der zyklischen Estrogenproduktion zur weiblichen Menopause, die damit einen wohl evolutionsbiologisch vorteilhaften Sonderfall darstellt [74]. Solche Defizite sind mit dem verstärkten Auftreten funktioneller und degenerativer Alterserkrankungen assoziiert, die nach einer gewissen Latenzzeit klinisch manifest werden können [33,35,38,88,100]. Die Diagnostik und Therapie solcher Erkrankungen ist die Domäne der klassischen Medizin. Aus dem Blickwinkel einer Präventionsmedizin soll frühzeitig, also noch während der Latenzzeit, durch Interventionen der Entwicklung solcher Krankheiten entgegengetreten werden [15,69,71]. Ob und wie weit sich solche Ziele erreichen lassen, müssen weitere und vor allem langfristige Studien zeigen.

Bei den anabolen Hormonen stehen beim Mann bis heute die Testosteronspiegel im Vordergrund des Interesses [23]. Ihr alterstypischer Abfall im Blut ist jedoch graduell und nur wenig ausgeprägt [69,93], erklärt also nicht befriedigend die vielfältige klinische Symptomatik des alternden Mannes [38]. Da verschiedene anabole Hormone synergistisch fast jede Zelle beeinflussen, erscheint über das Testosteron hinaus eine hormonelle Differenzierung der Andropause sinnvoll. Belegte Defizite im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen oder gesünderen Gleichaltrigen können dann eine Basis für eine gezielte Substitution liefern. Der vorliegende Beitrag konzentriert sich auf Testosteron, DHEA und die Estrogene.

Zur Methodik

Probandendesign: Poliklinikpatienten zwischen 45 und 76 Jahren mit klinischem Verdacht auf Androgendefizite (z.B. chronische Müdigkeit und Vitalitätsmangel) sowie laborchemisch belegtem Defizit an DHEA-S (kleiner 2,8 µg/ml bzw. 7,6 µmol/l) und/oder Testosteron (freies Testosteron unter 13 pg/ml bzw. 45 pmol/l). Ausgeschlossen wurden solche mit anderweitigen nicht eingestellten Erkrankungen wie Anämie, Hypo-/Hyperthyreose, Malignom, Diabetes mellitus, klassische adrenale oder hypophysäre Insuffizienz sowie solche unter Medikationen wie Antihypertensiva, Antiepileptika, Corticoide, Antidepressiva oder Schlafmittel. Nikotin- und Alkoholkonsum wurde nur bei exzessivem Gebrauch ausgeschlossen, ebenso ein Body Mass Index kleiner als 19 oder größer als 34. Der hGH/IGF-1-Spiegel waren kein Auswahlkriterium. Als Kontrollen dienten gesunde Männer zwischen 25 und 30 Jahren aus unserer Sterilitätssprechstunde, deren andrologische und endokrinologische Parameter unauffällig erschienen.

Analytik: Zur spezifischen Hormonanalyse wurden folgende kommerzielle Kits verwendet: Chemilumineszenz Firma Roche für LH, FSH, DHEA-S, Estradiol und PSA; RIA-coated Tube Firma Bio Merieux/Schering für Progesteron, Firma Biochem für Cortisol und freies Testosteron, Firma DSL für Androstendion, 17-OH-Progesteron und Dihydrotestosteron (Extraktion); RIA-Doppelantikörper Firma IBL für Melatonin, Firma DSL für Estron und SHBG. IRMA-coated Tube Firma Biochem für Prolaktin, Firma DSL für

Leptin, IGF1, IGFBP3. Wenn Testosteronspiegel dargestellt sind, ist stets die freie (ungebundene) Fraktion gemeint. Umfangreiche interne und externe Qualitätskontrollen für Richtigkeit und Präzision wurden kontinuierlich absolviert. Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten überschritten nicht 4 bzw. 8% im weiten mittleren Messbereich, bei niedrigen Schwellenwerten lagen die prozentualen Abweichungen höher. Die statistischen Auswertungen von Unterschieden bei Medianen erfolgten durch verteilungsfreie Rangtests für gepaarte bzw. ungepaarte Beobachtungen (Wilcoxon), Unterschiede von Mittelwerten wurden durch t-Test für zwei Stichproben bzw. für Paardifferenzen evaluiert.

Substanzen: Androstendion und DHEA wurden als reines pharmazeutisches Pulver in einer Kapsel auf hypoallergischer Reisstärkebasis verabreicht (LHP, Longevity Health Products Inc, Las Vegas, Nevada, USA; Europavertrieb Vitabasis by LHP Inc.). Qualitätszertifikate über Reinheit und konstante Inhaltsmengen wurden vorgelegt. Transdermales Testosteron als 5% Gel oder Creme wurde von receptura GmbH über Apotheken bezogen; transdermales Estradiol steht als Pharmakon in 0,06% Gynokadin®Gel oder 0,1% Estreva®Gel zur Verfügung.

Aufklärung: Die Patienten wurden im Zusammenhang mit dem Einsatz in Deutschland noch nicht zugelassener Präparate (z.B. orales DHEA, Androstendion) oder deren Indikationen auf die Besonderheiten und möglichen unbekanntem Risiken verwiesen. Auf Bezugsquellen – gegen Vorlage eines ärztlichen Rezepts – wie „internati-

onale“ Apotheken oder Einschalten von Botendiensten sowie die gesetzlichen Gegebenheiten als kontrollierter Heilversuch bei nicht zugelassenen Arzneimitteln wurde unterschriftlich hingewiesen. Auf ein Rechtsgutachten (Rechtsanwaltkanzlei Professor Dr. Ulsenheimer, Dr. Ratzel, München) zu diesen Fragen – in gekürzter Form für Patienten – wurde verwiesen und auf Wunsch in Kopie ausgehändigt. Auch wurde jeweils ein deutschsprachiges Informationsblatt über die Substanzen ausgehändigt.

Estrogene

Klimakterium virile

Bei der älteren Frau unterscheidet man zwischen kurzfristigen (Klimakterium) und langfristigen estrogenen Defiziten (Beitrag zum Postmenopause-Syndrom), entsprechend kann auch beim Mann differenziert werden. Werden niedrige estrogene Schwellenwerte im Blut abrupt unterschritten, können zentral-vegetative Symptome wie Hitzewallungen, Schwitzen, Nervosität, Depressivität und Schlafstörungen auftreten, die man in Analogie gleichartigen Symptomen bei Frauen

unter dem Begriff „klimakterische Beschwerden“ zusammenfassen kann (Klimakterium femininum, Klimakterium virile) [16,17]. Durch eine Art „Desensibilisierung“ gegenüber einem fortbestehenden Estrogenmangel – durch welchen Mechanismus auch immer vermittelt – klingen solche Beschwerden ab, was individuell einige Wochen bis wenige Jahre benötigen kann. Ein „Klimakterium virile“ stellt damit kein Synonym für Bezeichnungen wie „Andropause“ oder „Andropause-Syndrom“ dar.

Die peripheren Estrogenspiegel (Estron und Estradiol) beim jungen Mann sind zusammengenommen etwa mit denen der Frau in der frühen Follikelphase vergleichbar (Tab.1, laboreigene Referenzbereiche) [74], wie auch andere beschrieben haben [14,51,92]. Im Detail sind Estradiol meist etwas niedriger und Estron etwas höher als bei diesen Frauen, letzteres möglicherweise durch das etwa doppelt so hohe DHEA-S der Männer gegenüber Frauen bedingt. Wegen der vielfältigen Ursachen eines Estrogenmangels seien zunächst einige biochemische Zusammenhänge in Erinnerung gerufen.

Tab. 1: Estrogenspiegel bei gesunden Männern und Frauen

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

Laboreigene Referenzbereiche, Hormonzentrum München

Biochemie der Sexualhormone

Die direkten Vorstufen des 17β -Estradiols (E2) sind T und Estron (E1), letzteres wird aus Androstendion (A) metabolisiert. Die Vorstufe der beiden Androgene ist DHEA. Während die Aromatase die Umwandlung von T und A in Estrogene katalysiert, sind E1 und E2 durch eine oxidative bzw. reduktive 17β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase (17β -HSD) ineinander umwandelbar. Der periphere Estrogenspiegel im Blut ist abhängig von Einflüssen wie der organspezifischen Enzymkapazität und damit der glandulären Sekretion (etwa 20% Anteil, vorwiegend aus Gonaden und Nebennierenrinde – NNR), der extraglandulären Quellen (etwa 80% Anteil; vorwiegend durch Aromatisierung in den Adipozyten, Leber, Muskulatur, ZNS) sowie der Konzentration von Bindungsproteinen im Blut [51,92]. Neben den Blutspiegeln sind auch organ- und zellspezifische Faktoren im Sinne einer „Para“- und „Intrakrinologie“ von erheblichem Einfluss [48].

