

I – 6

Anti-Aging-Medizin

I – 6a

Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA

Alexander Römmler

Zusammenfassung

Die Adrenopause ist als alterstypische partielle Nebennierenrindeninsuffizienz durch niedrige Blutspiegel von DHEA und DHEA-Sulfat (DS) bei unverändert hohen Kortisolspiegeln charakterisiert. Sie wird von klinischen Symptomen eines Androgenmangels mit mentalen und somatischen Leistungseinbußen begleitet. Differenzialdiagnostisch sind andere Ursachen solcher Symptomatiken wie die Gonadopause (Testosteronabfall) und Somatopause (Abfall des Wachstumshormons) sowie ein Burnout-Syndrom zu beachten. DHEA wirkt im ZNS und in der Peripherie, hierbei sowohl eigenständig durch sich selbst als auch als Präkursor nach Umwandlung in Sexualhormone. Günstige epidemiologische Daten höherer DS-Spiegel im Alter sowie positive klinische Studien über eine DHEA-Substitution lassen seinen kontrollierten Einsatz zur Prävention und Beeinflussung von Alterskrankheiten als sinnvoll erscheinen, wenn auch noch längerfristige Studien und größere Fallzahlen erforderlich sind. Anwendungsrichtlinien einer individuell dosierten Substitution statt einer überdosierten Pharmakotherapie werden dargestellt.

Einleitung

Anti-Aging-Medizin, Somatopause, Adrenopause, Gonadopause

Wenn junge Erwachsene älter werden, entwickeln sich über Lebensdezenen hinweg typische Rückbildungsprozesse, die alle Körperstrukturen mit ihren somatischen und mentalen Funktionen sowie den Metabolismus betreffen [28, 42, 47, 82, 96]. Der äußere Aspekt spiegelt die inneren Altersveränderungen und Funktionsminderungen im Allgemeinen wider.

Die Altersinvolution und katabole Stoffwechsellage wird von einem Rückgang der Blutspiegel vieler anaboler Hormone etwa ab Ende der zwanziger Lebensjahre begleitet. Im Vordergrund stehen hierbei für Männer und Frauen gleichermaßen eine Somatopause, Adrenopause und Gonadopause, d.h. die Abnahme von Wachstumsfaktoren wie hGH („human growth hormon“) und IGF1 („insulin-like growth factor“), von adrenalen Steroidhormonen wie De-

hydroepiandrosteron (DHEA und sein Sulfat DHEA-S) sowie der Geschlechtshormone Testosteron, Östrogen und Progesteron [89, 90, 91]. Mitte der fünfziger Lebensjahre – für viele heute die Lebensmitte – haben sich solche Hormonspiegel etwa halbiert bis geviertelt, was nicht folgenlos bleibt. Neben den sicht- und fühlbaren Altersveränderungen beginnen auch die Alterskrankheiten und Sterberaten anzusteigen (Abb. 1).

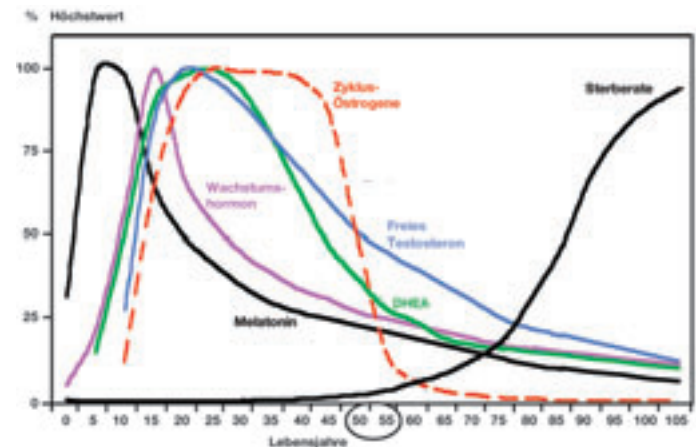


Abb. 1: Lebensalter, Hormonspiegel und Sterberate.

Altersmedizin

Der Körper verschleißt nicht im technischen Sinn. Vielmehr fällt der Neuaufbau („Remodeling“) im Rahmen des physiologischen Turnover der Strukturen immer geringer aus, bei weniger Anabolismus überwiegt der Katabolismus. Bekannte Beispiele sind die sich ab Ende der zwanziger Lebensjahre kontinuierlich vermindern Knochen- („Peak bone mass“) und Muskelmasse (zunehmende Sarkopenie), die von einer Fettakkumulation im viszeralen Bereich sowie einem nachlassenden Kollagengehalt des Körpers begleitet werden [8, 42, 84, 96]. Damit verschieben sich auch ungünstig die Körperzusammensetzung (Muskel-Fett-Relation) und die metabolische Ruherate kontinuierlich über Jahrzehnte [78, 82].

Anabole Hormondefizite sind mit einem verstärkten Auftreten degenerativer Erkrankungen assoziiert, die nach einer gewissen organspezifischen Latenzzeit manifest werden können. Dazu zählen ernsthafte Erkrankungen wie die Arterio-

sklerose, Arthrose, Osteoporose, Parodontose sowie Malignome und Altersdemenz, aber auch Adipositas und Autoimmunerkrankungen. Ebenso werden Hautatrophie mit Faltenbildung, nachlassende Körperbehaarung und Nägelqualität sowie viele mentale Beeinträchtigungen wie Leistungsknick, Schlafstörungen, Depressivität und Gedächtnisminderung zunehmend sichtbar und beklagt (Tab. 1). Die generellen Folgen sind mentaler und somatischer Vitalitätsverlust.

Je nach genetischer Ausstattung und moduliert durch den persönlichen Lebensstil (Unter- oder Überforderung des Organismus; Vitalstoffe) lassen sich geringere oder stärkere Ausprägungen von diesen tendenziellen Entwicklungen beobachten.

In unserem Kulturkreis nimmt der Altersdurchschnitt der Bevölkerung rapide zu, immer mehr Menschen erreichen höhere und sehr hohe Lebensjahre. Damit machen auch Diagnostik und Therapie von Alterskrankheiten im medizinischen Alltag einen immer größeren Anteil aus. Die Methoden der klassischen Medizin konzentrieren sich bisher vorwiegend auf die Behandlung akuter Ereignisse und Schmerzen, sie sind also eher symptomatisch ausgerichtet („Linderungs- und Reparaturmedizin“). Das ganze Spektrum der Pharmakotherapie, operativen Medizin und Medizintechnik kommt hier zum Einsatz und dennoch landen viele Menschen im Pflegeheim, wenn Altersprozesse zu weit fortgeschritten sind.

Prävention von Alterungsfolgen (Anti-Aging-Medizin)

Da liegt es nahe, eine Präventionsmedizin bezüglich der Alterungsfolgen (Anti-Aging-Medizin) stärker zu betonen. Je mehr man die Alterung und die Entstehung ihrer Folgeerkrankungen versteht, desto fundierter kann schon während der Latenzzeit, also der Entwicklung solcher Prozesse, interveniert werden [89].

Der präventive Gedanke ist in der Medizin nicht neu, er hat aber besonders für das Alter einen hohen Stellenwert. Etabliert sind:

- Risikofaktoren der Lebensführung
 - optimale Lebensführung beachten, z.B. den Organismus nicht unter- oder überfordern
 - körperliche und geistige Fitness mit Heiterkeit und Ausgeglichenheit pflegen
 - ausgewogene und artgerechte Ernährung bevorzugen
 - übermäßige Noxen meiden
 - Umweltaspekte beachten
 - letztlich „schlechte Angewohnheiten und Einflüsse“ aufdecken und beseitigen
- Risikofaktoren Biochemie
 - frühzeitig persönliche (oft genetische) biochemische Risiken aufdecken und behandeln, die neben relevanter Laborchemie heute zunehmend durch Analyse von Polymorphismen erkennbar sind; Lipide inkl. Homocystein,

Lipoprotein (a) und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen sind bekannte Beispiele hierfür

- Risikofaktoren der Homeostase
 - Dysbalancen seitens Vitalstoffen (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente, Aminosäuren) und Hormonen ausgleichen
 - unter höheren Belastungen wie bei Heranwachsenden, Schwangeren, Rauchern, hohen Stressbelastungen, unter Medikationen wie hormonelle Kontrazeptiva sowie im Alter besteht ein höherer Bedarf an Vitalstoffen
 - höhergradige Abweichungen von optimalen (physiologischen) Hormonspiegeln haben gesundheitsrelevante Folgen; daher werden seit über 40 Jahren bei defizitären Situationen zur primären Prävention von Folgeerkrankungen Hormone eingesetzt, beispielsweise Östrogene bei der postmenopausalen Frau [40, 64, 95], Testosteron beim älteren Mann [45, 112, 115], L-Thyroxin bei der Altershypothyreose beider Geschlechter [43, 46], Kortison bei der Insuffizienz der Nebennierenrinde u.v.m.

