Rendezvous Verlag, Baden-Baden, 2002, 799 Seiten

Lifestyle und Anti-Aging-Medizin

Thomas Rabe & Thomas Strowitzki
(Hrsg.)

Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron)

A. Römmler

Zusammenfassung

Die Adrenopause ist als alterstypische partielle NNR-Insuffizienz durch erniedrigte Blutspiegel ihrer Leithormone DHEA und DHEAS charakterisiert. Vielfältige metabolische und molekularbiologische Wirkungen und Mechanismen im Zentralnervensystem und der Peripherie sind etabliert, sowohl als selbstständige Effekte des DHEA als auch als Präkursor von Sexualhormonen bei Mann und Frau. Epidemiologische Daten über unterschiedliche DHEAS-Spiegel im Blut auf gesundheitsrelevante Parameter sowie erste klinische Berichte über Auswirkungen einer DHEA-Substitution im Alter lassen hiermit kontrollierte Heilversuche als sinnvoll erscheinen.

Wir berichten über Dosisfindungsergebnisse bei Männern und Frauen sowie über erste Tendenzen einer bis 5-jährigen Anwendung von DHEA. Als wichtigste Richtlinie für eine nebenwirkungsfreie Substitution bei vorab belegter Indikation und Differentialdiagnostik wird die individuell dosierte und kontrollierte DHEA-Dosierung herausgestellt, wozu bei Frauen meist 5-15 mg (selten 25 mg) und bei Männern 25-50 mg (selten 75-100 mg) DHEA morgens täglich oral ausreichend sind, bei leichter Kumulation nur 6x pro Woche. Bei Männern ist die vorherige Östrogenbestimmung unabdingbar. Weiterführende kontrollierte Studien erscheinen lohnend.

Einführung und Problemstellung

Die Adrenopause

Noch vor der Pubertät beginnt die Adrenarche. Sie ist bei Jungen und Mädchen durch das Ansteigen der adrenalen Androgenproduktion mit seinem Leithormon DHEA (Dehydroepiandrosteron) sowie Androstendion und Testosteron hormonell charakterisiert. DHEA-Sulfat (DS) stellt die Speicherform des DHEA in der Peripherie dar mit dem labordiagnostischen Vorteil, nur geringfügige Tagesschwankungen aufzuweisen und individuell auch gut reproduzierbar zu sein (Thomas et al., 1994). Ferner hat DS eine hohe Quellenspezifität, indem diesem Parameter ein etwa 90%iger adrenaler Ursprung zugesprochen wird und daher unter physiologischen Bedingungen sein gonadale und extraglanduläre Anteil im Blut vernachlässigbar ist (Oddens u. Vermeulen,1996).

DS erreicht beim Erwachsenen Mitte der zwanziger Lebensjahre seine maximalen Blutspiegel (Nordin et al., 1981; Orentreich et al., 1984), wobei Konzentrationen von etwa 2-3 µg/ml bei gesunden Frauen und 4-5 µg/ml bei gesunden Männern gemessen werden (eigenes Kollektiv), ist damit 1000fach höher konzentriert als das DHEA selbst. Nachfolgend setzt graduell ein kontinuierlicher Rückgang der adrenalen Androgenproduktion von durchschnittlich jährlich 2-3 % ein, es beginnt die fortschreitende Adrenopause. So lassen sich mit dem 55. bzw. 65. Lebensjahr meist nur noch 40 bzw. 20 % der maximalen DS-Spiegel im Blut nachweisen. Die Adrenopause ist mit dem alterstypischen kontinuierlichen Abfall anderer Hormone vergleichbar, beispielsweise des Wachstumshormons (Somatopause), Melatonins, Schilddrüsen-Stimulierenden Hormons (TSH) sowie der testikulären Testosteronsekretion (Andropause), was sowohl bei der sich abschwächenden diurnalen Rhythmik als auch der basalen Tageswerte gut zum Ausdruck kommt (Coevorden van et al., 1991). Im Gegensatz dazu steht die Menopause mit ihrem relativ abrupten Sistieren der zyklischen ovariellen Östrogenproduktion, die insofern wohl einen endokrinologischen, evolutionsbiologisch bedingten Sonderfall des weiblichen Organismus darstellt.

Unter der Kontrolle von ACTH wird DHEA in der Zona reticularis der Nebenniere gebildet, ist zugleich die biochemische Vorstufe für Androstendion (A) und Östron (E1), sowie nachfolgend für die potenten Sexualsteroide Testosteron (T) und 17ß-Östradiol (E2), deren Blutspiegel somit in charakteristischen Mengen adrenalen Ursprungs sind (Labrie, 1991; Regelson et al., 1994; Oddens u. Vermeulen,1996). Diese Mengen reichen jedoch nicht für eine physiologische Sexualität aus. Mit Beginn der Pubertät und Reproduktionsphase werden Testosteron beim Mann und Östradiol bei der Frau in beträchtlichen Mengen zusätzlich aus gonadaler Quelle sezerniert, was dann die sexuelle Ausreifung des Individuums prägt.

Wirkungsmechanismen von DHEA

Über vielfältige metabolische und molekularbiologische Wirkungen und Wirkungsmechanismen von DHEA im Zentralnervensystem (die Konzentration von DHEA und DS ist im Nervengewebe signifikant höher als im zirkulierenden Blut) und der Peripherie gibt es zahlreiche fundierte Daten, es ist ein pleiotrophes Hormon (Regelson et al., 1994; Regelson u. Kalimi, 1994; Yen et al., 1995; Baulieu, 1996; Baulieu u. Robel, 1998; Huber, 1998; Labrie et al.,1998). So entfaltet es – in aller Kürze – einerseits selbstständig direkte Wirkungen über N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren (NMDA), wodurch der Calciumeinstrom in Neurone stimuliert wird, was für Gedächtnisleistungen essentiell ist. Es antagonisiert den Gammaaminobuttersäure-Rezeptor (GABA) und moduliert so Emotionen und Sedierung. Auch das Sexualverhalten wird im Zusammenspiel mit Pregnenolon modifiziert. Andererseits vermittelt es anabole Effekte über Wachstumsfaktoren wie das Wachstumshormon (HGH) und den Insulin-like Growth-Factor und seine Bindungsproteine (IGF1; IGF-BP3), greift in das Immunsystem aktivierend und regulierend ein (Interleukine, Konversion der T-Zellen Subpopulationen Th1/ Th2 im Zusammenspiel mit Cortisol) und stimuliert peroxisome Proliferationen. DHEA beeinflusst Lipo-

genese und Lipolyse (senkt auch 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 Auswirkungen auf Alterungsprozesse hat. Hier schützt auch die DHEA-vermittelte Bremsung der Carboxylphosphatsynthase in den Membranen der Mitochondrien. Schließlich übt es indirekt durch seine sexualsteroiden Metabolite auch entsprechende Östrogen- und Androgenwirkungen aus, tritt damit dem altersbedingten Katabolismus entgegen.

Klinik der Adrenopause

Das klinische Leitsymptom der Adrenopause ist der körperliche und mentale Vitalitätsverlust, damit Leistungsminderung, Müdigkeit und Immunschwäche. Bei der fortgeschrittenen Adrenopause handelt es sich um eine alterstypische, aber nur partielle Nebennierenrindeninsuffizienz. Obwohl neben DHEA auch seine Vorstufen wie Pregnenolon, 17-OH-Pregnenolon und 17-OH-Progesteron im höheren Lebensalter deutlich abfallende Blutspiegel aufweisen, bleibt Cortisol bis weit ins Senium hinein fast unverändert hoch, was durch gleichfalls verringerte Metabolisierung mitbedingt ist (Nasr, 1983; Goncharov u. Katzya, 1998). Somit kommt es in der Relation Cortisol zu DHEA im Verlauf der Adrenopause zu einem zunehmenden relativen Hyperkortizismus. Dieser kann klinisch zur alterstypischen Zunahme von Stressintoleranz, Infektanfälligkeit, Immunschwäche, Hypertonie und Osteoporose, möglicherweise auch Karzinomrate (Gordon et al., 1991; Stahl et al., 1992; Gordon et al., 1993; Bhatavdekar et al., 1994; Alesci u. Bornstein, 2001) beitragen. Dagegen sind die Mineralocorticoide im Blut ebenfalls mit dem Alter abfallend.