Peripherer Mangel oder Exzess von Estrogenen im Alter

Aus einer fortschreitenden Adrenopause (DHEA-, A-Abfall) und/oder Gonadopause (T-Abfall) kann durch verminderte androgene Vorstufen nachfolgend ein Estrogendefizit im Blut resultieren. Ebenso tragen eine verminderte Aromataseaktivität, eine höhere Kapazität von Transportproteinen oder ein zentral bedingter Hypogonadismus dazu bei. Berücksichtigt man das freie Estrogen, lassen sich im Lebensverlauf

erwachsener, gesunder Männer im Durchschnitt deutlich abfallende Blutspiegel verifizieren [14,26,45,51,63,93]. Dennoch ist bei älteren Männern das Auftreten von klimakterischen Beschwerden kein konstanter Befund:

- Einerseits ermöglichen allmählich statt abrupt abfallende Estrogenspiegel eine symptomarme „Desensibilisierung“, was durch den typischerweise nur graduell erfolgenden Abfall androgener Vorstufen beim Altern erleichtert wird.
- Andererseits weist eine Subpopulation älterer Männer hoch-normale bis erhöhte Estrogenspiegel auf. Da die Blutspiegel des SHBG, die typischerweise im Altersverlauf ansteigen [27,51,63,91], auch abfallen können [1,27,56], führt dies zu mehr freiem Estrogen, besonders bei Hypothyreose, Übergewicht, Dyslipidämie, Insulinresistenz und generell beim metabolischen Syndrom. Ein Hyperestrogenismus kann sich weiter verstärken, wenn vermehrtes Fettgewebe auch mehr Aromatase bereitstellt und/oder ihre Aktivität durch Zinkmangel bzw. Alkoholabusus oder wenig Phytoöstrogene in der Nahrung verstärkt wird [3,101].

Chronisches Estrogendefizit: Andropause-Syndrom und schwere Erkrankungen

Auch wenn bei fortbestehendem Estrogenmangel klimakterische Beschwerden wieder abklingen, sollte sich ein Estrogendefizit weiterhin auswirken. Es kann zusammen mit anderen anabolen Defiziten zur Entwicklung eines Postmenopause- bzw. Andropause-

Syndroms beitragen, die durch zunehmende degenerative Erkrankungen gekennzeichnet sind [15,35,38,94]. Die Ausprägung eines solchen Syndroms hängt von vielfältigen Faktoren wie der organischen Ausgangskapazität (z.B. „peak-bone-mass“), Rate des Gewebsumbaus („Turnover“), der organspezifischen Latenzzeit sowie von Lebensstilfragen wie Ernährung, Noxen und Belastungen ab. Heute sind signifikante Korrelationen zwischen den Estrogenspiegeln im Blut und relevanten biochemischen, somatischen und mentalen Befunden beim Mann gesichert: Estrogene korrelieren z.B. positiv mit der Knochenmasse und -dichte, mit der Kognition und Neurotransmission, mit einigen Hautparametern sowie global mit der Sexualität und Lebensqualität, invers dagegen mit der Frakturrate, mit wichtigen kardiovaskulären Risikoparametern und Lipidveränderungen, während der Einfluss auf die Prostata noch kontrovers beurteilt wird [10,14,15,24,45,46,53,63,78,83].

Solche vielseitigen estrogenabhängigen Bezüge sind plausibel. Auch Männer haben in fast allen Geweben Estrogenrezeptoren. Bei Männern mit Mutationen an diesen Rezeptoren oder bei Aromatasedefekten, beides Zustände, die keine Östrogenwirkungen entfalten lassen, kann man die Folgen extremer Östrogendefizite gut studieren. Hier wurden erhebliche Folgeerkrankungen festgestellt, zu denen vor allem eine schwere vorzeitige Arteriosklerose, Osteoporose und ein metabolisches Syndrom gehörten. Ein Großteil dieser Erkrankungen konnte durch

Tab. 2: Möglichkeiten eines ursachenbezogenen Estrogenausgleichs durch androgene Präkursor- oder Estradiol bei älteren Männern

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

Estrogengaben bereits in kurzer Zeit abgemildert bzw. rückgängig gemacht werden [31,34,47,54].

Ursachenbezogene Estrogen-Substitution

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

– *DHEA*: Durch eine indizierte DHEA-Substitution wird gleichzeitig der adrenal bedingte Anteil eines Estrogenmangels beim Mann beseitigt (s.u.). Ist dieser

vorherrschend, erfolgt durch diese eine Maßnahme bereits eine Normalisierung der Estrogenspiegel, sowohl bei alterstypischer Adrenopause als auch bei NNR-Insuffizienz [6,7,12,62,70,71,75].

- *Testosteron*: Bei einem Testosterondefizit mit nachfolgendem Estrogenmangel ist zunächst ursächlich zwischen hypo-, eu- und hypergonadotropen Zuständen sowie metabolischen Einflüssen zu differenzieren (s.u.). Ist danach im Einzelfall eine Testosterongabe indiziert und gewünscht, lässt sich damit ein gonadal bedingtes Estrogendefizit ausgleichen (s.u.).
- *Aromatase-Defizit*: In einigen Fällen kann im Alter unter ausreichender DHEA-, Androstendion- oder Testosterongabe nicht oder nicht ausreichend genug E1 bzw. E2 metabolisiert werden [74,75]. Gendefekte sind selten, aber beschrieben worden [31,34,54,63], die müssten auch schon in jüngeren Jahren bestanden haben. Alternativ ist eine alterungsbedingte Insuffizienz der Aromatase denkbar. Diese wäre möglicherweise regenerierbar, was wir aus einzelnen, zufälligen Beobachtungen bei Männern ableiten, deren stark erniedrigte E1- und E2-Spiegel unter Substitution von DHEA oder Androstendion dann nach mehrmonatiger Latenzzeit doch noch angestiegen waren.
- *Direkte Estrogengabe*: Orale Applikation meiden.

Wird eine primäre Substitution mit konjugierten Estrogene (pflanzlicher oder tierischer Herkunft) oder mit physiologischen Estrogenen (Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol)

gewünscht, ist aus unserer Sicht eine orale Applikation zu vermeiden, da sie dosisabhängig zu hepatischen, vaskulären sowie speziellen endotelialen Nebenwirkungen führen kann [29,30,97]. Darüber hinaus kann die orale Applikationsform durch intestinale und hepatische Metabolisierung zu unphysiologisch hohen, teilweise exzessiv erhöhten Estronspiegeln führen, was vielfältig bei Frauen gezeigt wurde [Übersicht 73,74], von uns aber auch beim Mann in einem kleinen Kollektiv überprüft wurde (Tab. 3).

Schon früher wurde bei der Anwendung von höher dosierten Estrogenen bei Männern (z.B. 2,5 bis 5,0 mg konjugierte Estrogene täglich) zur kardiovaskulären Sekundärprophylaxe oder zur Behandlung des Prostatakarzinoms über gehäuftes Auftreten von Hypertriglyzeridämie, Pankreatitis, venösen Thromboembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt, Gallensteinbildung, Gynäkomastie und Libidoverlust berichtet [19,20,22,32], die teilweise auch zu einer erhöhten Mortalität führten. Auch niedriger dosierte orale Einnahmen (z.B. 0,5 bis 1 mg Estradiolvalerat oder 0,5 mg mikronisiertes Estradiol) sollen bei Anwendungen bis zu 3 Jahren zu Mastopathien und sonografisch nachgewiesenen Brustzysten führen können, die nach Dosisreduktion oder Abbruch der oralen Gaben reversibel gewesen seien [68,89].