Multifaktorielle Interventionen

Hält man sich die verschiedenen Aspekte vor Augen, die für ein optimales bzw. gesundes (physiologisches) Funktionieren des Organismus erforderlich sind, wird nachvollziehbar, dass mit einzelnen Maßnahmen im Alter nur begrenzte Erfolge zu erzielen sein werden. Eine ganzheitliche Betrachtungsweise und multifaktorielle Interventionen sind notwendig, die sich an dem jeweiligen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand ausrichten.

Die Substitution von Androgendefiziten im Alter ist eine der hormonellen Maßnahmen gegen Beschwerden und Krankheiten des Alters, die viel versprechend erscheinen. Hier soll auf die Adrenopause und seine Substitution mit DHEA eingegangen werden, wobei relevante klinische Studien bei Männern und Frauen die Grundlagen liefern.

Hormonelle Diagnostik von Androgendefiziten

Ein Androgenmangel im Alter kann sich durch zahlreiche Symptome klinisch manifestieren, zu denen mentale/psychische sowie somatische gehören (Tab. 1).

Solche Symptome sind Hinweise, jedoch keine Beweise für ein Androgendefizit, denn auch andere Endokrinopathien und Erkrankungen können als Störursache zugrunde liegen. Daher ist stets eine Objektivierung, Differenzierung und Quantifizierung der vermuteten Hormonstörungen durch gezielte Laborparameter vorzunehmen (Tab. 2).

Im Vordergrund steht hierbei die Abklärung, welchen Anteil am Beschwerdebild niedrige Androgene der Nebenniere (Adrenopause), der Keimdrüsen (Gonadopause), der extraglandulären Produktion (Dihydrotestosteron) haben und welche nicht androgene Hormone wie Wachstumshormon/IGF-1 (Somatopause) oder Stresshormone (Kortisol,

Tabelle 1: Leitsymptome bei Mangel von Androgenen und Wachstumsfaktoren (Anabolika).

Mental	Somatisch
<ul style="list-style-type: none"> • Leistungsknick • Müdigkeit • Stressbelastbarkeit reduziert • Gedächtnisminderung • Depressivität • Libido reduziert 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachlassende Behaarung • Trockene (fettarme) Haut • Haut-, Muskelatrophie • Viszerale Fettzunahme • Muskel-Fett-Relation vermindert • Arteriosklerose • Arthrose und Osteoporose • Anämie; Immundefizit

Tabelle 2: Androgene Leithormone und Differenzialdiagnostik (NNR = Nebennierenrinde; DD = Differenzialdiagnostik; DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat; SHBG = Sex Hormon Bindung Globulin; IGF-1 = Insulin-like Growth-Faktor; TSH = Thyreoidea Stimulierendes Hormon).

Quelle	Leithormon	Besonderes
NNR: Adrenopause	DHEA-S niedrig	Kortisol zur Differenzialdiagnostik
Gonaden: Gonadopause	Testosteron niedrig	freies Testosteron oder An- drogenindex verwenden
Extraglandulär: 5a-Reduktase	Dihydro- testosteron	SHBG und Östron bei besonderen Frage- stellungen
DD: Somatopause	IGF-1 (hGH) niedrig	
Burnout- Syndrom	Noradrenalin/ Kortisol niedrig	
Hypothyreose	TSH erhöht	

Noradrenalin) differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden müssen.

Differenzialdiagnostik

- **Kortisol:**
Selbst im hohen Alter und damit auch bei einer fortgeschrittenen Adrenopause bleiben die Kortisolspiegel unverändert hoch; sind sie jedoch ebenfalls vermindert, muss an eine klassische NNR-Insuffizienz oder eine NNR-Suppression unter Kortikoidgaben gedacht werden, auch ein Burnout-Syndrom kann die Ursache sein.
- **LH, FSH:**
Bei einem niedrigen (*gonadalen*) Testosteron ist bei Männern die Ursache abzuklären. Eine altersbedingte testi-

kuläre Schwäche führt zu hypergonadotropen LH- und FSH-Spiegeln. Viel häufiger ist jedoch eine niedrige eu- oder gar hypogonadotrope Konstellation, die dann nicht testikulär, sondern hypophysär bzw. hypothalamisch bedingt ist (z.B. hohes Östrogen oder Prolaktin, physischer oder psychischer Stress, Burnout-Syndrom).

- **DHT: Dihydrotestosteron** ist ein androgenes Endprodukt, das durch die 5-alpha-Reduktase vieler Gewebe (z.B. Adipozyten, Haut, Leber) aus Testosteron gebildet wird. Wenn erhöht, ist es häufig die Ursache von Androgenisierungen (Hirsutismus, Akne, androgenetische Alopezie) und kann durch den Einsatz von Finasterid, einem Inhibitor der 5-alpha-Reduktase, vermindert werden. Wenn sehr niedrig, sind viele androgene Mangelsymptome vorherrschend.
- **Östron:**
Die Adipozyten produzieren das Enzym Aromatase, das überwiegend Östron und weniger stark Östradiol aus den androgenen Vorstufen bildet. Gerade bei der viszeralen Adipositas der Älteren, aber auch bei der Leberverfettung sehen wir erhöhte Östronspiegel. Besonders beim älteren Mann tragen sie zur Suppression von LH und in Folge dann auch von Testosteron bei, ebenso zu einer Gynäkomastie des Manns.
- **IGF-1:**
Der „Insulin-like-growth-Faktor“ vermittelt den größten Teil der Wirkung des Wachstumshormons. Als wichtiges anaboles Hormon kann es zu den Symptomen eines Androgenmangels beitragen, muss also speziell im Alter differenzialdiagnostisch gegenüber einem Androgenmangel mit berücksichtigt werden. Vor allem eine welke Haut, Adipositas, Libidoreduktion und Schlafstörungen, aber auch ein diffuses Effluvium sind oft mit einem IGF-1-Mangel verknüpft.
- **Noradrenalin:**
Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind ähnlich wie Kortisol bei Stress meist erhöht, können aber bei chronischem Verlauf als Zeichen einer Erschöpfung kontinuierlich abfallen und dann zu einem Burnout-Syndrom beitragen; viele Symptome sind dann ähnlich wie die eines Androgenmangels.

Adrenopause

Physiologie

Noch vor der Pubertät beginnt die Adrenarche. Sie ist durch die ansteigende, adrenale Androgenproduktion mit seinem Leithormon DHEA (Dehydroepiandrosteron) sowie Androstendion und Testosteron hormonell charakterisiert. DHEA-Sulfat (DS) stellt in der Peripherie die Speicherform des DHEA dar. Während die Blutspiegel des reinen DHEA zum Tagesverlauf des Kortisols parallel verlaufen, weist das DHEA-Sulfat nur geringfügige Tages- und Wochenschwankungen auf, besitzt eine hohe adrenale Quellspezifität [75, 77, 113] und hat 500- bis 1000fach höhere Blutspiegel als

DHEA, weshalb DHEA-S als diagnostischer Parameter besonders gut geeignet ist.