Nachlassende Hormonsekretionen mit zunehmenden Lebensalter sind nur insofern physiologisch, als sie alterstypisch sind. Trotzdem sind sie nicht als erstrebenswert anzusehen, denn endokrinologisch gesehen handelt es sich um pathophysiologische Insuffizienzen in Folge von generellen Involutionsprozessen (Alesci u. Bornstein, 2001). Sie sollten ausgeglichen werden. So hat sich die Substitution der Altershypothyreose mit Schilddrüsenhormonen seit Jahrzehnten bewährt (Bunevicius et al., 1999; Walsh u. Stuckey, 2001), der heute weitverbreitete Einsatz von intramuskulärem Testosteronenanthat bei der Androgenschwäche des Mannes wurde vor 56 Jahren eingeführt (Heller u. Myers, 1944), die intramuskuläre Kombination Östrogen-Androgen (DHEA-Enanthat, Prasteron) für die Frau ist seit mehreren Jahrzehnten in Deutschland als zugelassenes und häufig eingesetztes Pharmakon verfügbar, und die orale Östrogensubstitution der postmenopausalen Frau gewinnt seit über 30 Jahren zunehmend an Breite (Huber, 1996; Grodstein et al., 1997; Kuhl, 1997).

Die Arbeiten von Yen, Morales und Mitarbeiter haben ab 1994 schlagartig die Adrenopause und die Möglichkeit seiner Substitution mit DHEA in das Blickfeld der Kliniker gerückt (Morales et al., 1994; Yen et al., 1995). Wurde doch doppelblind, crossover und plazebokontrolliert gezeigt, dass durch eine tägliche orale DHEA-Dosis von 50 mg bei Frauen und Männern die Blutspiegel von DHEA und

DS vollständig sowie die seiner Metabolite partiell ausgeglichen werden können, verbunden mit teilweise signifikanten Verbesserungen bei der Muskel-Fettrelation, Kraftentwicklung, Parametern des Immunsystems und vor allem der körperlichen und mentalen Vitalität bereits innerhalb von wenigen Monaten.

Seitdem sind unzählige Kurzarbeiten über Teilaspekte einer DHEA-Anwendung erschienen, von etablierten Indikationen oder gar Anwendungsrichtlinien, wie man sie für die Thyroxin-Substitution oder die Östrogengabe bei der postmenopausalen Frau kennt, ist man jedoch noch weit entfernt.

Problemstellung

DHEA gibt es derzeit nicht als amtlich zugelassenes Arzneimittel, was mangels Patentierfähigkeit auch kaum zu erwarten sein wird. Dies mag sich zukünftig erst durch besondere galenische Zubereitungen oder der Einführung von Derivaten des DHEA ändern. Durch die Einstufung von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel seitens der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) sind solche meist hochgereinigten DHEA-Produkte in den USA preiswert frei verkäuflich und können in Deutschland über Apotheken oder Botendienste besorgt werden. Somit haben sich unkontrolliert ein „grauer Markt" und eine Fülle von undifferenzierten „Heilversuchen" entwickelt, die zwar unter gewissen Bedingungen legal sind, trotzdem aber aus ärztlicher Sicht teilweise als unverantwortlich eingestuft werden müssen. So werden oft ohne Nachweis verminderter DHEA-/DS-Spiegel lediglich wegen Erreichens eines bestimmten Alters undifferenziert in einheitlicher „Standarddosis" DHEA-Präparate welchen Ursprungs auch immer eingesetzt. Würde man mit einer solchen absurden Vorgehensweise bei der Schilddrüsensubstitution verfahren, wäre diese heute als gefährlich gebrandmarkt. Stattdessen ist sie nach klarer Indikationsstellung und individueller, überwachter Dosierung als segensreiche Behandlung etabliert.

Solchen Realitäten dürfen wir uns aber nicht verschließen, denn das Interesse der Ärzteschaft, aber auch der Bevölkerung und der Laienpresse an neuen Behandlungsmöglichkeiten und Produkten wie DHEA ist sehr groß. Die blinde Anwendung sollte wenigstens durch Aufklärung über den jeweiligen aktuellen Stand unseres medizinischen Wissens, Vorgehensweisen sowie Anwendungsbeobachtungen kanalisiert werden.

Wir setzen studienbegleitend seit 1996 DHEA bei Männern und Frauen ein. Aspekte unserer anfänglichen Dosisfindungsstudien, die sich nun in mehrjährigen klinischen Beobachtungen bewährten (in Vorbereitung), sollen deshalb dargestellt werden. Sie können hilfsweise zur Orientierung beitragen, bis umfangreiche, kontrollierte Studien publiziert sind.

Methodik

DHEA wurde als reines pharmazeutisches Pulver in einer Kapsel aus hypoallergischer Reisstärkebasis verabreicht (LHP, Longevity Health Products Inc, Las Vegas,

Nevada, USA). Diese Produkte sind in den USA von der Gesundheitsbehörde FDA als Nahrungsergänzungsstoffe eingestuft und dort frei verkäuflich. In Deutschland sind sie als Arzneimittel nicht zugelassen, können aber rezeptiert werden. Die Patienten wurden im Zusammenhang mit dem Einsatz solcher Präparate als kontrollierter Heilversuch auf diese Gegebenheiten unterschriftlich hingewiesen, ein deutschsprachiges Informationsblatt über DHEA wurde jeweils vorab ausgehändigt.

Zur spezifischen Hormonanalyse wurden folgende kommerzielle Kits verwendet: Chemilumineszenz Firma Roche für LH, FSH, DS, PSA, Östradiol; RIA-coated tube Firma Bio Merieux/Schering für Progesteron, Firma Biochem für Cortisol und freies Testosteron, Firma DSL für Dihydrotestosteron (Extraktion), Androstendion und 17-OH-Progsteron; RIA-Doppelantikörper Firma IBL für Melatonin, Firma DSL für Östron, SHBG; IRMA-coated tube Firma Biochem für Prolaktin, Firma DSL für Leptin, IGF1, IGFBP3. Wenn Testosteronspiegel dargestellt sind, wurde stets die freie (ungebundene) Fraktion gemessen.

Umfangreiche interne und externe Qualitätskontrollen für Richtigkeit und Präzision werden kontinuierlich absolviert. Statistische Auswertung von Unterschieden bei Medianen erfolgt durch verteilungsfreie Rangtests für gepaarte bzw. ungepaarte Beobachtungen (Wilcoxon), Unterschiede von Mittelwerten teils durch t-Test für zwei Stichproben bzw. für Paardifferenzen.

Ergebnisse zur Pharmakokinetik einer oralen DHEA-Gabe

Es ist bekannt, dass durch orale Gabe von 50 mg DHEA bei Männern und Frauen rasch die Blutspiegel von DHEA, DS und seiner Metabolite ansteigen und nach etwa 3-6 Stunden ein Plateau erreichen (Yen et al. 1995).

Wir haben anderweitig gesunden Frauen und Männern zwischen 50 und 69 Jahren mit alterstypischer Adrenopause 25 bzw. 50 mg DHEA oral gegeben und das Plateau der Resorption nach 3-5 Std. sowie den nachfolgenden Verlauf des Konzentrationsabfalls von DS orientierend untersucht (Abb.1, Werte für Frauen). Es zeigte sich bei beiden Geschlechtern, dass DS wenige Stunden nach Erreichen der Gipfelwerte im Blut wieder abfällt. Waren die initialen DS-Anstiege gering, wurden 10-24 Stunden nach der Einnahme von DHEA die Ausgangswerte wieder erreicht. Wurden jedoch hohe Plateauwerte deutlich oberhalb des physiologischen Bereichs junger Erwachsener bewirkt, waren nach 24 Stunden, also dem Zeitpunkt einer neuen DHEA-Gabe, die Blutspiegel noch höher als die Ausgangswerte.

Folgerungen:

1. Unter einer oralen DHEA-Einnahme sind einmalige Kontrollwerte von DS ohne Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen DHEA-Einnahme und Blutentnahme wertlos. Zur Dosiskontrolle (maximale Resorption und Metabolismus von DHEA) erscheint ein Intervall von 3-5 Stunden praktikabel und optimal.
2. Werden durch DHEA hohe DS-Spiegel erreicht, kann es durch tägliche Medikation zu einer Kumulation von DHEA-S im Blut kommen.