Ob die hohen Estronspiegel, die nach oraler Estradiolgabe im Blut nachweisbar sind, für solche mammaspezifischen Wirkungen, letztlich auch für die höhere Entdeckungsrate von Mammakarzinomen unter oraler Estrogen-Ersatztherapie bei Frauen, mit verantwortlich

zu machen sind, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Bisher hat man das generell für wenig wahrscheinlich gehalten, da Estron lediglich als Vorhormon des Estradiols fungiere und selbst nur eine geringfügige biologische Estrogenwirkung entfaltet. Andererseits ist aber Estron jederzeit über die reduktive 17 β -Hydroxsteroid-Dehydrogenase (17 β -HSD) Typ 1, deren Aktivität von vielen Faktoren wie der zellspezifischen Expression und gewebe-spezifischen Isoenzyme abhängt, in das potente Estradiol umwandelbar [Übersicht 73,74]. Es ist möglich, dass ein solcher aktivierter Mechanismus zu einer Zunahme von Mastopathien und der Dichte des Brustgewebes unter oralen Estrogengaben beitragen kann, speziell in prädisponierten Fällen (z.B. zusätzliche Lebensstilbelastungen, Polymorphismen). Die Arbeitsgruppe um JR Pasqualini hat in molekularbiologischen Untersuchungen bei menschlichen Mammakarzinomzellen eine sehr hohe Expression der Estron-Sulfatase, hohe Estronspiegel und eine sehr hohe Aktivität der 17 β -HSD Typ 1 beobachtet, während darüber hinaus zahlreiche Arbeiten aus der Gruppe von P. Vihko gerade die unterschiedlichen Aktivitäten der oxidativen und reduktiven 17 β -HSD bei der Entwicklung nicht-maligner Zellen zu malignen Mamma-, Prostata- und Kolon-Karzinomen für charakteristisch halten [66,95]. Weitere Studien über die Bedeutung hoher Estronspiegel im Blut oder Gewebe und seiner teils gentoxischen Metabolite 4-OH- sowie 16-OH-Estron und seiner antioxidativen 2-OH-Metabolite bleiben abzuwarten [Übersicht 74].

Transdermale Estrogengaben bevorzugt:

Wird in den u.E. wenigen Einzelfällen statt durch Ausgleich der androgenen Präkursoren ein direkter Estrogenersatz benötigt, bevorzugen wir eine transdermale Applikation. Sie lässt einen oral bedingten hepatischen First-pass-Effekt vermeiden mit all seinen metabolischen Auswirkungen wie auf Gerinnungsfaktoren, Entzündungsparameter (CRP) sowie hohe Estronspiegel und ermöglicht eine individuelle Dosierung. Dies ist heute durch ein estrogenhaltiges Gel gut möglich, was für Frauen als Pharmakon eingeführt ist (z.B. als Estradiol-Hemihydrat 0,06% in Gynokadin®Gel oder 0,1% in Estreva®Gel) und für Männer entsprechend niedriger dosiert werden kann. Unter den Vorstellungen einer „Ersatztherapie“ werden Blutspiegel von E2 und E1 innerhalb des Bereichs junger gesunder Männer eingestellt (Tab.1). Während die angegebenen Konzentrationen mit Daten anderer übereinstimmen [14,51,92], berichtet Rimkus über wesentlich höhere Referenzbereiche [68], was wohl mit dessen benutzter Bestimmungsmethode zusammenhängt, die bezüglich der Richtigkeit von Hormonanalysen anhand der Eichgesetze überprüft werden müsste. In einer anderen Arbeit werden zwar vergleichbare E1-Spiegel wie hier angegeben, die E2-Konzentrationen sind dort jedoch um etwa 80% niedriger, vermutlich wurden entgegen der angegebenen Maßeinheit pmol/l doch pg/ml verwendet [63].

Es mehren sich Berichte, dass sich bei Frauen durch Wechsel von der oralen auf die transdermale Estrogengabe die hepatischen und vaskulären/inflammatorischen Risiken reduzieren

Tab. 3: Estrogenspiegel im Blut (MW±SD) bei Männern mit Estrogendefizit vor/nach oraler bzw. transdermalen Estrogen-Substitution

	Estradiol pmol/l	pg/ml	Estron pmol/l	pg/ml
Kontrollen 25 Jahre n= 25	117±22	32 ± 6	155 ± 26	41 ± 7
Männer mit Estrogendefizit n= 12	40±22	11 ± 6	96 ± 33	26 ± 9
oral 1 mg E2V n= 6	154±66	42 ±18*	536 ± 229	145 ± 62*
transdermal 0,04 mg Estradiol n= 6	187± 62	51 ± 17*	185 ± 59	50 ±16*

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

lassen [9,29,30,73,74,76,97,98]. Solche Hinweise sowie die oben diskutierten unphysiologisch hohen Estronspiegel unter oraler Estrogengabe lassen uns erwarten, dass auch bei Männern unter transdermalen Applikation kaum Nebenwirkungen zu registrieren sein werden [28], wie sie unter oraler Estrogengabe beschrieben worden sind [19,20,22,32,68,89]. Treten Überdosierungen auf, ist nach unseren Beobachtungen schon oft in wenigen Tagen mit erhöhter Mamillensensibilität und reduzierter Libido zu rechnen, was nach Dosisreduktion rasch abklingt und dann laboranalytisch abgesichert werden muss. Thromboembolien haben wir unter transdermalen Estrogengabe bisher zwar nicht registriert, eine Risikoaussage macht aber wegen ihrer geringen Inzidenz große Kollektive

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

Androgendefizit: Beitrag zum Andropause-Syndrom

Die typischen Symptome eines Androgenmangels wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Anämie, Immundefizit, Atrophie von Haut und Muskulatur, nachlassende Körperbehaarung, verminderte Muskel-Fett-Relation, Zunahme des viszeralen und subkutanen Fetts, reduzierte Libido, beeinträchtigte Stressverarbeitung und Arthrose/Osteoporose sind etabliertes Wissen,

nicht jedoch die Inzidenz erniedrigter Androgenspiegel und deren Ursachen beim älteren Mann.

Relevante Laborparameter

Das Gesamttestosteron lässt subnormale Werte (kleiner 12 nmol/l bzw. 3,5 ng/ml) nur bei etwa 20 bzw. 40% der Männer über 60 bzw. 80 Lebensjahren erkennen [26,93,103]. Die meisten Männer, auch die über 80-jährigen, wären demnach endokrinologisch gesund, auch in Relation zu ihren 20-30-jährigen Geschlechtsgenossen. Dies erhellt, wie ungeeignet dieser Parameter in der Altersdiagnostik von Androgenstörungen ist. Erst die Berücksichtigung des biologisch verfügbaren Testosterons hat beim Erwachsenen mit Klarheit einen kontinuierlichen Altersabfall (jährliche etwa 2% beim freien Testosteron (frT) gegenüber nur 0,8% beim gesamten) und eine höhere Prävalenz erniedrigter Werte im Alter erbracht [26,91]. Das frT hat sich mit Ende der sechziger Lebensjahre gegenüber den Lebensgipfelwerten im Durchschnitt halbiert.

Der Androgenstatus des Mannes lässt sich jedoch nicht auf die Blutspiegel des Testosterons und Dihydrotestosterons (DHT) reduzieren. Auch andere Androgene wie DHEA (DS ist etwa 100.000fach höher als das frT im Blut konzentriert) und A sowie deren intrazelluläre gewebsspezifische Transformationen („Intracrinologie“) sind bedeutsam [48]. Letztere werden teilweise durch Androstendiol-Glucuronid (ADG) erfasst, einem urinären metabolischen Endprodukt des Androgenstoffwechsels, der die „androgene Ge-

samtpotenz“ abschätzen könnte. Dies hilft aber letztlich nicht weiter. Denn ein „normaler“ androgener Pool muss nicht vorteilhaft sein, wenn er beispielsweise durch erniedrigtes DHEA und gleichzeitig erhöhtes Testosteron/DHT bedingt wäre. Auch wäre bei einem erhöhten/erniedrigten ADG nichts über die Ursache der vermuteten Entgleisung bekannt. Wir bevorzugen daher die Abklärung der einzelnen Parameter.

Die verschiedenen Ursachen eines Androgendefizits des älteren Mannes lassen sich durch folgende Laborparameter differenzieren:

1. *DHEA-Sulfat und Cortisol* zur Abklärung einer „Adrenopause“ und Unterscheidung von einer klassischen Insuffizienz oder Suppression der Nebennierenrinde.
2. *Freies Testosteron, E₂ und E₁* für den Status der Sexualhormone. E₁ scheint nach unseren Beobachtungen frühzeitiger als E₂ einen Anstieg der Estrogene anzuzeigen, wenn er durch eine Fettvermehrung bzw. Adipositas und die damit vermehrte Aktivität der Aromatase bedingt ist. Dihydrotestosteron (DHT) ist zur Beurteilung der 5alpha-Reduktase-Aktivität hilfreich.
3. *LH, FSH und Prolaktin* zur Differenzierung eines Hypogonadismus. Je jünger der Mann desto seltener liegt eine primäre testikuläre Störung vor, während in den mittleren Lebensjahren mit hohen Stressbelastungen überwiegend die Diagnose einer hypothalamischen, gonadotropen Downregulation mit LH- und dadurch bedingtem

- T-Abfall zu stellen ist, wie aus unseren Beobachtungen zu folgern ist.
4. *SHBG und die Estrogene* sind wegweisende Parameter bei der Diagnostik eines metabolisch bedingten Hypogonadismus. Hierbei hat sich bei uns auch die Leptinbestimmung bewährt. Da ihre Blutkonzentration mit der Fettmasse bzw. der Menge der Adipozyten positiv korreliert, kann bei einem Hypogonadismus mit höheren Estrogenspiegeln und gleichzeitigem Anstieg des Leptins ein Hinweis auf eine extraglanduläre Mitbeteiligung am Estrogenanstieg abgeleitet werden.
 5. Als Nebenparameter sind *TSH* und das Prostata-spezifische Antigen (*PSA*), ferner bei spezieller Symptomatik der *IGF-1*-Spiegel mit IGF-Bindungsprotein-3 für die somatotrope Achse, Serotonin und Katecholamine als Neurotransmitter (z.B. bei Depressivität, Stress oder einem Burnout-Syndrom), gelegentlich Melatonin sowie klinisch-chemische Routineparameter wie hepatische Transaminasen und Lipide zu berücksichtigen.