DS erreicht beim Erwachsenen etwa Mitte der zwanziger Lebensjahre seine maximalen Blutspiegel [20, 31, 58, 75, 77], wobei Konzentrationen von etwa 2–2,8 µg/ml bei gesunden Frauen (2 000–2 800 ng/ml) und 4–5 µg/ml (4 000–5 000 ng/ml) bei gesunden Männern gemessen werden [91]. Nachfolgend setzt kontinuierlich ein Rückgang der adrenalen Androgenproduktion von durchschnittlich 2% jährlich oder 10–20% im Dezennium ein, fortschreitend entwickelt sich die Adrenopause (Abb. 2). So lassen sich mit dem 55. bzw. 65. Lebensjahr meist nur noch 40 bzw. 20% der maximalen DS-Spiegel im Blut nachweisen. Neben den basalen Tagesspiegeln von DS und DHEA sind dann auch die nächtlichen Anstiege vermindert [122].

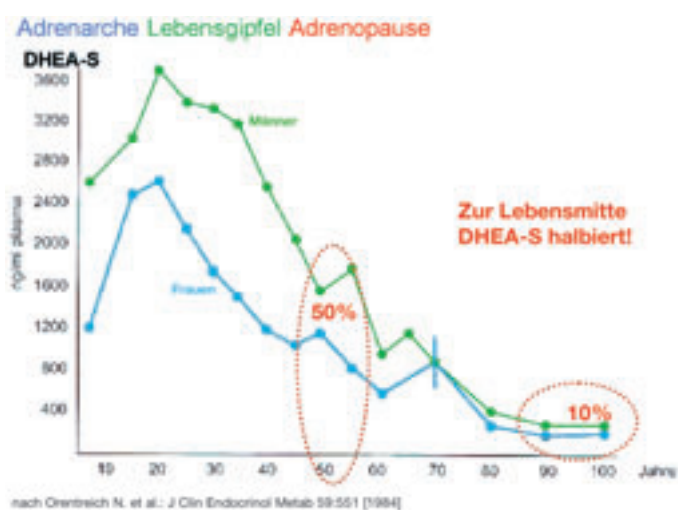


Abb. 2: Blutspiegel von DHEA-S im Altersgang gesunder Männer und Frauen, von der Adrenarchie bis zum Senium (3 600 ng/ml = 3,6 µg/ml).

DHEA wird auch in anderen Geweben produziert. Neben kleineren Mengen in den Keimdrüsen wird es vor allem in den Gliazellen des zentralen Nervensystems in signifikanten Mengen gebildet, seine Konzentration liegt dort 6- bis 8fach höher als im zirkulierenden Blut vor [9, 41, 87]. Die adrenale Produktion von DHEA erfolgt unter Kontrolle von ACTH und von Wachstumshormonen in der Zona reticularis der Nebenniere, wobei keine Rückkopplungsschleifen bekannt sind [3]. Es ist zugleich die biochemische Vorstufe für Androstendion und Östron sowie nachfolgend für die potenten Sexualsteroid Testosteron und 17β-Östradiol, deren Blutspiegel somit in kleineren Mengen auch adrenalen Ursprungs sind.

Molekulare Wirkungen von DHEA

Über metabolische und molekularbiologische Wirkungen und Mechanismen von DHEA im Zentralnervensystem und der Peripherie gibt es zahlreiche fundierte Daten, es ist wegen seiner Vielseitigkeit ein pleiotropes Hormon [9, 13, 15, 58, 68, 74, 86, 87, 122–124].

Es entfaltet einerseits selbstständig direkte Wirkungen als Neurosteroid über N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren (NMDA), wodurch der Calciumeinstrom in Neurone stimuliert wird, was für Gedächtnisleistungen essenziell ist. Es antagonisiert den Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor (GABA) und moduliert so Emotionen, Sedierung und Ängste. Auch das Sexualverhalten wird im Zusammenspiel mit Pregnenolon modifiziert. Darüber hinaus vermittelt es anabole Effekte über stimulierende und modulierende Wirkungen auf Wachstumsfaktoren sowie seine Bindungsproteine und greift in das Immunsystem regulierend ein (Konversion der T-Zellen-Subpopulationen als Gegenspieler des Kortisols). DHEA beeinflusst die Lipogenese und Lipolyse [4, 24, 80], senkt hierbei Cholesterin und Lipoprotein (a) über Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sowie Verminderung von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADH), reduziert damit auch den Energieprozess in den Mitochondrien, was durch verminderte Bildung freier Radikale sowie mitochondrialer Leistungsreduktion positive Auswirkungen auf Alterungsprozesse haben kann. In diesem Sinn schützt auch die DHEA-vermittelte Bremsung der Carboxylphosphat-Synthase in den Membranen der Mitochondrien.

Neben schon länger bekannten Interaktionen mit den Rezeptoren von Neurotransmittern wurden kürzlich die ersten Hinweise auf DHEA-Rezeptoren in der Peripherie gefunden [9, 67, 120]. Die NO-Synthase wird in den Endothelien stimuliert, was zur Erweiterung der Gefäße – speziell unter Belastungen – und damit zur verbesserten Durchblutung beiträgt [56, 102].

Neben solchen direkten Wirkungen übt DHEA auch indirekte durch seine Metabolite aus, speziell Östrogen- und Androgeneffekte. Dies geschieht einerseits exokrin durch Sekretion dieser Sexualsteroid ins periphere Blut hinein (z.B. aus Nebennierenrinde, Gonaden) sowie andererseits nach Aufnahme von DHEA aus dem peripheren Blut durch intrazelluläre gewebspezifische Konversion („Intrakrinologie“) [60, 74].

Klinik der Adrenopause

Das klinische Leitsymptom der Adrenopause ist der körperliche und mentale Vitalitätsverlust, damit stehen Leistungsminderung, Müdigkeit, emotionale Störungen sowie eine Immunschwäche im Vordergrund (s. Tab. 1). Bei der fortgeschrittenen Adrenopause handelt es sich um eine alters-typische, aber nur partielle Insuffizienz der Nebennierenrinde (NNR), da Kortisol bis weit ins Senium hinein fast unverändert hoch im Blut anzutreffen ist [36, 62]. Dadurch unterscheidet sich die Adrenopause von einer generellen NNR-Insuffizienz. Dies ist wichtig, kommt es doch in der Relation Kortisol zu DHEA im Verlauf der Adrenopause zu einem zunehmenden relativen Hyperkortizismus. Dieser kann klinisch zur Stressintoleranz, Infektanfälligkeit, Immunschwäche, Hypertonie und Osteoporose, verminderten Kognition und möglicherweise auch höheren Karzinomrate im Alter beitragen [3, 14, 36, 38, 39, 55, 62, 105, 119]. Da-

rüber hinaus kann die Adrenopause an praktisch allen typischen Symptomen eines Androgenmangels diverser Ursachen beteiligt sein [91, 94, 119]. Liegt ein solcher vor, ist stets zwischen den Anteilen eines gonadalen, adrenalen und extraglandulären Androgendefizits sowie den Auswirkungen einer Somatopause zu differenzieren (Tab. 2).

Substitution mit DHEA

Seit 1974 steht DHEA als monatliches Depotpräparat in Kombination mit Östrogen in Deutschland und weiteren etwa 42 Ländern als zugelassenes Präparat zur Verfügung (Gynodian Depot®). Diese Kombination aus 200 mg DHEA-Önanthrat und 4 mg Estradiol-Valerat wird bis heute sehr umfangreich und erfolgreich bei der klimakterischen Frau eingesetzt [29, 63, 81, 98], wie auch die Verkaufszahlen der Apotheken seit Jahren belegen. Vor diesem über 30-jährigen Hintergrund sind Presseberichte und Warnungen einiger damit nicht vertrauter Ärzte bezüglich der Gefährlichkeit, Leichtfertigkeit oder gar Verantwortungslosigkeit einer Verordnung von DHEA verwunderlich und durch keine einzige Fallzusammenstellung oder gar Studie, die solche Warnungen begründen könnte, belegt.

Orale Anwendungsform

Dennoch reflektieren solche Depotpräparate die begrenzten pharmazeutischen Möglichkeiten aus der jungen Ära der steroidal Hormongaben, die kaum individuelle Dosierungen und kaum gleichmäßige Blutspiegel der Hormone über die Anwendungsdauer ermöglichen [29]. Seit 1995 hat sich das Bild gewandelt [70, 71, 122]. DHEA ist nun als Kapsel in unterschiedlichen Tagesdosierungen für beide Geschlechter erhältlich, wenn auch in Deutschland als nicht zugelassenes Importpräparat. Dies betrachten wir als ersten Fortschritt, ist doch nun eine individuelle DHEA-Dosierung und kurzfristige Dosisanpassung in nicht invasiver Form möglich. Natürlich benötigt die medizinische Forschung einige Zeit, um Erfahrungen über die am besten geeigneten Anwendungsmodalitäten und Dosierung zu erarbeiten und das Erreichen der damit verbundenen Ziele wissenschaftlich zu belegen.