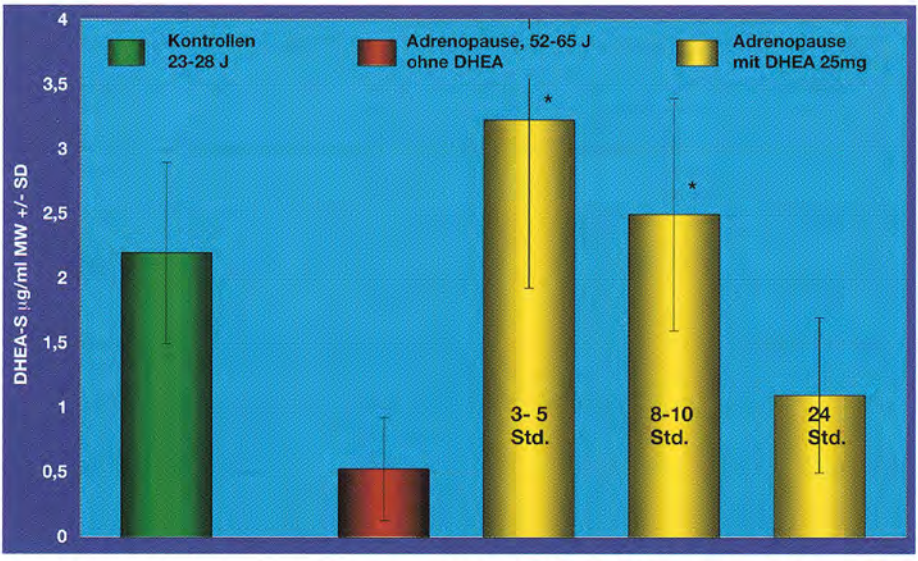

Abb. 1. DHEAS-Verlaufswerte im Blut, vor sowie 3-5, 8-10 und 24 Stunden nach 25 mg DHEA oral bei Frauen mit Adrenopause (52-65 Jahre; n=9) im Vergleich zu gesunden Kontrollen ohne DHEA (23-28 Jahre). * $p<0,05$ gegen „ohne DHEA"

Ergebnisse zur Dosisfindung einer DHEA-Substitution

Gesunde Frauen und Männer zwischen 50 und 67 Jahren mit alterstypischer Adrenopause erhielten Tagesdosen von 25 bzw. 50 mg DHEA morgens für 3-4 Wochen. Blutkontrollen erfolgten zur Diagnosestellung zweimal vor Beginn der DHEA-Gabe sowie unter DHEA 3-5 Stunden nach der morgendlichen Einnahme. Als Kontrollen dienten die entsprechenden Blutspiegel junger gesunder Erwachsener zwischen 25 und 30 Jahren ohne Adrenopause.

Die gewählten Dosierungen führten im Durchschnitt bei Frauen zu wesentlich höheren und bei Männern zu leicht höheren maximalen DS-Spiegeln im Blut, als sie als Tageswerte bei jungen Erwachsenen gleichen Geschlechts physiologischerweise anzutreffen sind (Abb. 2). Dies traf auch für Dihydrotestosteron (DHT) zu, nicht jedoch für T und A, deren Anstiege deutlich unterhalb entsprechender Blutwerte unbehandelter junger Erwachsener blieben (nicht dargestellt).

In einer weiteren Analyse wurden die Daten nach Ausmaß der Adrenopause, d.h. nach den Ausgangswerten von DS gruppiert (Abb. 3). Die gewählten DHEA-Dosierungen führten im Mittel in allen drei Subgruppen der Adrenopause zu ähnlichen absoluten Anstiegen von DS. Ähnlich fielen die Daten von T, A, DHT, E1 und E2 aus (nicht dargestellt). Die Aufgliederung in andere Subgruppen zeigte eine gewisse Abhängigkeit der DS-Anstiege vom Körpergewicht und dem Alter.

Folgerungen:

1. Bei Frauen mit Adrenopause führen Tagesdosen von 25 mg DHEA in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu maximalen DS-Spiegeln im Blut, die weit oberhalb

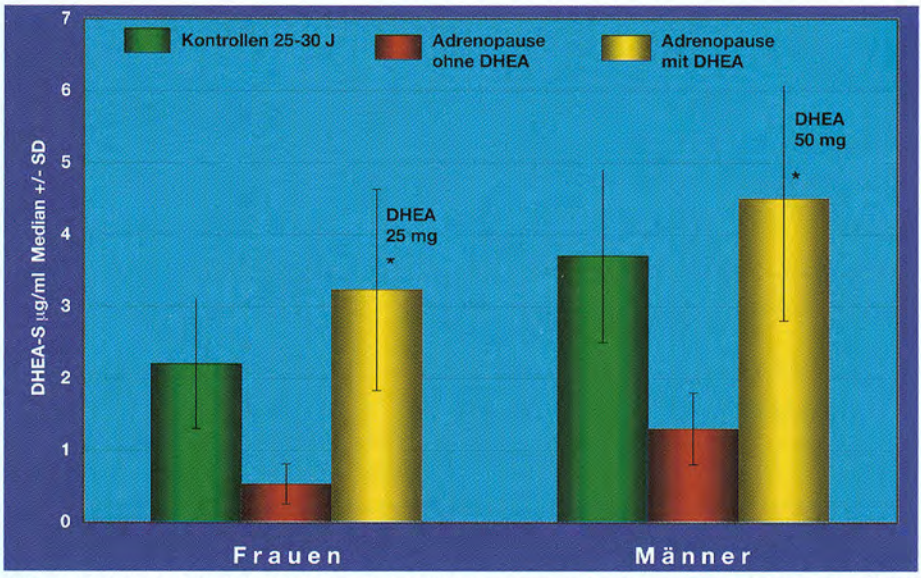

Abb. 2. DHEAS im Blut bei 56 Frauen und 65 Männern mit Adrenopause (AP, 50-67 Jahre alt) vor und 4-5 Stunden nach täglicher DHEA-Gabe oral morgens für 3 Monate im Vergleich zu jungen Erwachsenen (Kontrollen, 25-30 Jahre alt); *p<0,01 +/- DHEA.

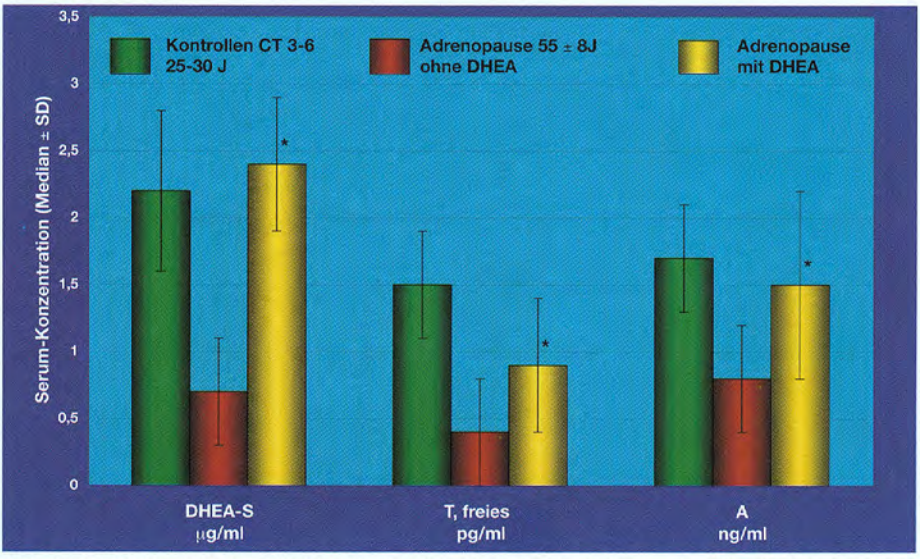

Abb. 3. DHEAS im Blut bei 56 Frauen und 65 Männern mit Adrenopause (AP, 50-67 Jahre alt), I (leichte AP), II (milde AP), III (starke AP) ohne und 4-5 Stunden nach täglicher 25 mg bzw. 50 mg DHEA-Gabe oral morgens für 3 Monate, im Vergleich zu jungen unbehandelten Erwachsenen (Kontrollen, 25-30 Jahre alt). * p<0,01 +/- DHEA

der Tageswerte junger Erwachsener liegen und daher als unphysiologisch hoch angesehen werden müssen. Auch für einen Teil der Männer mit Adrenopause erscheinen unter diesen Kriterien Dosen von 50 mg DHEA zu hoch.

2. Das Ausmaß einer Adrenopause gehört neben dem Körpergewicht, der Resorptions- und Metabolisierungsrate von oralem DHEA (meist altersabhängig) zu den wichtigen Kriterien bei der Dosisfindung zur Substitution mit DHEA.