Ursachen eines Androgendefizits

Es gibt zahlreiche Erkrankungen, Gendefekte wie Polymorphismen und Einflüsse diverser Medikationen, die in jeder Lebensphase zu einem klinischen und/oder laborchemischen Androgenmangel führen können. Im vorliegenden Beitrag werden nicht Männer mit solchen altersunabhängigen Erkrankungen betrachtet, sondern in diesem Sinne zwar gesunde, aber

dennoch altersveränderte Männer im fortgeschrittenen Lebensalter, die wegen solcher oft als alterstypisch bezeichneten Veränderungen nun mit daraus abgeleiteten Beschwerden (z.B. Leistungsknick, reduzierte Stresstoleranz, trockene Haut, nachgelassene Libido und Muskelkraft etc.) zur poliklinischen Betreuung kommen.

Querschnittuntersuchung zu Ursachen niedriger Androgenspiegel im Alter

In einer unserer ausgewerteten Subpopulationen haben wir bei 100 kontinuierlich erfassten Männern mit Androgendefizit in einer „mittleren“ Altersgruppe zwischen 45 und 65 Jahren (MW 57,2 Jahre) die Häufigkeitsverteilung vorherrschender Ursachen aufgeschlüsselt (Tab. 4). In diesem Kollektiv wurde in 86% eine unterschiedlich weit fortgeschrittene Adrenopause belegt. Bei 72% der Männer wurden leicht oder stärker erniedrigte Testosteronspiegel nachgewiesen (Gonadopause), meist in Kombination mit einer Adrenopause. Es ist bemerkenswert, dass nur 11% dieser Männer im „mittleren“ Alter eine hypergonadotrope und damit testikuläre Störung aufwiesen. Es lagen aber bei 64% der Männer grenzwertig niedrige eu- oder gar schon hypogonadotrope LH-Werte im Blut vor. Bei solchen Befunden nehmen wir eine zunehmende Downregulation durch veränderte Pulsatilität des gonadotropen Releaseinghormons an, wie es schon bei älteren Männern beschrieben wurde [41]. Diese kann neben Einflüssen verschiedener Medikamente auch durch eine

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung von Ursachen eines Androgenmangels bei Männern im „mittleren“ Alter (adrenaler, gonadaler, hypothalamischer Anteil; Kombination möglich).

	Gesunde Männer 25 - 30 Jahre - Range -	Andropause-Syndrom bei 45-65-jährigen Männern - Range -	Häufigkeit
DHEA-S	9,5-14,1 µmol/l (3,5- 5,2 µg/ml)	Adrenopause: 0,55-7,6 µmol/l (0,2-2,8 µg/ml)	86 %
frTesto	55,5-104 pmol/l (16-30 pg/ml)	Gonadopause: 7-45 pmol/l (2-13 pg/ml) davon - hypergonadotrop - eugonadotrop - niedrig eu- bis hypogonadotrop	72 % 11 % 25 % 64 %

100 gesunde Männer im Alter von 45 bis 65 Jahren (MW 57,2), Ambulanz wegen Androgenmangel; Einschluss bei nicht höheren Blutspiegeln als 2,8 µg/ml für DHEA-S (Adrenopause AP) und/oder 13 pg/ml für freies Testosteron (frTesto; Gonadopause GP); (Range) der Werte; AP und GP können kombiniert vorkommen. Hypergonadotrop: LH über 10 mE/ml und FSH über 12 mE/ml. Eugonadotrop: LH bzw. FSH nicht niedriger als 3,5 bzw. 3,8 mE/ml. Einflüsse wie Medikamente, Prolaktinstörung, Dysthyreose wurden ausgeschlossen. Modifiziert nach [75]

Prolaktinerhöhung, erhöhte periphere Estrogene oder besonders häufig durch chronische Überbelastungen wie psychischer oder physischer (z.B. intensiver Leistungssport) Stress bewirkt werden [41]. Eine verminderte Stressverarbeitung sehen wir gehäuft in Verbindung mit einer weit fortgeschrittenen Adrenopause [72,75].

Es ist bemerkenswert, dass ein niedriger Spiegel von entweder T, DS oder IGF-1 durch einen hoch-normalen Wert des jeweils anderen Parameters klinisch-psychologisch teilweise maskiert werden kann, d.h. die betroffenen Männer klagten dann weniger intensiv über Vitalitätsmangel und/oder Beeinträchtigung der Stimmung [75].

Ursachenbezogene Androgen-Substitution

Voraussetzungen und Ziel: Zu den Voraussetzungen einer Androgensubstitution gehören die klare Indikationsstellung, die sich aus Beschwerdebild, klinischem Befund inklusive des Status der degenerativen Veränderungen und Involutionsprozesse sowie der Laboranalytik ergibt. Individuelle Risiken sind anzusprechen und ggf. abzuklären. Dazu gehören Fragen der Lebensführung, Ernährung, körperliche sowie emotionale Belastungen und ggf. klinisch-chemische Risikoparameter (z.B. Leberwerte, Blutlipide, Polycytämie) sowie familiäre kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome.

Die Substitution kann dann vorzugs-

weise ursachenbezogen vorgenommen werden, wobei aus unserer Sicht Einstellungen in untere bis mittlere physiologische Bereiche junger Erwachsener anzustreben sind. Der Betroffene wird hierüber aufgeklärt und muss sein Einverständnis geben, wobei eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung stattzufinden hat. Dies trifft besonders dann zu, wenn Heilveruche mit Substanzen wie DHEA oder bei Indikationen vorgenommen werden, die noch nicht als voll etabliert gelten, oder wo es sich wie beim oralen DHEA um noch nicht zugelassene Arzneimittel handelt (siehe auch Methodik). Verlaufskontrollen und Dokumentation sollten selbstverständlich sein.

1. Adrenopause

Beim älteren Erwachsenen mit Androgendefizit steht meistens die fortgeschrittene Adrenopause im Vordergrund. Dies kann nur festgestellt werden, wenn diese Möglichkeit auch bei der Diagnostik berücksichtigt wird [71,75]. Nachdem in Deutschland und weiteren 46 Ländern bereits seit über 25 Jahren für die klimakterische bzw. postmenopausale Frau ein zugelassenes, parenterales DHEA-Präparat (Gynodian[®]Depot, Fa. Schering) zur Verfügung steht [49], ist seit etwa 1995 auch der individuell dosierte Ausgleich mit oralem DHEA für beide Geschlechter weltweit möglich [Übersicht 71,75]. In Deutschland gibt es aber noch kein zugelassenes orales DHEA-Pharmakon. Auch wenn noch keine längerfristigen Anwendungsdaten zur Verfügung stehen, mag angesichts des medizinischen Wissens

bezüglich androgener Defizite, günstiger epidemiologischer Daten und bisher positiver Anwendungsstudien mit allerdings noch kleinen Fallzahlen und relativ kurzer Anwendungsdauer der Einsatz von DHEA im Sinne eines kontrollierten Heilveruchs gerechtfertigt sein. Dies gilt insbesondere als Alternative zur ebenso wenig gesicherten, aber potenteren Supplementierung mit Testosteron.

Substitution mit DHEA

Etablierte Indikationen: DHEA wird in pharmakologischen Dosen von 200 mg täglich bei Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes eingesetzt [Übersicht 71]. Im Gegensatz zu einer solchen hochdosierten Pharmakotherapie soll bei einer Nebennieren-Insuffizienz nur ein gegenüber gesunden Erwachsenen abgeleitetes Defizit ausgeglichen werden (Replacement). Diese Indikation hat sich als sinnvoll erwiesen, da Patienten mit primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz trotz adäquater Substitution mit Gluko- und Mineralokortikoiden diverse Beeinträchtigungen aufweisen, die in kontrollierten Studien mit DHEA innerhalb einiger Monate signifikant verbessert werden konnten [2,5,37,62]. Allerdings wurden hierbei jeweils Einheitsdosierungen von 25-100 mg DHEA oral täglich verabreicht. Auch bei dieser Indikation gilt eine DHEA-Substitution heute als etabliert. Angesichts einer Nebenwirkungsrate von etwa 20% (z.B. Akne und Hirsutismus bei Frauen), der berichteten Lipidverschiebungen sowie eigener pharmakokinetischen Untersuchungen stufen wir

die gewählten Dosierungen jedoch für ein Replacement als meist zu hoch ein [71,72,75].