Die ersten orientierenden Studien setzten orales oder transdermales DHEA nur für wenige Tage oder Wochen ein, was bei chronischen Veränderungen des Organismus natürlich eine sehr kurze Zeit bedeutet. Mittlerweile liegen zahlreiche Publikationen über eine sechs- bis 24-monatige Anwendungsdauer vor, wir selbst haben in unserem DHEA-Arbeitskreis mittlerweile umfangreiche Erfahrungen über acht Jahre [92, 93]. In der Wissenschaft ist es nicht zu vermeiden, dass einzelne, vorwiegend erste Studien unter dem jeweiligen Studiendesign verschiedener Arbeitsgruppen (Dosierung, Anwendungsdauer, gewählte Parameter, Kollektiv) durchaus zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen können. Prüft man die Studienmethodik genau, lässt sich für Experten fast stets

der Grund für solche vermeintlichen Diskrepanzen finden, dann erscheint auch nichts mehr „umstritten“.

Klinische Studien bei Mann und Frau

Mittlerweile gibt es zahlreiche solide und plazebokontrollierte positive Studien über die Anwendung von DHEA bei älteren Frauen und Männern zur Beeinflussung verschiedener Alterserkrankungen (Tab. 3), die im Folgenden zusammengefasst werden.

Tabelle 3: Studienbereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA.

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kardioprotektion • Dermaprotektion • Fettmobilisation (Body composition) • Schutz vor Insulinresistenz, antidiabetisch • Osteoprotektion • Immunmodulation • Neuroprotektion (Stress, Stimmung, Gedächtnis) • Klimakterium virile |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kardiovaskuläres System

Prospektive epidemiologische Studien über zehn Jahre haben für ältere Männer eine Halbierung (!) ernsthafter gefäßbedingter Herzerkrankungen unter höheren DHEA-Spiegeln aufzeigen können, die von anderen tendenziell bestätigt werden konnten [30, 73, 83]. Solche DHEA-Effekte werden durch eine hochsignifikante Verbesserung der Gefäßdurchblutung unter Belastungsreiz vermittelt (Aktivierung der endothelialen NO-Synthese), durch eine verringerte Thromboseneigung (abgesenktes PAI-1 = Plasminogenaktivator-Inhibitor) und eine verbesserte Insulinverwertung [56, 67, 102]. Zahlreiche weitere typische Risikomarker für Arteriosklerose und Thrombose wie Insulinsensitivität, Fibrinogen, tPA, PAI, PAI-Aktivität, Lipoprotein(a) und Verkalkungsgrad der Gefäße sind günstiger oder verbessern sich unter höherem DHEA bei beiden Geschlechtern [2, 11, 49, 61]. Sein antidiabetischer Effekt wird teilweise im Fettgewebe vermittelt, wobei der transmembrane Glukosetransport, die Glukoseverbrennung sowie die Kortisonwirkung hierauf günstig moduliert werden [4, 24, 54, 80].

Klimakterium virile

Auch ältere Männer können typische klimakterische Beschwerden äußern (Klimakterium virile), wenn die *Östrogenspiegel* in kurzer Zeit niedrige Schwellenwerte unterschreiten. Der Östrogenmangel ist dann durch einen stärkeren Abfall der androgenen Vorstufen Testosteron und/oder DHEA bedingt, falls keine Kompensation durch eine extraglanduläre Östrogenproduktion seitens einer (viszeralen) Fettvermehrung erfolgt. Eine DHEA-Substitution

kann dann gleichzeitig „nebenbei“ auch den Östrogenmangel wieder ausgleichen, was in wenigen Tagen oder Wochen auch klinisch durch Beseitigung der Beschwerden registriert werden kann [6, 93, 94].

Haut und Schleimhäute

Unter DHEA-Substitution sind zahlreiche Regenerationseffekte an der Haut für beide Geschlechter nachgewiesen worden [10, 25, 53, 59]. Feuchtigkeit und Elastizität konnten gegenüber Placebo nicht nur bei Frauen im mittleren Alter von 51 Jahren und niedrigen Androgenspiegeln, sondern auch bei älteren Frauen und Männern (60–79 Jahre) signifikant verbessert werden. Auch nahmen die Hautdicke (anti-atrophisch) und eine reduzierte Scham- und Achselbehaarung wieder zu, während sich gleichzeitig altersbedingte Hautpigmentierungen etwas zurückbilden konnten.

Als bemerkenswerter Nebentbefund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch das Scheidenepithel (Vaginalzytologie) wieder auf Zustände fertiler Frauen normalisieren bzw. „verjüngen“, wobei das Endometrium aber atrophisch bleibt, was günstige selektive Östrogeneffekte des DHEA im Sinne eines SERM (Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator) bedeuten [34, 59].

Knochen und Gelenke

Übereinstimmend für beide Geschlechter sind knochenschützende Effekte des DHEA belegt, die sich auch auf die Bruchhäufigkeit auswirken. Dies trifft bereits für jüngere Patienten zu, die beispielsweise an einer Überproduktion des Kortisols (Morbus Cushing) oder an Magersucht (Anorexia nervosa) erkrankt sind [37, 69, 76]. Erst recht ist es aber für ältere Menschen (60–80 Jahre) wichtig, wo sich biochemische Marker des Knochenumbaus sowie die Knochendichte schon nach wenigen Behandlungsmonaten mit DHEA signifikant verbessern ließen [10, 59, 109, 116], ebenso altersbedingte Gelenkschmerzen [35]. Ein Teil der Knochenprotektion wird intrakrin durch Konversion von DHEA in Östrogene vermittelt, wie in humanen Osteoblasten postmenopausaler Frauen gezeigt wurde [111]. Knorpelschützende Wirkungen des DHEA wie Hemmung proinflammatorischer Zytokine sowie kataboler Metallo-Proteinase [52] könnten die beobachtete Abnahme von Gelenkschmerzen bei Älteren unter Substitution erklären [35, 70].

Body composition (Muskel-Fett-Relation)

Die ungünstige Muskelab- und Fettzunahme im Alter hat erhebliche gesundheitliche Auswirkungen auf den Zucker-, Fett- und Insulin-Stoffwechsel, Bluthochdruck, Herzinfarktrisiko und letztlich auf das metabolische Syndrom sowie die Zunahme bestimmter Karzinome. Neben Veränderungen des Lebensstils tragen die nachlassenden Spiegel der anabolen

Hormone dazu bei, zu denen neben Wachstumshormon und Testosteron vor allem auch DHEA gehört; diese Hormone ergänzen sich hierbei in ihren Wirkungen auf das Muskel- und Fettgewebe [24, 27, 72, 79, 80, 103, 118]. Wird bei älteren Männern und Frauen wenigstens sechs Monate lang mit DHEA substituiert, dann lassen sich allein schon durch diese eine Maßnahme solche ungünstigen Umbauten wieder teilweise rückgängig machen, eine signifikante Abnahme des Fettgewebes sowie Zunahme der Muskelmasse ließ sich, kontrolliert durch Placebo, bei beiden Geschlechtern belegen [71, 116, 117, 122]. Kürzere Behandlungszeiten von nur drei bis vier Monaten lassen noch keine signifikanten Abweichungen erkennen, sichtbare organische Veränderungen benötigen offensichtlich längere Zeit [17, 33, 50]. Wird dieser zeitliche Aspekt nicht beachtet, wird man leicht zum Fehlurteil „umstrittene Wirkungen“ verführt.