Dosierungen einer individuell adjustierten DHEA-Substitution der Adrenopause

War bei fortgeschrittener Adrenopause und entsprechender klinischer Symptomatik (s.u.) die Indikation zur DHEA-Substitution gegeben, wurde die Erstdosis nach Ausmaß der Adrenopause (DS-Basalwert), Body Mass Index und Alter der Patienten abgeschätzt. Frauen erhielten danach morgendliche Tagesdosen von 5, 10 oder 25 mg DHEA und Männer von 25 oder 50 mg DHEA. Die nächste Hormonkontrolle erfolgte 3-4 Wochen später, jeweils 3-5 Stunden nach DHEA-Einnahme. Die Ergebnisse (vorwiegend DS) dienten der Adjustierung der Dosis mit dem Ziel, 3-5stündige Plateauwerte von DS entsprechend des Bereichs der Tageswerte junger Erwachsener einzustellen (Frauen 1.8-2,8 µg/ml; Männer 4-5 µg/ml). Das Ergebnis der Dosisanpassung wurde durch eine weitere Hormonkontrolle 3-4 Wochen später überprüft.

Um das vorgegebene Ziel zu erreichen, genügten in unseren Kollektiven bei Frauen in 20,8% Dosen von 5 mg täglich und in 47,3% von 10 mg, während bei 28,8 % Dosierungen von 25 mg und bei 3,1 % von 50 mg erforderlich waren (Abb. 4).

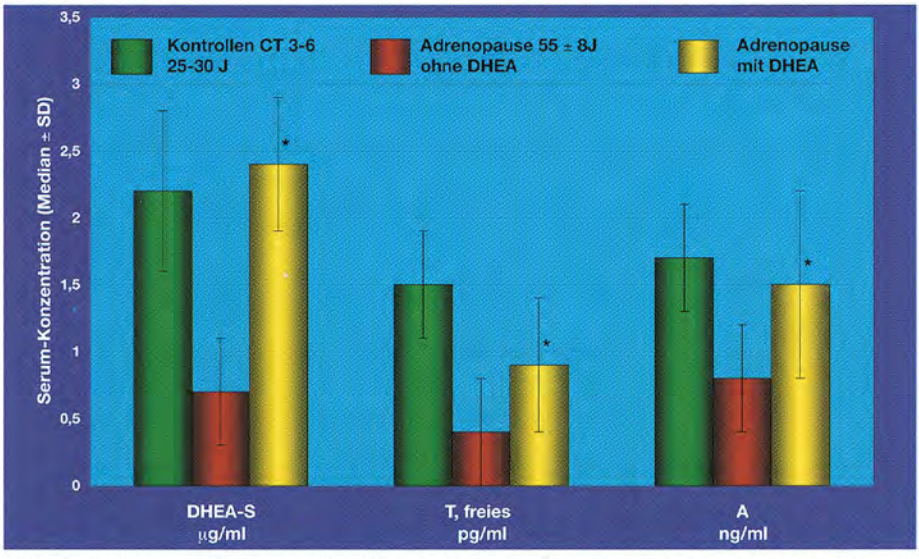

Abb. 4. Androgenes Hormonprofil (DHEA-S; T= freies Testosteron; A= Androstendion) bei 67 Frauen mit Adrenopause (AP; 55 +/- 8 Jahre alt), 4-5 Stunden nach oraler DHEA-Gabe morgens für 3 Monate, individuell dosiert (5 mg bei 20,8%, 10 mg bei 47,3%, 25 mg bei 28,8%, 50 mg bei 3,1% der Frauen) zur Erzielung von maximalen kurzfristigen Plateauspiegeln, die mittleren Tageswerten junger Erwachsener (Kontrollen 25-30 Jahre; 3.-6. Zyklustag, CT) vergleichbar sind. *p<0,01 +/- DHEA.

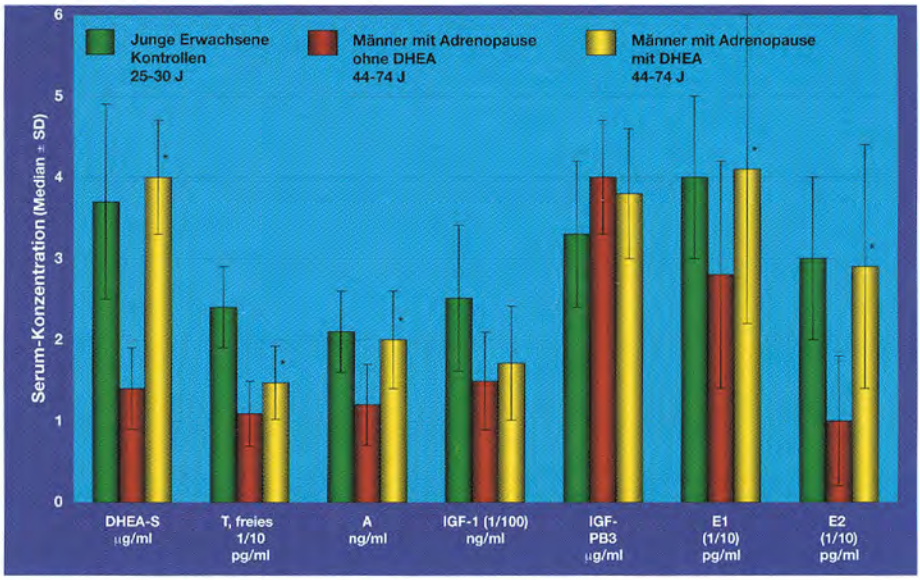

Abb. 5. Hormonprofil (DHEA-S; T= freies Testosteron; A= Androstendion; IGF-1 bzw. BP3= Insulin-like Growth-Factor 1 bzw. dessen Bindungsprotein 3; E1= Östron; E2= 17ß-Östradiol) bei 65 Männern mit Adrenopause (AP; 44-74 Jahre alt), 4-5 Stunden nach oraler DHEA-Gabe morgens für 3 Monate, individuell dosiert (25 mg bei 27,6%, 50 mg bei 53,9%, 100 mg bei 18,5% der Männer) zur Erzielung von maximalen kurzfristigen Plateauspiegeln, die mittleren Tageswerten junger Erwachsener (Kontrollen, 25-30 Jahre) vergleichbar sind. * p<0,01 +/- DHEA

Bei Männern waren unter diesen Kriterien Dosierungen von 25 mg bei 27,6%, von 50 mg bei 53,9% und von 100 mg bei 18,5% erforderlich gewesen (Abb. 5).

Folgerungen:

1. Unabhängig davon, dass Patientenkollektive unterschiedlich zusammengesetzt sind und daher verallgemeinernde Rückschlüsse auf Dosierungen nur mit Einschränkung gültig sind, erscheint es unerlässlich, die DHEA-Dosis zur Substitution einer Adrenopause bei Frauen und Männern individuell zu bestimmen.
2. Aus praktischen Gründen hat sich für den Regelfall als orale Erstdosis bei Frauen die Gabe von 10 mg (5-15mg) und bei Männern die von 50 mg (jüngere 25 mg) DHEA bewährt. Nach erfolgter Kontrolle ist dann bei einem Teil der Betroffenen eine weitere Dosisanpassung erforderlich.

Hormonprofil unter individuell adjustierter DHEA-Gabe

Einige Hormonveränderungen nach 3-6 monatiger Substitution mit einer individuell angepassten DHEA-Gabe nach den oben definierten Kriterien sind wie folgt zusammenzufassen (Abb. 4 und 5):

Die maximalen DS-Werte unter Substitution sind deutlich gegenüber den Ausgangswerten angestiegen und entsprechen vorgabengemäß dem Bereich von Tageswerten junger Erwachsener (Kontrollen).

Bei Frauen mit Adrenopause lässt sich parallel dazu im Durchschnitt Testosteron etwa zur Hälfte und Androstendion etwa zu 3/4 der Kontrollwerte bei Jüngeren ausgleichen, während E2 nur einen leichten, nicht signifikanten Anstieg, und E1 einen mäßigen, aber signifikanten Anstieg zu verzeichnen hat (nicht dargestellt).

Bei Männern mit Adrenopause lassen sich gleichzeitig mit der „Normalisierung" von DS auch im Durchschnitt Androstendion zu 2/3 sowie E1 und E2 im Gruppenmittel fast vollständig ausgleichen. Freies Testosteron zeigt im Gruppendurchschnitt nur einen etwa 28%igen Anstieg.

Testosteron und Östrogene unter DHEA bei Männern

Die beobachteten Veränderungen beim freien Testosteron und den Östrogenen in der Männergruppe unter DHEA bedürfen der weiteren Differenzierung (Abb. 5).