Indikation „Adrenopause“: Als noch nicht voll etabliert gilt der Ausgleich alterstypischer oder darüber hinaus gehender DHEA-Defizite gegenüber jungen Erwachsenen (Adrenopause).

– *DHEA-Dosierungen*: In bisherigen Studien wurden fast stets 25-50 mg DHEA täglich oral bei Frauen und 50-100 mg bei Männern in jeweiliger Einheitsdosis eingesetzt, meist wurde bei den Dosierungen zwischen Männern und Frauen nicht unterschieden [4,6,7,12,58,102], obwohl doch beide Geschlechter unterschiedliche Blutspiegel aufweisen. Wir empfehlen dagegen eine individuell adjustierte tägliche DHEA-Gabe bei Frauen zwischen 5 und 25 mg und zwischen 15 und 100 mg bei Männern, die sich an den niedrigen Ausgangswerten des Einzelfalls sowie der individuellen Resorption und Metabolisierung ausrichtet. Anderenfalls sind gehäuft Überdosierungen und Nebenwirkungen zu beobachten [70,71,72,75]. Die maximale Resorption und Metabolisierung zu DHEA-S im Blut ist zwischen 3 und 5 Stunden nach oraler DHEA-Einnahme zu erwarten, danach fallen solche „Peak-Konzentrationen“ rasch wieder ab [72,75]. Daher muss der Zeitpunkt einer Blutabnahme zur Dosiskontrolle berücksichtigt werden. Wir halten aus klinischen Gründen eine Dosiseinstellung für erstrebenswert, die maximale „Peak-Werte“ erreichen aber nicht übersteigen lässt [71], wie sie bei gesunden Erwachsenen

im dritten Lebensdezennium als Tageswerte gemessen werden können. Für Männer können nach diesen Kriterien DS-Peak-Werte im Blut von etwa 10,5-13,5 $\mu\text{mol/l}$ (4-5 $\mu\text{g/ml}$) als optimal angesehen werden. Da anschließend die Blutspiegel wieder abfallen, sind die resultierenden durchschnittlichen Werte im Tagesverlauf letztlich nur etwa halb so hoch.

Andere meinen dagegen, die gesamten „integrierten“ DS-Blutspiegel über 24 Stunden („Fläche unter der Konzentrationskurve“) auf Werte junger Erwachsener einstellen zu müssen [4-7,12,58]. Dies würde jedoch bedeuten, für mehrere Stunden überphysiologische Spitzenwerte in Kauf zu nehmen, deren Vorteil nicht belegt ist und was im Sinne einer zeitweiligen Hyperandrogenämie eher zu Nebenwirkungen beitragen könnte.

Wir setzen orales DHEA seit 5 Jahren studienbegleitend bei Adrenopause mit hierzu assoziierten klinischen Beschwerden ein. Aus pragmatischen Gründen hat es sich bewährt, unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht des Mannes sowie seines DS-Defizits mit einer Dosis von 25-50 mg DHEA zu beginnen. Nach einer Kontrolle ist dann nur noch in wenigen Fällen eine Dosis-Anpassung erforderlich, die dann zwischen 15 und 100 mg liegt [70,71]. Bei einer solchen Vorgehensweise können im Durchschnitt die Defizite von DS vollständig, die von Estradiol und Estron zu etwa 80% und ggf. die von freiem Testosteron zu etwa 20% ausgeglichen werden [72,75]. Es ist

sicherlich verständlich, dass durch Ausgleich einer Adrenopause nur in den physiologischen Bereich junger Erwachsener hinein nicht auch gleichzeitig vorhandene Defizite der gonadalen oder einer anderen hormonellen Achse mit beseitigt werden können. Liegen Defizite anderer Quellen vor, müsste ggf. eine zusätzliche Substitution erwogen werden.

- *DHEA-Wirkungen*: Bei indizierten Fällen kann man schon nach wenigen Wochen einer DHEA-Gabe die ersten positiven Veränderungen registrieren [Übersicht 58,71,75]. Dazu zählen eine Verbesserung der Vitalität, der psychischen Belastbarkeit und Ausgeglichenheit. Bleiben diese Effekte aus, liegt entweder eine Unter- oder Überdosierung vor, alternativ können auch andere Ko-Morbiditäten die Maßnahme überlagern; hierzu gehören ein erheblicher Mangel von Testosteron oder Wachstumshormon, eine Hypothyreose oder auch chronischer Stress [75]. Wird vor einer DHEA-Gabe nicht über Vitalitätseinschränkungen (z.B. „well-being“) geklagt, ist durch DHEA auch keine Steigerung im Sinne eines Doping zu beobachten [4,12], was auch von einer Testosteron-Substitution in vergleichbaren Fällen bekannt ist [99]. Wenn dann allerdings eine Studie, die gerade ein uneingeschränktes „well-being“ als wichtigstes Auswahlkriterium ihrer Probanden bestimmte, an eben diesem Kriterium den Effekt einer DHEA-Gabe überprüft und hierbei entsprechend keine wesentliche Steigerung mehr feststellen kann [4],

sollte sie u.E. nicht mit dem irreführenden Etikett zitiert werden, eine Wirkungslosigkeit von DHEA bei älteren Männern sei damit belegt. Blutchemische Veränderungen inklusive der hormonellen Parameter unter DHEA sind schon bei der ersten Kontrolle nach etwa 3-6 Wochen zu registrieren [7,6,12,75, Übersicht 5,58,71]. Organische Veränderungen, auch äußerlich sichtbare an Haut, Haaren, Nägeln [12,37,48,75] erst recht bei der Muskel-/Fettrelation [12,58,96,102] oder dem Knochen [12,48,84,96] u.a. [58,61,90] benötigen mehrere Monate Zeit. Sie sind darüber hinaus von weiteren Ko-Medikationen anderer anaboler Hormone und ausreichender Zufuhr essentieller Vitalstoffe wie Vitamine und Spurenelemente abhängig [101]. Auffällige Prostata-Veränderungen oder gar Entgleisungen des PSA sind nicht beschrieben und auch von uns in den fünf Anwendungsjahren nicht beobachtet worden.

- *DHEA kardioprotektiv*: In 10-jährigen prospektiven Studien wurde eine Halbierung akuter ischämischer Herzereignisse (wichtiger klinischer Endpunkt mit hoher Beweiskraft) bei älteren Männern mit hohen versus niedrigen DHEA- und DS-Spiegeln belegt [25]. Bereits 25 mg DHEA oral versus Plazebo verbessern bei älteren Männern mit milder Cholesterinerhöhung wichtige kardioprotektive und endotheliale Parameter wie Gefäßerweiterung, Thrombosefaktor (PAI-1) und die Insulinsensitivität [40].
- *DHEA osteoprotektiv*: Erhöhte Corti-

- solwerte beim Morbus Cushing sind mit hohen Raten von Osteoporose und Frakturen verbunden; diese Risiken sind beim hypophysären (mit hohen DHEA- und DS-Spiegeln) versus adrenalen Morbus Cushing (mit niedrigen DHEA- und DS-Spiegeln) nur etwa halb so hoch [55,64]. Eine DHEA-Gabe versus Placebo bei älteren Männern verbessert die Knochendichte und zahlreiche Knochenmarker signifikant, vorwiegend durch Inhibieren der Osteoklasten [12,50,84,87,96], was entsprechende Befunde bei älteren Frauen bestätigt.
- *DHEA dermaprotektiv*: Unter DHEA-Substitution sind zahlreiche Regenerationseffekte auf Hautparameter nachgewiesen worden. Die Fettigkeit, Feuchtigkeit, Dicke und Elastizität konnte bei älteren Männern gegenüber Placebo signifikant verbessert werden [12], was entsprechende Befunde mehrerer Studien bei Frauen bestätigt.
 - *DHEA und metabolisches Syndrom*: Die Verschlechterung der Körperzusammensetzung im Alter (Relation Fettmasse zu Mager/Muskelmasse; „body composition“) stellt wegen ungünstiger metabolischer Auswirkungen vor allem auf den Glukose-, Lipid- und Insulinstoffwechsel einen wichtigen gesundheitlichen Risikofaktor dar. Eine DHEA-Substitution kann bereits nach 6 Monaten Interventionszeit solche Veränderungen teilweise wieder rückgängig machen [58,96,102]. Hierbei scheint DHEA direkt in lipolytische, antidiabetische und insulinsenkende Mechanismen involviert zu sein [21,67].