Immunsystem

Die DHEA-Funktion als gewisser Gegenspieler des Kortisols ist einer der Gründe, dass neben einer besseren Stressverarbeitung auch das Immunsystem günstig beeinflusst wird. Gerade das im Alter üblicherweise noch hohe Kortisol und schon niedrige DHEA schwächen die zelluläre (unspezifische) Immunantwort (Th1-Lymphozyten) und begünstigen die humorale (spezifische, allergieauslösende) Reaktionsantwort (Th2-Lymphozyten), was durch DHEA-Gabe wieder verbessert werden kann. Eine DHEA-Substitution hilft also mit, die bakterielle und virale Abwehrkraft im Alter zu verbessern. Mit einer solchen Aktivierung des Immunsystems sind Anstiege des IGF-1, der Monozyten und B- und T-Zellen mit ihrer Modulierung von Interleukinen und der verbesserten Zytoaktivität von natürlichen Killerzellen verbunden [12, 21, 22, 44, 57, 70, 104, 107, 122]. Gleichzeitig dämpft es die autoimmunen Reaktionen, was im Alter mit seiner Häufung von Autoimmunerkrankungen besonders bedeutsam ist.

Vitalität, Stimmungen, Gedächtnis, Schutz des zentralen Nervensystems

Unter einer DHEA-Substitution sind signifikante Verbesserung der Vitalität (so genanntes „well being“), Gedächtnisleistungen und depressiven sowie ängstlichen Verstimmungen bei jungen und älteren Frauen und Männern mit entsprechenden Defiziten belegt [5, 10, 16, 34, 35, 48, 70, 71, 85, 99, 108, 114, 121]. Solche Verbesserungen treten schon nach wenigen Wochen ein. Wenn allerdings vorab keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens („well being“) vorgelegen hatte, wie in einer Studie als wichtigstes Auswahlkriterium definiert wurde (ältere Männer mit normalem Testosteron, uneingeschränkter Sexualität und ungestörtem Wohlbefinden), ist unter DHEA erwartungsgemäß auch keine „weitere Verbesserung“ dieses nicht beeinträchtigten Symptoms zu beobachten [7]. Ein solches „negatives“ Er-

gebnis dann aber als Beleg für eine generelle Wirkungslosigkeit von DHEA bei älteren Männern zu interpretieren, es damit als „umstrittenes Präparat“ zu klassifizieren, kann getrost in die lange Liste der „Irrtümer in der Medizingeschichte“ einsortiert werden.

Manche der Mechanismen, mit denen DHEA seine zentralen Effekte vollbringt, sind bereits erkannt worden, wichtige Kerngebiete und Rezeptoren (z.B. GABA-, NMDA-, Sigma-1-Rezeptor) sind involviert [9, 15, 74], ebenso eine Neuroprotektion [100, 110]. Auch die Blutspiegel einiger Neurotransmitter wie Allopregnanolon und β -Endorphin steigen innerhalb weniger Monate unter 25 mg DHEA täglich signifikant an, begleitet von signifikanten Verbesserungen bei Müdigkeit und Depressivität, wie zwölfmonatige Studien bei älteren Männern (58–69 Jahre alt) mit vorab verifizierten Symptomen eines Androgenmangels zeigten [35].

Die Liste von Studienergebnissen, die signifikant positive Wirkungen einer DHEA-Substitution im Alter belegen, könnte weiter fortgeführt werden, hier sollen aber nur Schwerpunkte gesetzt werden. Aus endokrinologischer Sicht sind solche günstigen Wirkungen weder überraschend noch unplausibel. Die Evolution hat sicherlich nicht ohne Grund bei uns Menschen hohe Wirkspiegel des DHEA entwickeln lassen, die für gesunde Strukturen und ein „normales“ Funktionieren körperlicher und mentaler Eigenschaften offensichtlich erforderlich sind.

Praktische Anwendungshinweise

Zu den wichtigsten Regeln einer endokrinen Substitution gehören:

- Objektivierung eines Hormonmangels durch Labor und klinisches Beschwerdebild,
- individuelle Dosierung und geeignete Darreichungsform,
- Ausgleich eines Defizits nur in physiologische Bereiche hinein,
- Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen (z.B. Ausschluss bestehender hormonabhängiger Malignome),
- regelmäßige Überwachung sowie
- die Verfolgung der entsprechenden wissenschaftlichen Literatur.

Bei laborchemisch belegter Adrenopause und passender klinischer Symptomatik sehen wir die originäre Indikation zur DHEA-Substitution. Auch andere Zustände mit DHEA-Mangel sollten bedacht werden, so die NNR-Insuffizienz aus diversen Gründen, auch die NNR-Suppression unter höheren Kortikoidgaben.

Unter Beachtung obiger Kriterien ist nicht mit besonderen Nebenwirkungen bei substitutiven Hormongaben zu rechnen (Genauerer s. unter „Nebenwirkungen“). Der Körper bekommt lediglich das ersetzt, was er noch wenige Jahre vorher über lange Zeiträume selber produziert hatte und dabei auch diesbezüglich keine Auffälligkeiten vorhanden waren.

So hat sich seit Jahrzehnten die Substitution von Schild-

drüsenhormonen selbst bis ins hohe Lebensalter hinein bestens bewährt, dazu werden individuelle (!) Dosierungen zwischen 25 und 200 μ g L-Thyroxin praktisch nebenwirkungsfrei eingesetzt, um jeweils „jugendliche“ Blutspiegel wieder zu erreichen. Auch in den bisherigen DHEA-Studien wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen berichtet, obwohl mit 25–100 mg DHEA und mehr teilweise zu hohe Tagesdosierungen verwendet wurden, da überphysiologische Blutspiegel zu messen waren.

Bestehende hormonabhängige Tumoren, hierbei speziell östrogen- und/oder androgenabhängige, stellen eine Kontraindikation für solche Hormongaben dar, damit auch für DHEA. Dies betrifft bei Frauen vorwiegend das Mammakarzinom und bei Männern das Prostatakarzinom, weshalb sorgfältige Voruntersuchungen und Verlaufskontrollen unabdingbar sind. DHEA selbst löst keine Karzinome aus, wie die heutige Datenlage einhellig beschreibt.

Bei einem bestehenden Hyperöstrogenismus bei Männern, meist durch Adipositas und/oder Leberverfettung bedingt, besteht eine relative Kontraindikation zur DHEA-Gabe. Es ist ratsam, anfangs nur submaximal zu dosieren (etwa die Hälfte der sonst einzusetzenden Dosis), um die Östrogenspiegel nicht noch weiterhin ansteigen zu lassen. Nach etwa drei bis sechs Monaten gehen aber die vorab erhöhten Östrogenspiegel meist zurück, vermutlich durch die DHEA-bedingte Stoffwechsel-„Reparatur“ und gewisse Lipolyse. Dann ist ggf. einer weitere Steigerung der DHEA-Dosis zur Erzielung der angestrebten physiologischen „Gipfelwerte“ möglich.

Bei Frauen muss vorab ein bestehender Östrogenmangel ausgeglichen werden. Anderenfalls kommt es selbst unter „richtiger“ DHEA-Dosierung zu einer gegenüber den niedrigen Östrogenen relativen Hyperandrogenämie, die zu Androgenisierungen und weiteren Nebenwirkungen wie Unruhe führt.