Die Daten zeigen, dass Testosteron durch DHEA dosisbedingt einen bestimmten absoluten Konzentrationsanstieg im Blut aufweist. Unter prozentualer Betrachtungsweise kann ein solcher Anstieg bei sehr niedrigen Ausgangswerten durchaus 25 bis über 100% ausmachen. Je höher und physiologisch-jünger jedoch die Ausgangsspiegel des Testosterons sind, umso geringer fallen rechnerisch die prozentualen Anstiege aus und sind schließlich bei hohen Testosteronwerten nicht mehr signifikant nachweisbar (nicht dargestellt). Hierbei ist zu beachten, dass bei hohen Werten gesunder Kontrollen, also unter physiologischen Bedingungen, das morgendliche hohe Testosteron bereits zur Mittagszeit durch die diurnale Rhythmik signifikant abfällt (Bremner et al., 1983), folglich ein ausbleibender Abfall unter DHEA-Einnahme dann schon der Nachweis eines pharmakologischen Effekts sein kann.

Auch bei den Östrogenveränderungen ist die Ausgangssituation entscheidend, wie die Analyse der Daten ergab und wodurch die erhebliche Streuung innerhalb der Gruppenwerte (Abb. 5) bedingt ist. Die Mehrzahl der Männer unseres Kollektivs mit ausgeprägter Adrenopause haben kaum messbare (E2 kleiner 10 pg/ml; E1 kleiner 20 pg/ml) oder sehr niedrige (E2 10-18 pg/ml; E1 20-30 pg/ml) Östrogenkonzentrationen im Blut. In dieser Gruppe lassen sich allein durch die DHEA-Substitution unter den hier gewählten Kriterien bei etwa 2/3 der Männer sowohl E1 als auch E2 in den physiologischen Bereich anheben, bei den restlichen gelingt kein signifikanter Nachweis einer entsprechenden Metabolisierung (nicht dargestellt). Andererseits können die Ausgangswerte der Östrogene bereits vorab erhöht sein (E2 größer 42 pg/ml; E1 größer 55 pg/ml), was vorzugsweise bei Männern mit ausgeprägter viszeraler Adipositas, Fettleber, Zinkmangel oder gar metabolischem Syndrom anzutreffen ist. Hier führt dann eine DHEA-Gabe zu einem weiteren Anstieg der E1- und etwas geringer auch der E2-Spiegel, was zu einer Verstärkung der unphysiologisch hohen Östrogensituation führt. Die Östrogenbestimmung bei Männern (E1, E2) vor und nach DHEA-Gabe ist daher unverzichtbar.

Folgerungen:

1. Orales DHEA im individuell adjustierten Dosisbereich führt bei Männern zu einem leichten absoluten Testosteronanstieg, dessen Nachweis und prozentuales Ausmaß vom Ausgangswert und der Tagesrhythmik abhängig ist.

2. DHEA kann bei der Mehrzahl der Männer erniedrigte Östrogenspiegel wieder normalisieren, was bei einer Minderheit nur unter wesentlich höheren Dosierungen gelingt. Sind die Ausgangswerte der Östrogene bereits primär erhöht, ist dosisabhängig mit einer weiteren Steigerung im pathologischen Bereich zu rechnen, dessen klinische Auswirkungen zu berücksichtigen sind.

Klinische Aussagen und Diskussion

Die klinischen Daten unserer 5-jährigen Anwendung von DHEA bei einer alterstypischen Adrenopause bei Männern und Frauen werden derzeit mit Labordaten zusammengetragen und ausgewertet. Vorläufige Tendenzen fließen in Ergänzung zu den hier dargestellten Dosisfindungs-Ergebnissen in die folgende Diskussion ein.

Symptomatik

Die klinischen Symptome eines allgemeinen Androgenmangels im Alter sind vielfältig und in den einschlägigen Lehrbüchern und Übersichten dokumentiert (Oddens u. Vermeulen, 1996; Huber, 1998; Nieschlag u. Behre, 1998; Leidenberger, 1998). In Übereinstimmung damit sehen auch wir im Vordergrund stehend chronische Müdigkeit, körperlichen und geistigen Leistungsabfall, Stressintoleranz, Immunschwäche, Libidoverlust, Störungen des Fettstoffwechsels inklusive Cholesterinanstieg, viszerale Fettvermehrung, trockene Haut, Muskel-/Haut-Atrophie, nachlassende Körperbehaarung und Arthrose/Osteoporose. Auch eine nachlassende Gedächtnisfunktion lässt sich hier mit zuordnen.

Bei Männern kommt nächtliches Schwitzen und eine depressive Stimmungslage hinzu als Ausdruck eines Östrogenmangels, der erstmals Schwellenwerte unterschreitet (eigene Daten). Denn der Androgenabfall aus welcher Ursache auch immer führt auch zur Reduzierung der basalen Östrogenspiegel des Mannes, was bei der Frau maskiert werden kann, solange noch die zyklische Östrogenproduktion für Ausgleich sorgt. Wie von der klimakterischen Frau bekannt, klingt auch beim Mann diese Symptomatik durch Desensibilisierung nach einer gewissen Zeit ab (eigene Daten).

Die Vielzahl der gestörten Funktionsbereiche spiegelt anschaulich die komplexen systemischen Wirkungen der Steroidhormone wider, sowohl auf Organe, als auch auf den Stoffwechsel sowie auf Neurotransmitter, um Beispiele zu nennen. Der Androgenverlust entsteht – neben nachlassender Metabolisierung im ZNS – hauptsächlich durch den altersbedingten Rückgang der NNR- und Gonadenfunktion, also der Adrenopause und Gonadopause bei Mann und Frau. Da beide Geschlechter hierbei unterschiedliche Ausprägungen haben, differiert entsprechend das diagnostische Hormonprofil und eine hormonelle Ersatztherapie.

Die Adrenopause hat Enzym- und Hormondefizite zur Folge, die als alterstypische partielle NNR-Insuffizienz angesehen werden können (Alesci & Bornstein, 2001). Zur Lebensmitte (fünfziger Lebensjahre) kann sie bereits soweit fortgeschritten

sein, dass die obige klinische Symptomatik mit entsprechendem Leidensdruck deutlich resultiert. Sie wird durch Auswirkungen des relativen Hyperkortizismus noch erweitert, was wir mit Ungeduld, Infektanfälligkeit, Immunschwäche, Hypertonie und fortschreitender Osteoarthrose assoziiert finden.

Hormonprofil

Das morgendliche Hormonprofil im Blut belegt im Vergleich zu Durchschnittswerten von Fünfundzwanzig- bis Dreißigjährigen das Ausmaß der individuellen AP: Wir finden in Übereinstimmung mit der Literatur, wie bereits ausgeführt, DS meist um 50-90% erniedrigt, entsprechend auch DHEA, A und 17-Hydroxyprogesteron. Wer im höheren Alter hier nur wenig verminderte Hormonwerte hat, der ist möglicherweise genetisch besser als der Durchschnitt ausgestattet (Rotter et al., 1985) oder hatte früher eine adrenale Hyperandrogenämie, wie die Anamnese sowie residuale Androgenisierungsmerkmale noch belegen können. Bei Männern kann E2 (weniger aber E1) auf nicht meßbare Werte (kleiner 10 pg/ml) abgefallen sein, was mit Schwitzen, Depressionen und oft auch erektiler Dysfunktion assoziiert ist. Freies T ist je nach beeinträchtigter Gonadenfunktion leicht oder stark erniedrigt, Kortisol nicht vermindert, anderenfalls läge eine generelle Insuffizienz der Nebennierenrinde (oft stressbedingt) oder beispielsweise eine Suppression durch Kortikoidgabe vor. Veränderungen beim SHBG, IGF-1, IGF-BP3, Leptin und der Insulinsensitivität u.v.m. sind im Zusammenhang mit einem metabolischen Syndrom und der Somatopause zu diskutieren.

Nicht alle Patienten leiden trotz ähnlich erniedrigter DS-Werte subjektiv gleichermaßen. Dann lässt sich ein hohes T (eher bei Männern) und/oder hohe Wachstumshormonwirkung (IGF-1) nachweisen, was offensichtlich einen DHEA-Mangel subjektiv bezüglich der Vitalität kompensieren kann (eigene Daten). Trotzdem sind die objektiven Befunde der Adrenopause gut belegbar.

Substitution bei Männern

Männer mit klinischem Androgenmangel weisen in unserem Kollektiv überwiegend eine fortgeschrittene Adrenopause (DS-Mangel) kombiniert mit geringfügiger Gonadopause (T-Mangel) als Störungsursache auf. In diesen Fällen ist für uns der erste therapeutische Schritt die individuell angepasste Substitution mit DHEA (oral 25-100 mg täglich, morgens; bei leichter Kumulation nur 6x pro Woche). Als Ziel dient ein kurzfristiger maximaler Blutspiegel (mittags 3-5 Stunden nach DHEA-Einnahme) zwischen 4 und 5 µg/ml, ein Bereich, wie er bei gesunden jungen Männern im 25. bis 30. Lebensjahr im gesamten Tagesverlauf gemessen wird.