- *DHEA neuroprotektiv*: DHEA hat als bedeutendes Neurosteroid auch vielfältige Auswirkungen auf affektives Verhalten sowie die Vitalität, wie zahlreiche Studien mit längerer Anwendungsdauer bei Männern und Frauen mit vorab eingeschränkten Funktionen zeigten [5,12,36,58,90,102]. Soeben wurden bei humanen Nervenzellen direkte DHEA-Wirkungen auf deren Neusynthese und Protektion nachgewiesen [85], was die aus Tierversuchen bekannte Rolle des DHEA als potentes und auch protektives Neurosteroid unterstreicht.
- Weiteres: Wichtige DHEA-Effekte auf das Immunsystem, die Stressverarbeitung (Abb. 1) sowie manche Aspekte der Karzinogenese sind für DHEA gezeigt worden [Übersicht 61].

Es gibt also gute Gründe für eine DHEA-Supplementierung auch im Alter bei einer fortgeschrittenen Adrenopause mit entsprechenden klinischen Beschwerden, zumal laut kurz- und mittelfristiger Studienergebnisse keine besonderen oder ernsthaften Nebenwirkungen auftreten. Dennoch muss realisiert werden, dass die Datenlage noch spärlich ist (kleine Fallzahlen, kurze Anwendungsdauer, unterschiedliche Dosierungen, wenige Endpunkte, Ko-Faktoren und Multimorbidität im Alter etc.) und daher noch viele Fragen offen bleiben. Besser gesicherte Alternativen einer indizierten androgenen Substitution im Alter gibt es aber nicht, erst recht nicht durch das potentere Testosteron.

Will man das heute schon begrenzt Mögliche ausschöpfen, dann ist aus

unserer Sicht die individuell dosierte DHEA-Gabe für einen ratsuchenden Patienten schon ein gut begründeter und vielversprechender Heilversuch.

2. Gonadopause

Hypergonadotrop: Ein alterungsbedingter primärer Testosteronabfall wäre durch eine hypergonadotrope Konstellation zu belegen, die aber erst in höherem Lebensalter nennenswert zunimmt. Ob eine Substitution beim ansonsten alterstypisch gesunden älteren Mann erforderlich ist, kann heute noch nicht beantwortet werden, sie wird aber zunehmend befürwortet, wenn passend zur Klinik Schwellenwerte von etwa 12 nmol/l (etwa 3,5 ng/ml) Gesamttestosteron im Serum unterschritten werden [23,94]. Wir sind hier zurückhaltender, da bei solchen Entscheidungen auch die adrenalen Androgene zu berücksichtigen sind. Deren Altersabfall ist für DS typisch und wegen seiner Reduktion auf oft nur noch 10-15% der Lebensgipfelwerte als dramatisch zu bezeichnen, er sollte daher bei einer gewünschten Androgensubstitution u.E. auch zunächst durch DHEA ausgeglichen werden. Bleiben dann noch androgenassoziierte Beschwerden in Verbindung mit niedrigen Testosteronspiegeln bestehen, halten wir auch eine zusätzliche Testosterongabe für indiziert.

Eu- bis hypogonadotrop: Im Alter von vierzig bis fünfundsechzig Jahren überwiegt jedoch der sekundäre Hypogonadismus mit niedrigen morgendlichen LH-Spiegeln als Ursache eines Testosterondefizits (Tab. 4). Eine solche zentrale Dysregulation kann seltener durch ein Prolaktinom oder Medikamente,

häufiger durch negative Rückkopplung seitens erhöhter Estrogenspiegel, meist jedoch durch chronische Überbelastung (z.B. Stress; Intensivsport) auf dem Boden einer sehr fortgeschrittenen Adrenopause bedingt sein, wie wir aus unseren Beobachtungen folgern.

Konsequenterweise ergibt sich als Therapie hier die Ausschaltung der Noxen, beispielsweise durch Veränderungen der Lebensführung. Bei emotionalem Dauerstress ist professionelle psychologische Hilfe erforderlich. Liegt gleichzeitig, wie bei uns häufig beobachtet, eine sehr fortgeschrittene Adrenopause vor, trägt eine DHEA-Substitution zur besseren Stressverarbeitung bei. Dadurch kann sich bereits in wenigen Monaten ein niedriges LH normalisieren, was zu einer erheblichen Verbesserung oder gar Normalisierung der Testosteron-Serumspiegel beitragen kann (Abb. 1) [75]. Bei ausbleibender Erholung oder primär schon bei größerem klinischen Leidensdruck kann durch transdermale Testosterongabe zusätzlich abgeholfen werden.

Testosteron-Applikation

Transdermale Anwendungsformen bevorzugen: Niedriges Testosteron kann heute durch transdermale Substitution individuell auf physiologische Blutspiegel jüngerer Erwachsener angehoben werden, wenn es durch Gel, Creme oder Pflaster appliziert wird [8,13,86,99]. Ab April 2003 stehen in Deutschland zwei Gel-Präparate als Pharmakon zur Verfügung (Androtop®; Testogel®; jeweils 25 oder 50 mg Tagesdosierungen). Alternativ kann Testosteron-Creme über jede Apotheke

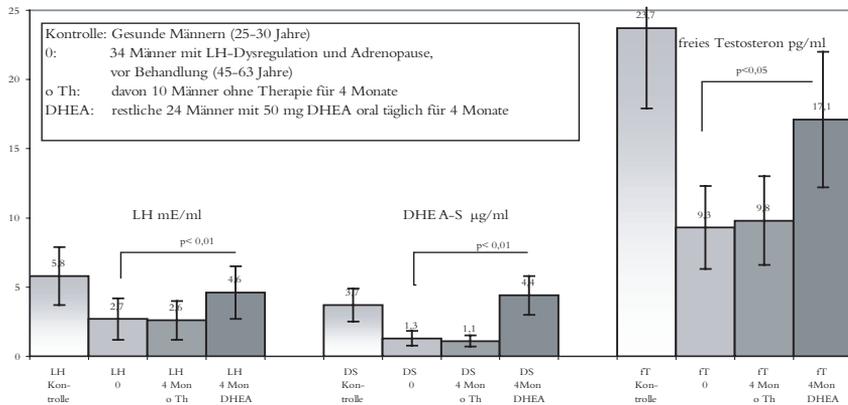


Abb. 1: Stressbelastete Männer (Alter 45-63 Jahre, MW 53,5) mit hypogonadotropen Testosterondefizit und Adrenopause vor sowie nach 4 Monaten DHEA-Gabe von 50 mg täglich oral. Spontane Erholung von LH und Testosteron unter DHEA und Lebensstiländerungen (Stresscoping); DHEA-Anstieg durch Medikation bedingt. DHEA-S $\mu\text{g/ml} \times 2,714 = \mu\text{mol/l}$; freies Testosteron $\text{pg/ml} \times 3,46 = \text{pmol/l}$; X-Achse: Serumkonzentration MW \pm SD; erweitert nach [75]

individuell dosiert rezeptiert werden (z.B. 5-10%-Testosteron-Creme; „receptura GmbH“; davon anfangs 1-4 g täglich morgens). Wegen erheblicher interindividueller Streubreiten bei der Resorption ist eine Dosiskontrolle unerlässlich! Aus unserer Sicht haben sich bezüglich Pharmakokinetik, individueller Dosierbarkeit, Verträglichkeit und Praktikabilität bisherige Testosteron-Pflaster gegenüber einem Gel/Creme als nicht gleichwertig erwiesen, auch eine bisher übliche intramuskuläre Depot-Applikation halten wir aus solchen Gründen nicht mehr für zeitgemäß. Unter Testosteron-Supplementierung verändern sich auch die Estrogenspiegel, die daher neben T ebenfalls vor und unter der Medikation kontrollbedürftig sind. Liegen bereits vorab erhöhte Estrogenspiegel vor (z.B. bei Adipositas), dann können diese unter

Androgengaben weiter ansteigen und so zu Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Libidoreduktion (gonadotrope Suppression durch negativen Feedback) oder gar Thromboembolien beitragen. Wir raten nach adjustierter Hormoneinstellung auch zu einer DHT-Kontrolle, da die Aktivität der 5 α -Reduktase in Abhängigkeit von der gewählten Hautregion und individueller Gegebenheiten unterschiedlich das Testosteron zu DHT metabolisieren kann. Ein zu hohes DHT könnte beispielsweise ungünstige Auswirkungen auf die Prostata sowie die Kopfhare (Effluvium) haben.