DHEA-Dosierungen

Unsere Arbeitsgruppe hat schon früh vor den international üblichen Einheitsdosierungen von meist 25–100 mg DHEA pro Tag gewarnt, da dies keine Substitution, sondern größtenteils eine überphysiologische Pharmakotherapie darstellen würde [88, 92, 93]. Wir haben eine „niedrige, individuell angepasste DHEA-Dosierung“ etabliert, die bei Frauen zwischen 5 und 25 mg täglich sowie bei Männern zwischen 15 und 75 mg liegt [91–94]. Eine Blutkontrolle sollte dann zwischen drei bis fünf Stunden nach einer morgendlichen DHEA-Einnahme erfolgen, dem Zeitintervall mit den höchsten Blutspiegeln nach oraler DHEA-Gabe (Abb. 3) [1, 6, 65, 92]. Durch verschiedene Dosierungen lassen sich dann die Zielbereiche von 2–2,8 μ g/ml (2 000–2 800 ng/ml) bei Frauen und 4–5 μ g/ml (4 000–5 000 ng/ml) bei Männern einstellen (Tab. 4). Solche optimalen Blutspiegel sind bei gesunden jungen Erwachsenen während des ganzen Tagesverlaufs vorhanden, unter einer Substitution werden sie bei Älteren nur für einige Stunden erreicht. Solch eine individuell dosierte

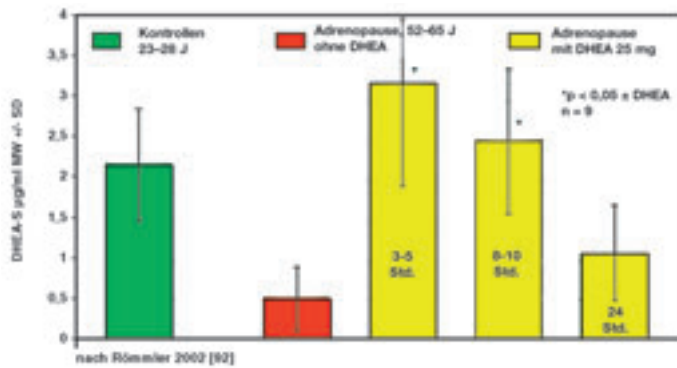


Abb. 3: Pharmakokinetik von DHEA-S im Blut vor/nach morgendlicher Einheitsdosis von 25 mg bei Frauen (höhere Blutspiegel, aber ähnliche Verläufe bei Männern). Ergebnisse: a) Die Mittelwerte (MW) lassen erkennen, dass durch eine hohe Einheitsdosierung ein Großteil der Probanden überphysiologische Blutspiegel erreicht. b) Der Kontrollzeitpunkt ist zu beachten: Deutlich vor sowie nach dem optimalen Zeitintervall von drei bis fünf Stunden sind keine relevanten Blutspiegel zur Dosisüberprüfung zu erwarten. c) Liegen die Dosierungen zu hoch, können die Blutspiegel auch nach 24 Stunden – dem Zeitpunkt der nächsten Dosis – noch nicht abgeklungen sein, was im Laufe der Zeit zu einer Kumulation der Blutkonzentrationen führen kann.

Tabelle 4: Individuell adjustierte DHEA-Substitution. Häufigkeitsverteilung einer täglichen oralen DHEA-Dosis bei Adrenopause¹.

DHEA (mg)	Frauen (%)	Männer (%)
5	18	
10	26	
15	34	5
25	19	13
50	3	51
75		17
100		14

¹ Jeweils 100 Patienten zwischen 46 und 74 Jahren mit individuell fortgeschrittener Adrenopause. Substitution mit DHEA zur Einstellung auf Blutspiegel von DHEA-S zwischen 2–2,8 µg/ml bei Frauen und 4–5 µg/ml bei Männern, jeweils drei bis fünf Stunden nach DHEA-Einnahme. Dargestellt Häufigkeitsverteilung der Dosierungen in % (nach Römmler 2003 [93]).

und kontrollierte Vorgehensweise trägt den Vorstellungen Rechnung, dass für einen biologischen Effekt nicht nur die Dauer eines hormonellen Signals, sondern auch ihre Stärke (z.B. Spitzenwert im Blut) entscheidend ist.

Gelegentlich ist eine Dosisanpassung erforderlich. Um ein längerfristiges Ansteigen der Blutspiegel nicht zu übersehen, sei es durch gewisse Kumulation oder körpereigene Reparatur, sind regelmäßige Kontrollen erforderlich.

Die von uns angeregte individuelle Vorgehensweise, die sich von internationalen Gepflogenheiten auch heute noch unterscheidet [19], hat sich in unseren Händen seit der etwa achtjährigen Anwendungszeit gut bewährt. Viele andere in Deutschland haben sie nun in ihren Endokrinologie- oder Anti-Aging-Büchern als „selbstverständlich“ übernommen, d.h. meist ohne Benennung der Quelle.

DHEA-Wirkungseintritt

Der Ärzteschaft ist es beispielsweise von der L-Thyroxingabe bei Hypothyreose oder der Östrogengabe bei klimakterischen Beschwerden bekannt, dass innerhalb weniger Tage bzw. Wochen signifikante Beschwerdebesserungen bezüglich der relevanten zentralen/psychischen Symptome – aber noch nicht der organischen Veränderungen – erzielt werden können. So ähnlich ist es mit dem Wirkungseintritt von DHEA.

- Innerhalb von zwei bis vier Wochen lassen sich Verbesserungen der Vitalität und Stimmungslage bei beiden Geschlechtern sowie der – falls vorhanden – klimakterischen Symptome des Mannes registrieren.
- Etwa zwei bis sechs Monate werden benötigt, um Zunahme der Hautfettigkeit, des Haar- und Nägelwachstums sowie einer verbesserten Infektoresistenz und Stressverarbeitung zu konstatieren.
- Veränderungen bei größeren Organen benötigen länger, wie wir in Übereinstimmung mit der Literatur beobachten. Nach über sechs Monaten wird zunehmend über eine glattere und geschmeidigere Haut berichtet, die Muskel-Fett-Relation sowie Marker des Knochenbaus, der Knochendichte und Kollagengehalts verbessern sich. Weitere Parameter werden noch durch wissenschaftliche Studien zu klären sein.

Treten solche zu erwartenden Effekte nicht ein, sind mehrere Alternativen möglich. Dazu gehören eine nur suboptimale DHEA-Dosis (zu niedrig oder zu hoch), was durch einen richtigen Blutabnahmezeitpunkt zu klären wäre. Ferner können und werden meist auch gewisse Symptome multifaktoriell verursacht sein, wie oben mehrfach ausgeführt wurde. Dann sollte der Ausgleich weiterer verminderter oder pathologischer Konstellationen bedacht werden.

DHEA und Nebenwirkungen: Pharmakotherapie versus Substitution

Eine hormonelle Substitution *innerhalb physiologischer Bereiche* hinein kann eigentlich keine Nebenwirkungen bedingen, wenn doch, dann ist die Vorgehensweise noch nicht optimal. So muss die Darreichungsform beachtet werden, die unterschiedliche pharmakokinetische Auswirkungen haben kann. Dosis, Einnahmeintervall und ein individuelles Resorptionsverhalten bzw. unterschiedlicher Metabolismus sind weitere Aspekte. Galenische Unverträglichkeiten oder Verunreinigungen können hinzukommen. So wird es also immer Anwender mit gewissen Unverträglichkeiten auch unter richtig dosierter DHEA-Gabe geben.

Dagegen ist bei Dosierungen, die zu *unphysiologischen Hormonspiegeln* führen, stets mit hormonellen Nebenwirkungen zu rechnen. Wird ein Hormon bewusst hoch dosiert als *Pharmakotherapie* eingesetzt, wie Kortison bei rheumatischen Erkrankungen oder DHEA bei Kollagenosen, dann werden dadurch bedingte Nebenwirkungen ggf. wegen des höherwertigen Therapieziels akzeptiert werden müssen. Bei

Tabelle 5: Nebenwirkungen einer überdosierten DHEA-Substitution.

Frauen	Männer
<ul style="list-style-type: none"> • Androgenisierungen (Akne, Hirsutismus, androgene-tische Alopezie) • Müdigkeit • Odor • Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Unruhe • Lipidverschiebungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperöstrogenismus • Ödeme mit Gewichtszunahme • Libidoabfall • Gynäkomastie • Lipidverschiebungen • Erhöhung des prostataspezifischen Antigens (PSA)

einer *Substitution*, die lediglich einen Mangel wie bei der NNR-Insuffizienz oder der Adrenopause wieder ausgleichen soll, sind hormonelle Nebenwirkungen aber unnötig, unakzeptabel und sollten vermieden werden.