Hierdurch können, wie obige Ergebnisse belegen, die altersreduzierten Blutspiegel von DS und meist auch von E1, E2 sowie mit Einschränkung A ausgeglichen werden, wenn man die kurzfristigen maximalen Plateauwerte zugrunde legt. Sie scheinen für die biologische Wirkung, vermittelte über Rezeptorkinetik und molekularbiologische Folgeprozesse, ausschlaggebend zu sein, wenn die gute

Compliance und die klinischen Effekte als Beleg herangezogen werden (eigene Daten). Im Tagesdurchschnitt sind die jeweiligen Blutspiegel dann aber deutlich niedriger als bei jungen Erwachsenen. Dazu muss jedoch individuell dosiert werden, was wir ausdrücklich fordern (Römmler u. Hoegg, 2000b) und wie es in der Endokrinologie auch bei anderen Hormonsubstitutionen, beispielsweise bei der Schilddrüse, etabliert ist. Andere substituieren unabhängig vom Ausmaß einer vermuteten Adrenopause mit einheitlichen Dosierungen von meist 50 bis 100 mg DHEA täglich bei Männern (bzw. 25 oder 50 mg bei Frauen) und erreichen hierbei basale Blutspiegel im bis oberhalb des Bereichs von jungen Erwachsenen (Yen et al., 1995; Wolf et al., 1997; Morales et al., 1998; Arlt et al., 1999a; Legrain et al., 2000; Baulieu et al., 2000). Die Spitzenwerte von DS einige Stunden nach solchen DHEA-Gaben bei lediglich altersreduzierter Sekretion werden aber häufig erheblich überphysiologisch zu erwarten sein, was bei krankhaftem oder experimentellem Totalausfall des adrenalen DHEA junger Menschen möglicherweise nicht so stark auftritt (Arlt et al., 1998; Arlt et al., 1999b). Jedoch steht der Beweis aus, dass unphysiologisch hohe Einstellungen gesundheitlich von Vorteil sein sollen. Zumindest werden nach 12 Monaten gegenüber 6 Monaten einer solchen eher als pharmakologisch anzusehenden Medikation bei Männern und Frauen bereits abfallende Blutspiegel von DS beobachtet (Baulieu et al., 2000), möglicherweise durch negativen Feedback oder Downregulation bedingt. Wir haben bei Überdosierung von DHEA gehäuft Müdigkeit registriert (eigene Daten), was durch energieeinsparende mitochondriale Effekte bedingt sein könnte.

Da die Konzentration des T dosisbedingt durch DHEA um einen bestimmten kleinen Betrag im Blut ansteigt, lässt sich damit auch bereits der adrenale Anteil eines T-Defizits ausgleichen. Der Anstieg kann bei deutlich erniedrigten Ausgangswerten von T dann 25 bis 100 % ausmachen, bei höheren Ausgangsspiegeln prozentual entsprechend weniger. Falls DHT oder E1 deutlich überphysiologisch ansteigt, kann DHEA suboptimal dosiert oder gar transdermal appliziert werden. In wenigen Fällen gelingt keine ausreichende Metabolisierung zu E2, so dass bei entsprechender Klinik zusätzlich entweder Testosteron transdermal oder Androstendion oral (King et al., 1999; Römmler u. Hoegg, 2000a; Römmler u. Rotter, 2001), aber auch kurzfristig E2 transdermal in kleinsten Dosen Abhilfe schaffen kann (eigene Daten). Eine orale Gabe natürlicher Östrogene verbietet sich beim Mann, da hieraus unphysiologisch hohe, teils exzessiv erhöhte Östradiol- und vor allem Östronwerte resultieren (eigene Daten), die ein hohes Risiko darstellen (Coronary Drug Project, 1970; 1973).

Liegt neben einer Adrenopause zusätzlich eine fortgeschrittene Gonadopause mit entsprechend niedrigen Testosteronspiegeln und deutlicher klinischer Symptomatik vor (Libidoverlust; metabolisches Syndrom), muss zunächst deren Ursache abgeklärt werden (Bliesener et al., 2001). Hierbei ist neben anderen Parametern die LH-Bestimmung unverzichtbar. Liegen alterstypische Veränderungen einer Gonadopause vor, wäre LH ansteigend, handelt es sich beispielsweise um eine stress- oder belastungsbedingte hypothalamische Downregulation, ist LH niedrig bis hypogonadotrop (Römmler u. Rotter, 2001). Die Therapie der Gonadopause richtet sich an der Ursache aus.

Substitution bei Frauen

Hier muß zur Vermeidung von androgenisierenden Nebenwirkungen strikte Dosiskontrolle zum Ausgleich der Adrenopause erfolgen, meist reichen 10 oder 15 (5-50) mg DHEA täglich morgens oral aus (bei leichter Kumulation nur 6x pro Woche), wie obige Daten belegen. Als Ziel hat sich bei uns ein kurzfristiger maximaler Blutspiegel zwischen 1,8 und 2,8 µg/ml (3-5 Stunden nach der DHEA-Einnahme) in den physiologischen Tagesbereich junger Frauen hinein bewährt. Hierdurch sind DS, DHT und E1 im Schnitt normalisierbar, T und A nur partiell, E2 bleibt unverändert. Andere bevorzugen Dosierungen von 25 oder 50 mg DHEA einheitlich für Frauen (Yen et al.,1995, Arlt et al., 1998; Arlt et al., 1999b; Baulieu et al., 2000). Über hierbei in gewissen Häufigkeiten zu erwartende Nebenwirkungen wie Androgenisierungen oder Müdigkeit (eigene Daten) wurde nicht berichtet. Auch hier gilt das oben Gesagte über den fehlenden Nachweis, dass solche aus unserer Sicht unphysiologisch hohen DS-Spiegel gegenüber eher physiologischen Konzentrationen über längere Zeit nicht ungünstig sein und einen gesundheitlichen Vorteil haben sollen.

Zusätzlich zur Substitution der Adrenopause werden bei fortgeschrittener Gonadopause (Postmenopause) in unseren Kollektiven auch Östradiol transdermal in Kombination mit physiologischem Progesteron substituiert. Bei weiterhin bestehenden Libidoverlust und/oder Vitalitätsmangel in Gegenwart erniedrigter Testosteron- und Androstendionspiegel hat sich der Ausgleich von T, meist durch seinen Präkursor Androstendion in kleinen Mengen oral substituiert, auch bei Frauen bewährt (eigene Daten). Zur Vermeidung von Androgenisierungen sollten Androgenpräparate wie DHEA, Testosteronderivate und Androstendion nur gegeben werden, wenn gleichzeitig ein bestehendes Östrogendefizit ausgeglichen wird.

Wichtige Leitlinien zur DHEA-Einstellung einer Adrenopause

Für Frauen und Männer gilt gleichermaßen, dass durch eine DHEA-Substitution nur der adrenale Anteil eines peripheren T- und A-Mangels inklusive der hieraus resultierenden Östrogenspiegel ausgeglichen werden kann. Gonadale oder extraglanduläre Einflüsse müssen gesondert berücksichtigt werden.

Zu den wichtigsten, eigentlich in der Endokrinologie selbstverständlich zu beachtenden Grundregeln sollten die belegte Indikationsstellung mit laborchemischer Differentialdiagnose, die individuelle Dosierung sowie die nachfolgende Kontrolle der Einstellung gehören (Tabelle 1). Durch eine solche Vorgehensweise hat sich beispielsweise die Substitution einer Schilddrüsenunterfunktion mit L-Thyroxin seit Jahrzehnten als nebenwirkungsfrei, aber segensreich bewährt. Eine blinde Substitution mit DHEA nur wegen unspezifischer bzw. vieldeutiger klinischer Symptome ist als ärztlich verantwortungslos zu bezeichnen und meist auch ein wesentlicher Grund für Ineffektivität und nennenswerter Nebenwirkungsrate einer solchen Maßnahme anzusehen.

Neben der Substitution einer Adrenopause mit DHEA in den physiologischen Bereich hinein zeichnet sich sein Einsatz als Pharmakon in hoher Dosierung bei

Tabelle 1. DHEA-Substitution der Adrenopause – drei wichtige Leitlinien

1. Indikation belegen
- Klinische Symptomatik
- Laborchemische Charakterisierung und Differentialdiagnostik

2. Individuelle Erstdosis abschätzen nach
- Grad der NNR-Insuffizienz (DHEA-S)
- Körpermasse (BMI)
- DHEA-Metabolismus (DS, DHT, E1, E2)

⇒ *Frauen: 15 mg (5-25) DHEA, oral, morgens*
⇒ *Männer: 50 mg (15-100) DHEA, oral, morgens*

3. Tagesdosis adjustieren nach Kontrolle
- Blutprobe 3-5 h nach DHEA-Einnahme
- Ziel: 1,8-2,8 µg/ml (F); 3,8-5,2 µg/ml (M)

NNR = Nebennierenrinde; BMI = Body Mass Index; DS = DHEAS;
DHT = Dihydrotestosteron; E1 = Östron; E2 = Östradiol; F = Frauen; M = Männer

bestimmten systemischen Erkrankungen ab, über die an anderer Stelle zu berichten sein wird.