Ergebnisse

Trotz eines über 50-jährigen weitverbreiteten Einsatzes einer T-Ersatzbehandlung bei Männern gibt es nur

wenige kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen. In den Übersichten wird aber über signifikante Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen und mentalen Vitalität, Stimmung und Sexualität, Kognition und räumlichen Wahrnehmungsfähigkeit, Muskel-Fettrelation, Muskelmasse und Muskelkraft, Knochendichte und Frakturrate berichtet, um wichtige Aspekte zu benennen [11,13,39,69,88,94,103]. Ungünstige Nebenwirkungen bezüglich der Blutfettwerte oder der Prostata werden nach diesen Daten unter einer Substitution innerhalb des physiologischen Rahmens Erwachsener nicht zu erwarten sein. Überhaupt scheint ein höheres Risiko eines Prostatakarzinoms sowie seine schlechtere Dignität prospektiv eher mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert zu sein [57,59,77]. Eine mögliche Polycytämie sollte nicht übersehen werden. Ebenso effektiv sind die Ergebnisse

unter transdermaler Testosterongabe, wie bis zu 10-jährige Beobachtungen berichten [8,13,42,43,44,52,99]. Bei über 100 Männern im Alter von mehr als 65 Jahren wurden viele günstige Veränderungen einer 3-jährigen transdermalen Testosterongabe beobachtet [80,81,82]. So hat sich nicht nur die Knochendicht verbessert, auch nahmen Muskulatur zu und Fettmasse ab, was günstige metabolische Auswirkungen und klinische Verbesserungen mit sich brachte. Die Behandlungserfolge waren um so effektiver, je niedriger die Ausgangswerte beim Testosteron angetroffen worden waren. Ein aktuelles Review bestätigt die Effektivität einer Testosteronbehandlung älterer Männer, um altersbezogene ungünstige Veränderungen wie Körperzusammensetzung, Muskelabbau, Fettakkumulation sowie überhaupt die Morbidität positiv zu beeinflussen [60].

Tab. 5: Ursachenbezogene Hormon-Substitution in der Andropause mit niedrigen Blutspiegeln von Testosteron, DHEA und Estrogenen

Adrenopause	DHEA oral, individuell 15-100 mg - verbessert DHEA, DHEA-S, Estradiol, Estron, Androstendion, Testosteron, DHT, IGF-1
Gonadopause	
- primäre (Altern)	Testosteron transdermal, Gel oder Creme - verbessert Testosteron, Estradiol, DHT, IGF-1
- sekundäre	
a: Chronischer Stress	Lebensführung, DHEA zur Überbrückung Testosteron transdermal
b: Metabolisch	Fettreduktion Testosteron transdermal
Weitere Hormondefizite	Thyroxin; hGH; Serotonin-Präkursoren

DHEA= Dehydroepiandrosteron; DHT= Dihydrotestosteron;
IGF-1= Insulin-like Growth Factor 1, hGH= Humanes Wachstumshormon.

Andropause: Differenzierte Substitutionsempfehlung (Schlussfolgerungen, Tab. 5)

1. Beim älteren Mann ist zwischen einem gonadalen (primär oder sekundär) sowie adrenalen Androgendefizit, üblicherweise durch passende Klinik und Hormonanalytik verifiziert, zu unterscheiden. Einen kurzfristigen Estrogenabfall mit klimakterischen Symptomen grenzen wir als Klimakterium virile von einem langfristigen Defizit anaboler Hormone wie T, DS, Estrogene und hGH (IGF-1) ab, welches wesentlich zum klinischen Bild eines Andropause-Syndroms mit seinen chronisch-degenerativen Veränderungen und Beschwerden beiträgt.
2. Die Adrenopause erscheint uns wegen des ausgeprägten Abfalls von DHEA-S schon in den fünfziger bis siebziger Lebensjahren, auch in Relation zum nur graduellen und geringeren Absinken des Testosterons, als bedeutsam. Liegt eine solche vor, dann erwägen wir daher bei androgenmangel-assoziierten Beschwerden als erste Maßnahme die Substitution mit DHEA, individuell dosiert täglich zwischen 15 und 100 mg oral. Hierunter erhöhen sich die Blutspiegel von DHEA, DS, A, E1 und E2 sowie der adrenale Anteil des Testosterons, infolge des Androgenanstiegs auch DHT. Eine gewisse (ca. 10-15%) Verbesserung des IGF-1 ist hierunter ebenfalls zu erwarten.
3. Liegt (auch) eine ausgeprägte Gonadopause vor und besteht ggf. nach

- Ausgleich der Adrenopause dann noch die klinische Notwendigkeit einer zusätzlichen Testosterongabe, bevorzugen wir die transdermale, individuell dosierbare Applikation mittels Gel oder Creme. Hierunter verbessern sich (weiterhin) peripheres T, DHT und die Estrogene.
4. Eine Besonderheit besteht beim chronisch gestressten Mann „in seiner Lebensmitte“, vorzugsweise in den 40-iger bis Mitte der 60-iger Lebensjahre: Durch hypothalamische Dysfunktion kann es auch bei der gonadotropen Achse zu einer verminderten LH-Sekretion und nachfolgend zu einem T-Defizit kommen. Dieses kann zumindest partiell reversibel sein, wenn die belastenden Ursachen wie chronischer Stress beseitigt werden (Abb. 1).
 5. Nach Ausgleich der Androgendefizite höchstens in physiologische Bereiche jüngerer Erwachsener hinein normalisieren sich üblicherweise auch erniedrigte Estrogenspiegel. Reicht dies in seltenen Fällen nicht aus (Laboranalytik; klimakterische Beschwerden) und wird ein Ausgleich gewünscht, kann Estradiol transdermal zugeführt werden. Liegen primär erhöhte Estrogenspiegel vor (z.B. metabolisches Syndrom), ist eine Androgengabe anfangs nur in suboptimaler Dosierung anzusetzen. Eine denkbare Alternative hierzu wäre zwar die Gabe nicht-aromatisierbarer Androgene wie Methyl-Dihydrotestosteron, was jedoch nicht die vollen biologischen Wirkungen des Testosterons ersetzen kann [52,94] und daher zum „Replacement“ von uns nicht empfohlen wird.

6. Die Langzeitsubstitution endokriner Defizite ist bei jungen erwachsenen Patienten schon lange etabliert, sie wird lebenslang, d.h. auch bis ins hohe Alter fortgeführt. In den letzten Jahren hat man zunehmend auch bei Defiziten, die typischerweise erst im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten, eine solche Substitution zur Behandlung hormonmangel-assoziiierter Beschwerden, aber auch schon mit dem Ziel, zu einer Prävention degenerativer Folgeerkrankungen beizutragen, begonnen. Ein Androgenausgleich mit Testosteron

und DHEA, ggf. indirekt damit auch von Estrogenen, wären solche Maßnahmen. Wenn auch erste kurz- und mittelfristigen Studien hierüber vielversprechend erscheinen, sind Fallzahlen, Anwendungsdauer und Auswahl klinischer Endpunkte jedoch noch gering. Dies muss jedem bewusst sein, der schon heute solche Maßnahmen im Sinne eines kontrollierten Heilversuchs als Beitrag zur Verminderung von Beschwerden, Morbidität und Mortalität sowie zur Verbesserung der Lebensqualität im Alter einsetzen möchte.

Literatur

1. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4522-7.
2. Achermann JC, Silverman BL. Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency. *Lancet* 2001;357:1381-82.
3. Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 1987;27:1135-44.
4. Arlt W, Callies F, Koehler I et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4686-92.
5. Arlt W, Callies F, Vlijmen van JC et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
6. Arlt W, Haas J, Callies F, Reinicke M, Hubler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2170-6.
7. Arlt W, Justl HG, Callies F, Reinicke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1928-1934.
8. Arver S, Dobs AS, Meikle AW et al. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(6):727-37.
9. Bals-Pratsch M. Pro und Kontra transdermaler Systeme. *Gynäkologe* 2000;33:423-431.
10. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:219-23.
11. Basaria S, Dobs AS: Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001;110:563-72.
12. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2000;97:4279-4284.

13. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over seven to ten years. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 629-635.
14. Beld van den AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276-82.
15. Beld van den AW, Lamberts SW. Endocrine aspects of healthy ageing in men. *Novartis Found Symp* 2002;242:3-16.
16. Breckwoldt M, Beier HM, Neumann F, Bräuer H. Klimakterische Symptome und ihre Entstehung. *Exempla endocrinologica* 1995;3:16-33.
17. Breckwoldt M, Beier HM, Neumann F, Bräuer H. Klimakterium virile. *Exempla endocrinologica* 1995;3:14-15.
18. Coevorden van A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiology* 1991;260:651-661.
19. Coronary Drug Project: Findings leading to discontinuation of the 2,5-mg/day estrogen group. *JAMA* 1973;226:652-57.
20. Coronary Drug Project: Initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 1970;214:1303-13.
21. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2: 859-63.
22. Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154(6):1991-8.
23. Eckardstein von S, Nieschlag E. Therapie mit Sexualhormonen beim alternden Mann. *Dt Ärzteztbl* 2000; 97:A3175-82.
24. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? Review. *Europ J Endocrinol* 1999;140:111-129.
25. Feldman HA et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: Prospective results from the Massachusetts male aging study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:79-89.
26. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-598.
27. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male Hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1041-7.
28. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flashes in men with prostate cancer. *Urology* 2000;55:97-101.
29. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral ethinyl estradiol, but not transdermal 17 β -estradiol, increases plasma C-reactive protein levels in men. *Thromb Haemost* 2000;84:359-60.
30. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral, but not transdermal, administration of estrogens lowers tissue-type plasminogen activator levels in humans without affecting endothelial synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1396-403.
31. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Dec;84(12):4677-94.
32. Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M et al. Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1991;67(2):184-7.
33. Hadji P, Kalder M, Gottschalk M, Wüster C, Schulz KD. Knochengesundheit im Alter. *Gynäkologie* 2002;35:975-986.
34. Herrmann BL, Saller B, Janssen OE, Gocke P, Bockisch A, Sperling H, Mann K, Broecker M. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5476-84.
35. Huber JC. Hormonveränderungen im Alter: Genitale und extragenitale Auswirkungen. *Gynäkologie* 1996;29:726-734.
36. Hunt PJ et al. Improvement in mood and fatigue following DHEA replacement in a randomised double-blind trial in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-56.

37. Johannsson G, Burman P, Wire' N L et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046–2052.
38. Kalache A, Lunenfeld B. Health and the ageing male. *Men, ageing and health: a formal document by the World Health Organization. The Aging Male* 2000;3:1–36.
39. Katznelson L et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4358–65.
40. Kawano H et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3190–5.
41. Keenan DM, Veldhuis JD. Disruption of the hypothalamic luteinizing hormone pulsing mechanism in aging men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:1917–1924.
42. Kenny AM, Bellantonio S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(5):M321–5.
43. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Fabregas G, Biskup B, Mansoor G. Effects of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(7):M460–5.
44. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(5):M266–72.
45. Khosla S et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555–61.
46. Kuhl H. Östrogene für den Mann? *J Menopause* 1999;2:15–23.
47. Kunnas TA, Laippala P, Penttilä A, Lehtimäki T, Karhunen PJ. Association of polymorphism of human a oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: A necropsy study. *BMJ.* 2000 July 29; 321 (7256): 273274.
48. Labrie F, Belanger A, Van LT, Labrie C et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998;63:322–28.
49. Lauritzen C. Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektion von Estradiolvalerianat–Dehydroepiandrosteronenanthat. *Therapiewoche* 1980;30:1736–1742.
50. Leder BZ et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:204–10.
51. Leifke E, Gorenai V, Wichers C, von zur Mühlen A, von Buren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men; cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 689–95.
52. Marin P. Effects of androgens in men with the metabolic syndrome. *The Aging Male* 1998; 1:129–135.
53. McEwen BS, Alves SE: Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279–307.
54. Meinhardt U, Mullis PE. The aromatase cytochrome P-450 and its clinical impact. *Horm Res.* 2002;57(5–6):145–52.
55. Minetto M et al. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2004;18:
56. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis* 2002;161(2):455–62.
57. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001;57(5):930–5.
58. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY et al.: The effects of six months treatment with a 100 mg dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998;49:421–32.
59. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996;276(23):1904–6.

60. Mudali S, Dobs AS. Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(4):297-304.
61. Nawata H et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 123 (2002);1101-6.
62. Oelkers W. Dehydroepiandrosterone for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:1073-1074.
63. Oettel M, Hübler D, Winkelmann BR. Über das therapeutische Potential von Estrogenen beim Mann. *J Menopause* 2002;2:39-51.
64. Ohmori N et al. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2003;50:1-7.
65. Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1002-4.
66. Pasqualini JR: Bedeutung, Kontrolle und Vorhandensein von Estron Sulfatase und 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase beim Mammakarzinom. *Zentralbl Gynekol* 1997;119: 48-53.
67. Perrini S et al. Dehydroepiandrosterone stimulates glucose uptake in human and murine adipocytes by inducing GLUT1 and GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Diabetes.*2004;53:41-52.
68. Rimkus V. Substitution des männlichen Klimakteriums mit Östradiol-Hemihydrat. In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*, Th. Rabe & Th. Strowitzki (Hrsg.), Rendezvous Verlag Baden-Baden, 2001; 629-33.
69. Rolf C, von Eckardstein S, Koken U, Nieschlag E. Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *Europ J Endocrinol* 2002;146:505-11.
70. Römmler A, Hoegg U. DHEA substitution in elderly men with adrenopause - a call for individualized dose regimens. *The Aging Male* 2000;3, Suppl.1:70.
71. Römmler A. Adrenopause und DHEA: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynaekol Geburtshilfliche Rundsch* 2003;43:79-90.
72. Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Rabe T & Strowitzki T (Hrsg.), Rendezvous Verlag Baden-Baden, Germany, 2002; 127-146.
73. Römmler A. Estradiol/Estron-Verhältnis unter einer HRT: Im Falle von Beschwerden sollte neben Estradiol stets auch Estron im Serum kontrolliert werden. *Gyne* 1998;19/4:85-90.
74. Römmler A. Östrogene für Mann und Frau. Niedrige Basalspiegel sind die Richtschnur. In: Römmler A, Wolf AS. (Hrsg.) *Anti-Aging Sprechstunde*, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger. Congress Compact Verlag, Berlin, 2002; 61-94.
75. Römmler A: Androgene für Mann und Frau. In: Römmler A, Wolf AS. (Hrsg.) *Anti-Aging Sprechstunde*, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger. Congress Compact Verlag, Berlin, 2002;103-137.
76. Saucedo R., Rico G., Basurto L., Ochoa R., Zarate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest Apr* 2002; 53(2):114-117.
77. Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001;47:52-8.
78. Sharpe RM. The role of oestrogen in the male. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:371-7.
79. Simpson ER, Davis SR. Another role highlighted for estrogens in the male: Sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:14038-10.
80. Snyder PJ et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1966-1972.
81. Snyder PJ et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:2647-2453.
82. Snyder PJ et al. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med* 2001;11:255-60.
83. Sudhir K, Komesaroff PA: Cardiovascular actions of estrogens in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3411-25.
84. Sun Y et al. Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. *Chin Med J* 2002;115:402-404.

85. Suzuki M et al. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:3202-7.
86. Swerdloff R, Wang C, Cunningham G et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4500-10.
87. Takayanagi R et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblasts. *Mechanisms of Ageing and Development* 2002;123: 1107-14.
88. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 1999;22:300-6.
89. Umbreit K. Klimakterium virile. Altersbeschwerden: Wunderwaffen in Sicht. *TW Urologie Nephrologie* 1995;7:175-82.
90. Vallee M, Mayo W, Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37(1-3):301-12.
91. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1821-1826.
92. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, Pottelberg van I. Estradiol in elderly men. *The Aging Male* 2002;5:98-102.
93. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *The Aging Male* 2002;5:170-176.
94. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male - a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
95. Vihko P, Harkonen P, Oduwole O, Torn S, Kurkela R, Porvari K, Pulkka A, Isomaa V. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases and cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Dec;83(1-5): 119-22.
96. Villareal DT, Holloszy Jo, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:561-68.
97. Wagner JD, Kaplan JR, Burkman RT. Reproductive hormones and cardiovascular disease mechanism of action and clinical implications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(3):475-93.
98. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106(14): 1771-6.
99. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839-2853.
100. Watson RR, Huls A, Araghinikou M, Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996;9:274-291.
101. Wolf AS. Nicht-hormonelle Anti-Aging-Maßnahmen. In: Römmler A, Wolf AS. (Hrsg.) *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Congress Compact Verlag, Berlin, 2002; 39-59.
102. Yen SSC, Morales AJ, Khorram O: Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:128-142.
103. Zitzmann M, Nieschlag E. Der Altershypogonadismus des Mannes. *Diagnose und Therapie. Reproduktionsmedizin* 2002;18:241-246.