Bei einer Überdosierung von DHEA ist mit äußerlich sichtbaren Nebenwirkungen als auch mit klinisch und laborchemisch registrierbaren „inneren“ Veränderungen zu rechnen (Tab. 5). Bei Frauen treten mit als Erstes gewisse Erscheinungen von Androgenisierungen auf, wie sie aus der Pubertät bekannt sein können: Akne, Seborrhoe, verstärkte Körperbehaarung und gelegentlich Ausfall der Kopfhaare sowie stärkerer Körpergeruch (Odor) [91, 93]. Bei beiden Geschlechtern kann dann auch Müdigkeit registriert werden, wohl über mitochondriale Effekte vermittelt. Männer können über Ödeme und Gewichtszunahme, vermutlich durch verstärkte Östrogenbildung und dadurch bedingter Wassereinlagerung, klagen [94]. Nach korrekter Kontrolle der Blutspiegel von DHEA-S, Testosteron und ggf. DHT, meist auch der Östrogene, ist die Ursache abklärbar und eine Dosisanpassung möglich.

Patienten, die zusätzlich eine Substitution mit Wachstumshormon erhalten, können ihre endogene DHEA-Produktion häufig wieder auf Verhältnisse wie bei jungen Erwachsenen normalisieren („Verjüngung“), wodurch eine weitere DHEA-Substitution entfällt.

Erhöhte Aufklärungspflicht

Im Gegensatz zur DHEA-Monatsspritze (Gynodian Depot®) handelt es sich beim oral zugeführten DHEA nicht um ein in Deutschland zugelassenes Präparat. Daher sind bezüglich der Aufklärungspflicht zum medizinischen Heilversuch oder zur Prävention von DHEA-mangelbedingten Folgen besonders sorgfältige Kriterien einzuhalten, eine entsprechende Dokumentation in den Patientenakten ist anzuraten. DHEA ist als Hormonsubstanz in Deutschland rezeptpflichtig.

Schlussfolgerungen

Die wissenschaftliche Datenlage und die schon langjährigen persönlichen Erfahrungen zeigen: Bei einem begründeten Einsatz von DHEA zum Ausgleich entsprechender Defizite

und zur Intervention damit assoziierter Beschwerden bietet die niedrig dosierte, individuelle DHEA-Gabe eine interessante Behandlungsoption für viele ältere Menschen. Es ist noch viel wissenschaftliche Arbeit notwendig, um alle Aspekte einer DHEA-Substitution zu klären und um die erhofften günstigen Auswirkungen – kurz- und langfristig – auch objektiv zu belegen. Dennoch sollte das schon begrenzt Mögliche in kontrollierten Anwendungen und unter Verfolgung der wissenschaftlichen Literatur sowie der Erfahrungen von Spezialisten auch angeboten und ausgeschöpft werden – denn der Rat suchende Patient leidet bereits heute.

Literatur

- [1] Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P et al.: Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 81: 595 (2004)
- [2] Adamkiewicz M, Zgliczyński S, Słowińska-Szrednicka J et al.: The relationship between plasma androgens (dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone), insulin, coagulation and fibrinolytic factors in men with coronary arteriosclerosis. *Aging Male* 1: 270 (1998)
- [3] Alesci S, Bornstein SR: Intraadrenal mechanism of DHEA regulation: A hypothesis for adrenopause. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 75 (2001)
- [4] Apostolova G, Schweizer RA, Balazs Z et al.: Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E957 (2005)
- [5] Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 341: 1013 (1999)
- [6] Arlt W, Haas J, Callies F et al.: Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2170 (1999)
- [7] 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* 86: 4686 (2001)
- [8] Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB et al.: Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol* 273: E790 (1997)
- [9] Baulieu EE, Robel P: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci* 95: 4089 (1998)
- [10] Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al.: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci* 97: 4279 (2000)
- [11] Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW et al.: Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen

- activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *J Med Sci* 311: 205 (1996)
- [12] Ben-Nathan D, Padgett DA, Loria RM: Androstenediol and dehydroepiandrosterone protect mice against lethal bacterial infections and lipopolysaccharide toxicity. *J Med Microbiol* 48: 425 (1999)
- [13] Bergeron R, de Montigny C, Debonnel G: Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 16: 1103 (1996)
- [14] Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR et al.: Levels of circulating peptide and steroid hormones in men with lung cancer. *Neoplasma* 41: 101 (1994)
- [15] Binello E, Gordon CM: Clinical uses and misuses of dehydroepiandrosterone. *Curr Opin Pharmacol* 3: 635 (2003)
- [16] Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA et al.: Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 45: 1533 (1999)
- [17] Callies F, Fassnacht M, Vlijmen JC van et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: Effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1968 (2001)
- [18] Cameron DR, Braunstein GD: Androgen replacement therapy in women. *Fertil Steril* 82: 273 (2004)
- [19] Cameron DR, Braunstein GD: The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. *Treat Endocrinol* 4: 95 (2005)
- [20] Carlstrom K, Brody S, Lunell NO et al.: Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas* 10: 297 (1988)
- [21] Casson PR, Andersen RN, Herrod HG et al.: Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1536 (1993)
- [22] Corsini E, Lucchi L, Meroni M et al.: In vivo dehydroepiandrosterone restores age-associated defects in the protein kinase C signal transduction pathway and related functional responses. *J Immunol* 168: 1753 (2002)
- [23] Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ: Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 7: 395 (2000)
- [24] De Pergola G: The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24, Suppl 2: 859 (2000)
- [25] Diamond P, Cusan L, Gomez J-L et al.: Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 150: 543 (1996)
- [26] Dicker A, Ryden M, Naslund E et al.: Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia* 47: 420 (2004)
- [27] Dobs AS, Nguyen T, Pace C et al.: Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1509 (2002)
- [28] Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N et al.: Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas* 42: 301 (2002)
- [29] Düsterberg B, Wendt H: Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol after intramuscular administration of Gynodian-Depot[®] in 3 women. *Hormone Res* 17: 84 (1983)
- [30] 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* 153: 79 (2001)
- [31] 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* 87: 589 (2002)
- [32] Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K et al.: Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. *Gynecol Endocrinol* 20: 155 (2005)
- [33] Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1527 (1999)
- [34] Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al.: Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive. *Fertil Steril* 80: 1495 (2003)
- [35] Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al.: Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 7: 133 (2004)
- [36] Goncharov NP, Katzya GV: Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the southwestern caucasian mountains. *The Aging Male* 1: 200 (1989)
- [37] Gordon CM, Grace E, Emans SJ et al.: Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4935 (2002)
- [38] Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW: Serum levels of dehydroepiandrosterone and its sulfate and the risk of developing bladder cancer. *Cancer Res* 51: 1366 (1991)
- [39] Gordon GB, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Comstock GW: Serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of developing gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2: 33 (1993)
- [40] Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336: 1769 (1997)

- [41] Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM et al.: Kortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3951 (1996)
- [42] Hadji P, Kalder M, Gottschalk M et al.: Knochengesundheit im Alter. *Gynäkologe* 35: 975 (2002)
- [43] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al.: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270 (2000)
- [44] Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al.: Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106: 506 (1999)
- [45] Heller CG, Myers GB: The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 126: 472 (1944)
- [46] Hehrmann R: Schilddrüsenerkrankungen. Ursachen, Erkennung, Verhütung und Behandlung. G. Fischer, Stuttgart (1998)
- [47] Huber JC: Hormonveränderungen im Alter: genitale und extragenitale Auswirkungen. *Gynäkologe* 29: 726 (1996)
- [48] 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* 85: 4650 (2000)
- [49] Ishihara F, Hiramatsu K, Shigematsu S et al.: Role of Adrenal Androgens in the Development of Atherosclerosis as Judged by Pulse Wave Velocity and Calcification of the Aorta. *Cardiology* 80: 332 (1992)
- [50] Jedrzejuk D, Medras M, Milewicz A et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *Aging Male* 6: 151 (2003)
- [51] Jiroutek MR, Chen MH, Johnston CC, Longcope C: Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years. *Menopause* 5: 90 (1998)
- [52] Jo H, Ahn HJ, Kim EM et al.: Effects of dehydroepiandrosterone on articular cartilage during the development of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 50: 2531 (2004)
- [53] Johansson G, Burman P, Wirén L et al. : Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2046 (2002)
- [54] Kajita K, Ishizuka T, Mune T et al.: Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in adipocytes. *Endocrinology* 144: 253 (2003)
- [55] Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP et al.: A prospective study on Kortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3487 (1998)
- [56] Kawano H, Yasue H, Kitagawa A et al.: Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3190 (2003)
- [57] Khorram O, Vu L, Yen SSC: Activation of Immune Function by Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Age-Advanced Men. *J Gerontol Med Sci* 52A: M1 (1997)
- [58] Labrie F, Belanger A, Cusan L et al.: Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2396 (1997)
- [59] Labrie F, Diamond P, Cusan L et al.: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3498 (1997)
- [60] Labrie F, Belanger A, Van LT et al.: DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 63: 322 (1998)
- [61] Lasco A, Frisina N, Morabito N et al.: Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 145: 457 (2001)
- [62] Laughlin GA, Barrett-Connor E: Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernaco Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3561 (2000)
- [63] Lauritzen C: Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektion von Estradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronenanthat. *Therapiewoche* 30: 1736 (1980)
- [64] Lauritzen C: Die präventive Estrogen-Gestagen-Langzeitsubstitution. *Frauenarzt* 42: 1230 (2001)
- [65] Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chatellier G, Azizi M, Faucounau V, Porchert H, Forette F, Baulieu EE: Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3208 (2000)
- [66] Leifke E, Gorennoi V, Wichers C et al.: 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* 53: 689 (2000)
- [67] Liu D, Dillon JS: Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Gα_{i2,3}. *J Biol Chem* 277: 21379 (2002)
- [68] Majewska MD et al.: The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res* 526: 143 (1990)
- [69] Minetto M, Reimondo G, Osella G et al.: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporosis Int* 15: 855 (2004)
- [70] Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC et al. : Effects of Replacement Dose of Dehydroepiandrosterone in Men