Klinische Wirkungen

Bei adäquater Dosierung und indizierter Substitution wird der Wirkungseintritt einer DHEA-Gabe bereits innerhalb von wenigen Wochen durch Verbesserung der Vitalität und psychischen Ausgeglichenheit bemerkt, was die Compliance einer solchen Anti-Aging Maßnahme erheblich fördert (Tabelle 2). Hier decken sich unsere Daten mit den Berichten anderer Arbeitsgruppen (Morales et al.,1994; Yen et al., 1995; Morales et al., 1998; Arlt et al., 1999b; Bloch et al., 1999; Wolkowitz et al., 1999; Hunt et al., 2000; Legrain et al., 2000), auch wenn nicht alle dies bestätigen

Tabelle 2. Klinische Veränderungen unter DHEA – häufige Patientenberichte

Nach 2-4 Wochen:
Schwitzen beseitigt (Männer)
Depressionen verbessert
Vitalität deutlich gesteigert
Well-being wesentlich verbessert

Nach 4 und mehr Monaten:
Haut glatter und fettiger
Nägel und Haare wachsen verstärkt
Muskulatur kräftiger, mehr Spannung
Miktionsverbesserungen (Männer)
Altersvisus rückläufig
Stresstoleranz erhöht
Infektanfälligkeit reduziert

können (Wolf et al., 1997; Flynn et al., 1999), was wohl an der Indikationsstellung und Dosierung liegen mag.

In unserem Kollektiv trifft dies bei etwa 70 % der Anwender bereits bei der Ersteinstellung zu. Falls nicht, ist die Dosis entweder inadaequat (unterhalb oder oberhalb des Zielbereichs) gewesen, bestand ein zusätzlicher erheblicher (gonadaler) Testosteronmangel oder eine sehr fortgeschrittene Somatopause. Eine Hypothyreose wurde stets vorab abgeklärt und ggf. eingestellt. Speziell bei Männern lässt sich bereits kurzfristig ein klimakterisches Schwitzen beseitigen, wenn ein vorab erniedrigter Östrogenspiegel durch DHEA ausgeglichen werden konnte (eigene Beobachtungen). Da bei Frauen der Testosteronspiegel adrenalen Ursprungs etwa 50% ausmacht, erklärt sich die Verbesserung der Libido durch DHEA, allerdings nur in etwa der Hälfte der Fälle (Morales et al.,1994, Arlt et al., 1999b). Beim Mann ist der Testosteronanstieg unter DHEA gering, trotzdem soll sich die Libido oder gar die erektile Dysfunktion signifikant gegen Plazebo verbessert haben (Reiter et al., 1999; Reiter et al., 2000), was wir in Übereinstimmung mit anderen in keiner Weise belegen können (Morales et al., 1994, Römmler u. Hoegg, 2000).

Organische Veränderungen an beispielsweise Haut, Haaren, Nägeln, Knochen und Fettgewebe benötigen mehrere Monate Zeit, sind dann aber auch objektivierbar (Yen et al., 1995; Diamond et al., 1996; Labrie et al., 1997; Morales et al., 1998; Baulieu et al., 2000; Römmler u. Hoegg, 2000). Diese sind ebenso wie Veränderungen bei klinisch-chemischen Parametern (z.B. Senkung des Cholesterins) in anderem Zusammenhang als mit den hier präsentierten Dosisfindungsergebnissen zu diskutieren.

Nebenwirkungen und Caveat

Eine DHEA-Überdosierung lässt unphysiologische und damit pharmakologische Wirkungen erwarten, die für Nebenwirkungen verantwortlich zu machen sind (Tabelle 3). Besonders bei androgenetisch pädisponierten Frauen konnten wir sofort wieder ein Akne- oder gar Hirsutismusrezidiv beobachten, auch kann sich ein Effluvium verschlimmern. Verstärkte zentrale Wirkungen, besonders wenn abendliche Applikation erfolgt, können zu Ruhelosigkeit und Migräne beitragen. Besonders bei Männern mit primär erhöhten Östrogenspiegeln ist eine weitere Verschlechterung mit nachfolgender LH-Suppression, Libidoverlust und möglicherweise auch Herzrhythmusstörungen zu erwarten. Bei zwei solcher Männer

Tabelle 3. Klinische Nebenwirkungen unter inadäquater DHEA-Dosis – häufige Patientenberichte

Müdigkeit	*Männer mit primär erhöhten Östrogenen*:
Ruhelosigkeit (nachts)	• Hyperöstrogenismus
Migräne	• LH-Suppression
Akne, Hirsutismus	• T-Suppression
Effluvium verstärkt	• Libido-Abfall
Odor (Schweißdrüsen)	

beobachteten wir eine beginnende Gynäkomastie, bei vielen solcher Männer Libidobeeinträchtigungen (dann suboptimal unter Beachtung der Östrogenwerte dosieren). Auch lässt sich ein unangenehmer Odor bei Überdosierung von DHEA beobachten. Alle diese Auffälligkeiten waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen voll reversibel. Gravierende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit DHEA haben wir in all den Jahren nicht beobachten können, was Berichte anderer bestätigt (Morales et al.,1994; Yen et al., 1995; Diamond et al., 1996; Labrie et al., 1997; Morales et al., 1998; Arlt et al., 1999b; Bloch et al., 1999; Flynn et al., 1999; Wolkowitz et al.,1999; Baulieu et al., 2000; Hunt et al., 2000; Legrain et al., 2000).

Zu den Voraussetzungen einer Hormonersatztherapie gehören auch die Abklärung wichtiger Parameter der klinischen Chemie, des Stoffwechsels sowie der Ausschluss von Malignomen bei beiden Geschlechtern. Waren vorab erhöhte Lebertransaminasen im Blut nachweisbar, stiegen diese im Mittel in den folgenden 3-6 Wochen nach Start einer DHEA-Gabe etwas an, um dann wieder abzufallen und im Verlauf weiterer Beobachtungsmonate sogar im Durchschnitt eine Halbierung der Ausgangswerte zu erreichen (eigene Beobachtungen). Ob diese Beobachtungen auf einem Regenerierungseffekt des DHEA an Leberzellen oder auf die stets begleitende orthomolekulare Multivitamin- und Antioxidantiengabe zurückzuführen ist, bleibt spezifischen Untersuchungen vorbehalten.

Selbstverständlich ist beim Mann die urologische Vor- und Verlaufskontrolle inklusive der Prostatabeurteilung und Bestimmung des PSA erforderlich. Wir haben in unserem Kollektiv im Verlauf einer bis 5-jährigen DHEA- Anwendung interessanterweise im Schnitt eine leichte, allerdings nicht signifikante Abnahme der PSA-Spiegel im Blut feststellen können, begleitet von häufig spontan geäußerten Verbesserungen vorab bestehender Miktionsbeschwerden.

Langfristdaten

Wir Menschen haben auch im Alter noch gewisse Mengen von DHEA im Blut, in jüngeren Jahren wurde es in höheren Konzentrationen über Jahrzehnte bei bestem Wohlbefinden produziert. Da aber unsere Gesundheit und Langlebigkeit von vielen Faktoren bestimmt wird, sollten, so meint man zunächst, durch einen einzelnen Aspekt wie DHEA alleine keine gewaltigen Veränderungen zu erwarten sein. Um so überraschender sind epidemiologische Auswertungen aus USA, Kanada, Frankreich und Italien, die beispielsweise fanden, dass Männer mit hohen DS-Spiegeln im Blut seltener an Herzinfarkt verstarben, schlanker und fitter waren, eine hohe Leistungsfähigkeit im Alter hatten und dass bei ihnen eine hohe Lebenserwartung vorlag; gleichzeitig war bei Männern mit niedrigen DS-Werten die Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt und die Sterblichkeitsrate erhöht (Barrett-Connor et al., 1986; 1995; Lacroix et al., 1992; Mitchell, 1994; Herrington, 1995; Berr et al.,1996; Ravaglia et al., 1996; Ravaglia et al., 1997; Abbasi et al., 1998). Auch waren bei Patienten manche Karzinome (Blase, Prostata, Magen, Lunge) mit signifikant niedrigeren DHEA-Spiegeln korreliert (Gordon et al., 1991; Stahl et al., 1992; Gordon et al., 1993; Bhatavdekar et al., 1994). Solche Daten stimulieren die wissenschaftliche Forschung über DHEA, sei es als Wirkstoff an sich oder als begleitendes Symp-

tom übergeordneter Regularien. Die physiologische Langzeitsubstitution bei endokrinologischen Defiziten zumindest in jüngeren Lebensjahren und zunehmend auch im Alter (Insulin, Thyroxin, Östrogene) ist in der klassischen Medizin fest etabliert, dies könnte zukünftig auch für DHEA gelten.

Langfriststudien einer natürlichen DHEA-Substitution im Alter können noch nicht vorliegen, dazu ist diese Vorgehensweise zu jung und noch orientierend. Die durch DHEA erreichten Hormoneinstellungen und ihre in den ersten Wochen bzw. Monaten bewirkten klinischen Veränderungen halten sich über den von uns beobachteten Zeitraum von bis zu 5 Jahren recht konstant. Unsere Daten und Beobachtungen sowie die erstaunlich positiven Beurteilungen der behandelten Patienten beiderlei Geschlechts sollen dazu beitragen, gezielte kontrollierte Studien in den dafür geeigneten Institutionen als lohnend erscheinen zu lassen. Beim Einsatz von DHEA muß man weg von einer blinden Probiermentalität. Eine ärztlich kontrollierte Indikationsstellung und enge Überwachung ist erforderlich, die wissenschaftliche Weiterentwicklung zeitnah zu beobachten und das therapeutische Vorgehen als überwachter Heilversuch entsprechend anzupassen.

Danksagung. Für die konstant präzise technische Durchführung der verschiedenen Hormonbestimmungen wird den medizinisch-technischen Assistentinnen des Hormonlabors, Frau Hermine Schötz, Heidi Gydynia, Elisabeth Lerach, Silke Schorr und Manuela Schreglmann ganz herzlich gedankt.

Literatur

Abbasi A, Duthie EH, Sheldahl L et al. (1998) Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. J Am Geriatr Soc 46: 263-273

Alesci S, Bornstein SR (2001) Intraadrenal mechanism of DHEA regulation: A hypothesis for adrenopause. Exp Clin Endocrinol Diabetes 109, 75-82

Arlt W, Justl HG, Callies F, Reinicke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B (1998) 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 83: 1928-1934

Arlt W, Haas J, Callies F, Reinicke M,, Hubler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B (1999a) Biotransformation of oral dehydroepianderosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. J Clin endocrinol Metab 84: 2170-6

Arlt W, Callies F, Vlijmen van JC, Koehler I, Reinicke M, et al. (1999b) Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med 341: 1013-20

Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B et al. (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc. Natl.Acad.Sci, USA, 97: 4279-4284

Baulieu EE, Robel P (1998) Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. Proc Natl Acad Sci 95: 4089-91

Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS (1986) A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. N Engl J Med 315: 1519-24

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1995) The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. Ann NY Acad Sci 774: 259-70

Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE (1996) Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortility: a French community-based study. Proc Natl Acad Sci USA 93: 13410-5

Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, Mehta RH et al. (1994) Levels of circulating peptide and steroid hormones in men with lung cancer. Neoplasma 41, 101-3
Bliesener N, Redel L, Klingmüller D (2001) Diagnostik und Therapie des zentralen Hypogonadismus beim Mann. Reproduktionsmedizin 17: 79-86
Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA et al. (1999) Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol Psychol 45: 1533-41
Bremner WJ, Vitiello MV, prinz PN (1983) Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab 56: 1278-1280
Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ (1999) Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 340: 424-429
Coevorden van A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M et al. (1991) Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiology 260: 651-61
Coronary Drug Project (1970) Initial findings leading to modifications of its research protocol. JAMA 214: 1303-13
Coronary Drug Project (1973) Findings leading to discontinuation of the 2,5-mg/day estrogen group JAMA 226: 652-57
Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F: Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. J Endocrinol 150, S43-50, 1996.
Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL et al. (1999) Dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging humans. J Clin Endocrinol Metab 84:1527-33
Goncharov NP and Katzya GV (1998) Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the southwestern caucasian mountains. The Aging Male 1: 200-5
Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. (1997) Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 336: 1769-75
Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW (1991) Serum levels of dehydroepiandrosterone and its sulfate and the risk of developing bladder cancer. Cancer Res 51: 1366-9
Gordon GB, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Comstock GW (1993) Serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of developing gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomerkers Prev 2: 33-5
Heller CG and Myers GB (1944) The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. JAMA 126, 472-477
Herrington DM (1995) Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 16, 862- 70
Huber JC (1996) Hormonveränderungen im Alter: genitale und extragenitale Auswirkungen. Gynäkologe 29: 726-734
Huber J (1998) Endokrine Gynäkologie. W. Maudrich, Wien, München, Bern
Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. (2000) Improvement in mood and fatigue following DHEA replacement in a randomised double-blind trial in Addisons´s disease. J Clin Endocrinol Metab 85, 4650-56
King DS, Sharp RL, Vukovich MD et al. (1999) Effect of oral androstendione on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men. JAMA 281:2020-28
Kuhl H (1991) Metabolische Effekte der Östrogene und Gestagene. Gynäkologe 30: 357-369
Labrie F (1991) Intracrinology. Mol Cell Endocrinol 78: 113-118
Labrie F, Belanger A, Van LT, Labrie C et al. (1998) DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. Steroids 63: 322-28
Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B (1997) Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 82, 3498-3505
LaCroix AZ, Yano K, Reed DM (1992) Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of artheriosklewrosis in men. Circulation 86: 1529-35
Leidenberger FA (1998) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, et al. (2000) Dehydroepiandosterone replacement administration: pharmacokonetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 85: 3208-17
Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, Rice T et al. (1994) Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. Circulation 89: 89-93
Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. (1994) Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 78: 1360-1367
Nasr H: Endocrine disorders in the elderly (1983) Med Clin N Amer 67, 481-495

Nieschlag E, Behre HM (Eds.) (1998) Testosterone – Action, Deficiency, Substitution. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Nordin BEC, Crilly RG, Marshall DH, Barkworth SA (1981) Oestrogens, the menopause and the andropause. J Endocr 89, 131-143P

Oddens O u.Vermeulen A, Eds (1996) Androgens and the Aging Male. Parthenon Publishing, New York

Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH (1984) Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab 59, 551-5

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F et al. (1996) The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. J Clin Endocrinol Metab 81, 1173-8

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F et al. (1997) Determinants of functional status in healthy Italian nonagenarians and centenarians: a comprehensive functional assessment by the instruments of geriatric practice. J Am Geriatr Soc 45, 1196-202

Regelson W, Kalimi M (1994) Dehydroepiandrosterone (DHEA) the "mother steroid". I. Immunologic action. Ann NY Acad Sci 719, 553-563

Regelson W, Loria R, Kalimi M (1994) 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, 564-575

Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G et al (1999) Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. Urol 53, 590-95

Reiter WJ, Mock K, Lunglmayr G, Kratzik Sh (2000) Oral dehydroepiandrosterone in erectile dysfunction. A three year experience. The Aging Male 3, Suppl. 1, 69

Römmler A, Hoegg U (2000a) Changes in blood hormone levels in middle aged men after administration of oral androstendione. The Aging Male 3, Suppl 1, 27

Römmler A, Hoegg U (2000b) DHEA substitution in elderly men with adrenopause – a call for individualized dose regimens. The Aging Male 3, Suppl.1, 70

Römmler A, Rotter C (2001) Androgengabe bei Mann und Frau – wann und wie DHEA, Androstendion, Testosteron. Congress compact Verlag Th. Ruttkowski, Berlin , im Druck

Rotter JI, Wong L, Lifrak ET, Parker LN (1985) A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone. Metab Clin Exp 34, 731-36

Stahl H, Schnorr D, Pilz C, Dorner G (1992) Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart disease and under surgery stress. Exp Clin Endocrin 99, 68-70

Thomas G, Frenoy N, Legrain S et al. (1994) Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. J Clin Endocrinol Metab 79, 1273-1276

Walsh JP, Stuckey BGA (2001) What is the optimal treatment for hypothyroidism? MJA 174, 141-3

Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH et al. (1997) Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-beeing inhealthy elderly women and men. J Clin Endocrinol Metab 82: 2363-2367

Yen SSC, Morales AJ, Khorram O (1995) Replacement of DHEA in Aging Men and Women. Potential Remedial Effects. Ann N.Y. Acad Sci 774: 128-142