- and Women of Advancing Age. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1360 (1994)
- [71] Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY et al.: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 49: 421 (1998)
- [72] Mudali S, Dobs AS: Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mech Ageing Dev* 125: 297 (2004)
- [73] Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JHH et al.: Cardiovascular Endocrinology. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5076 (2003)
- [74] Nawata H, Yanase T, Goto K et al.: Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 123: 1101 (2002)
- [75] Nordin BE, Crilly RG, Marshall DH et al.: Oestrogens, the menopause and the adrenopause. *J Endocr* 89: 131 (1981)
- [76] Ohmori N, Nomura K, Ohmori K et al.: Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 50: 1 (2003)
- [77] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 551 (1984)
- [78] Panotopoulos G, Raison J, Ruiz JC et al.: Weight gain at the time of menopause. *Human Reproduction* 1(12 Suppl): 126 (1997)
- [79] Papadakis MA, Grady D, Black D et al.: Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 15; 124: 708 (1996)
- [80] Perrini S et al.: Dehydroepiandrosterone stimulates glucose uptake in human and murine adipocytes by inducing GLUT1 and GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Diabetes* 53: 41 (2004)
- [81] Picha E, Weghaupt K: Erfahrungen mit einer neuen Hormonkombination bei klimakterischen Beschwerden. *Med Klin* 67: 382 (1972)
- [82] Poehlman ET, Tchernof A: Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coronary Artery Disease* 9: 799 (1998)
- [83] Poršová-Dutoit I, Sulcová J, Stárka L: Do DHEA/DHEAS play a protective role in coronary heart disease? *Physiol Res* 49: S43 (2000)
- [84] Proctor DN, Balagopal P, Nair KS: Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. *J Nut* 128: 351S (1998)
- [85] Rabkin JG, Ferrando SJ, Wagner GJ et al.: DHEA treatment for HIV+ patients: effects on mood, androgenic and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology* 25: 53 (2000)
- [86] Regelson W, Kalimi M: Dehydroepiandrosterone (DHEA) the „mother steroid“. I. Immunologic action. *Ann NY Acad Sci* 719: 553 (1994a)
- [87] Regelson W, Loria R, Kalimi M: Dehydroepiandrosterone (DHEA) – the multifunctional steroid. II. effects on the CNS, cell proliferation, metabolic and vascular, clinical and other effects: mechanism of action? *Ann NY Acad Sci* 719: 564 (1994b)
- [88] Römmler A, Hoegg U: DHEA substitution in elderly men with adrenopause – a call for individualized dose regimens. *The Aging Male* 3: 70 (2000)
- [89] Römmler A: Wie und warum wir altern. In: Römmler A, Wolf AS (Hrsg.) *Anti-Aging-Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Congress Compact Verlag, Berlin 1–24 (2002)
- [90] 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 61–94 (2002)
- [91] Römmler A: Androgene für Mann und Frau. DHEA – Androstendion – Testosteron. In: Römmler A, Wolf AS (Hrsg.) *Anti-Aging-Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Congress Compact Verlag, Berlin 103–38 (2002)
- [92] Römmler A: Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging-Medizin*. Rabe T, Strowitzki T (Hrsg.), Rendezvous Verlag Baden-Baden, Germany 127–46 (2002)
- [93] Römmler A: Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch* 43: 79 (2003)
- [94] Römmler A: Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M (Hrsg.) *Anti-Aging-Medizin 2003*, congress compact verlag Berlin 195 (2004)
- [95] Römmler A: Neubewertung der HRT: Orale versus transdermale Östrogene sowie Progestagene versus Progesteron – Wege zur Risikoreduktion. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M (Hrsg.) *Anti-Aging-Medizin 2003*, congress compact verlag Berlin 168 (2004)
- [96] 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* 146: 505 (2002)
- [97] Sarrel P, Dobay B, Wiita B: Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. *J Reprod Med* 43: 847 (1998)
- [98] Schindler H, Koller K: Zur Behandlung des klimakterischen Syndroms. *Wien Med Wschr* 39: 563 (1975)
- [99] Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al.: Dehydroepian-

- drosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 154 (2005)
- [100] Shen S, Cooley DM, Glickman LT et al.: Reduction in DNA damage in brain and peripheral blood lymphocytes of elderly dogs after treatment with dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mutation Res* 480: 153 (2001)
- [101] Simon J, Klaiber E, Wiita B et al.: Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 6: 138 (1991)
- [102] Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al.: Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinol* 144: 3449 (2003)
- [103] Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al.: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2647 (1999)
- [104] Solerte SB, Gornati R, Cravello L et al.: Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) restores the release of IGF-1 from natural killer (NK) immune in old patients with dementia of Alzheimer's type (DAT). *J Endocrinol Invest* 22(Suppl to no 10): 32 (1999)
- [105] Stahl H, Schnorr D, Pilz C, Dorner G: Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart disease and under surgery stress. *Exp Clin Endocrin* 99: 68 (1992)
- [106] Steidle C, Schwartz S, Jacoby K et al.: AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2673 (2003)
- [107] Straub RH, Konecna L, Hrach S et al.: Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2012 (1998)
- [108] Strous RD, Maayan R, Lapidus R et al.: Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 133 (2003)
- [109] Sun Y, Mao M, Sun L et al.: Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. *Chin. Med J* 115: 402 (2002)
- [110] Suzuki M, Wright LS, Marwah P et al.: Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Nat Acad Sci* 101: 3202 (2004)
- [111] Takayanagi R, Goto K, Suzuki S 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* 123: 1107 (2002)
- [112] Tenover JL: Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 22: 300 (1999)
- [113] Thomas G, Frenoy N, Legrain S et al.: Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1273 (1994)
- [114] Vallee M, Mayo W, Le Moal M et al.: Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Rev* 37: 301 (2001)
- [115] Vermeulen A: Androgen replacement therapy in the aging male – a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2380 (2001)
- [116] Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM: Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol* 53: 561 (2000)
- [117] Villareal DT, Holloszy JO: Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 10; 292: 2243 (2004)
- [118] Wang C, Cunningham G, Dobs A et al.: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2085 (2004)
- [119] Watson RR, Huls A, Araghinikou M, Chung S: Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 9: 274 (1996)
- [120] Williams MR et al.: Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 176 (2002)
- [121] Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E et al.: Dehydroepiandrosterone (DHEA) Treatment of Depression. *Biol. Psychiatry* 41: 311 (1997)
- [122] Yen SSC, Morales A J, Khorram O: Replacement of DHEA in Aging Men and Women. Potential Remedial Effects. *Ann NY Acad Sci* 774: 128 (1995)
- [123] Young J, Couzinet B, Nahoul K et al.: Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2578 (1997)
- [124] Zwain IH, Yen SSC: Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. Specific plasma membrane receptor coupled to Ga i2,3. *J Biol Chem* 277: 21379 (2002)

