

Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution

Alexander Römmler

Praxisklinik, Hormonzentrum München, München, Deutschland

Schlüsselwörter

Dehydroepiandrosteron · Adrenopause · Dosisfindung · Klinische Ergebnisse

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Adrenopause ist als alterstypische partielle Nebennierenrindeninsuffizienz durch erniedrigte Blutspiegel von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-Sulfat (DS) bei unverändertem Cortisol charakterisiert. Für DHEA sind eigenständige Wirkungen sowie solche als Vorläufer von Sexualhormonen im ZNS und in der Peripherie etabliert. Günstige epidemiologische Daten höherer DS-Spiegel bei Männern sowie positive klinische Berichte über eine DHEA-Substitution bei beiden Geschlechtern lassen seinen Einsatz zur Prävention und Beeinflussung von Alterungserkrankungen als sinnvoll erscheinen. Bisher wurden tägliche orale Einheitsdosierungen von DHEA mit 50–100 mg bei Männern und 25–50 mg bei Frauen eingesetzt, die meist supraphysiologische Blutspiegel bewirken.

Patienten und Methode: Wir berichten über Dosisfindungsstudien über 6–12 Wochen bei jeweils 100 Männern und Frauen zwischen 46 und 74 Jahren mit Adrenopause, um die individuelle DHEA-Dosis zu ermitteln, welche Tageshöchstwerte von DS, gemessen 3–5 h nach morgendlicher DHEA-Gabe, zwischen 2,0 und 2,8 µg/ml bei Frauen und 4 und 5 µg/ml bei Männern erreichen lässt. Dies entspricht den Blutspiegeln gesunder Erwachsener im dritten Lebensdezenium.

Ergebnisse: Für diese Vorgaben waren 5, 10, 15, 25 oder 50 mg DHEA bei jeweils 18, 26, 34, 19 und 3% der Frauen sowie 15, 25, 50, 75 oder 100 mg DHEA bei 5, 13, 51, 17 und 14% der Männer erforderlich. Hierdurch veränderten sich die Blutspiegel (Mittelwert ± SD) signifikant ($p < 0,01$): a) bei den Frauen bei DS von $0,7 \pm 0,4$ auf $2,4 \pm 0,5$ µg/ml, bei Testosteron von $0,4 \pm 0,4$ auf $0,9 \pm 0,5$ pg/ml und bei Androstendion von $0,8 \pm 0,4$ auf $1,4 \pm 0,4$ ng/ml sowie b) bei den Männern bei DS von $1,4 \pm 0,5$ auf $4,1 \pm 0,7$ µg/ml, bei freiem Testosteron von $10,9 \pm 4,1$ auf $14,7 \pm 4,5$ pg/ml, bei Androstendion von $1,2 \pm 0,5$ auf $2,0 \pm 0,6$ ng/ml, bei Östron von 28 ± 14 auf 41 ± 19 pg/ml und bei Östradiol von 16 ± 8 auf 31 ± 15 pg/ml. Bei inadäquater Dosis wurden Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Ruhelosigkeit, Migräne, Akne/Hirsutismus, Effluvium und Odor bei jeweils 34, 17, 9, 31, 21 und 11% der Frauen festgestellt, die sich nach Dosisadjustierung auf 8, 2, 4, 6, 7 und 0% der Frauen signifikant reduzierten

($p < 0,05$; $p < 0,2$ bei Migräne). **Schlussfolgerung:** Wir empfehlen, eine DHEA-Substitution der Adrenopause mit einer individuell adjustierten niedrigen Dosis von 5–50 mg bei Frauen und 15–100 mg bei Männern in den physiologischen Bereich junger Erwachsener hinein durchzuführen. Dies hat sich nach unseren vorläufigen Daten aus den letzten 5 Jahren sowohl klinisch als auch bezüglich der Patienten-Compliance gut bewährt. Eine überphysiologische Pharmakotherapie mit DHEA erscheint dagegen bei speziellen Erkrankungen wie Kollagenosen indiziert.

Key Words

Dehydroepiandrosterone · Adrenopause · Dose finding · Clinical results

Adrenopause and Dehydroepiandrosterone: Pharmacological Therapy versus Replacement Therapy

Background: Adrenopause is an age-related, partial insufficiency of the adrenal cortex characterized by its low blood levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DS) in the presence of undiminished cortisol levels. A great number of effects in the CNS and in the periphery are known, partially due to DHEA as an independent hormone, partially due to its influence as a precursor of sex hormones. Positive epidemiological data about DHEA on morbidity and mortality in males as well as clinical reports about promising effects of a DHEA supplementation in elderly people suggest that controlled replacement therapy might be useful in the prevention and treatment of degenerative processes in humans. In studies so far a fixed daily DHEA dose of 50–100 mg in men and 25–50 mg in women was used irrespective of the individual extent of the adrenopause. This regimen raised serum levels of DS to and mostly above the upper normal range, thus leading to pharmacological effects.

Patients and Methods: We report about our experiences in DHEA dose finding in 100 men and 100 women with adrenopause, aged between 46 and 74 years, over a period of 6–12 weeks in order to find a suitable daily oral DHEA dose. The aim was to raise the daily DS peak level between 3 and 5 h after the intake in the morning to

2.0–2.8 µg/ml in women and 4.0–5.0 µg/ml in males, levels that are thought to be in the optimal range of healthy adults in the third decennium of their life (controls). **Results:** There were 5, 10, 15, 25 or 50 mg DHEA in 18, 26, 34, 19 or 3% of the women and 15, 25, 50, 75 or 100 mg DHEA in 5, 13, 51, 17 or 14% of the males suitable for that purpose. This adjusted dose regimen raised serum levels (mean values ± SD) significantly ($p < 0.01$): (a) in women in the case of DS from 0.7 ± 0.4 to 2.4 ± 0.5 µg/ml, free testosterone from 0.4 ± 0.4 to 0.9 ± 0.5 pg/ml and androstenedione from 0.8 ± 0.4 to 1.4 ± 0.4 ng/ml, and (b) in males in the case of DS from 1.4 ± 0.5 to 4.1 ± 0.7 µg/ml, free testosterone from 10.9 ± 4.1 to 14.7 ± 4.5 pg/ml, androstenedione from 1.2 ± 0.5 to 2.0 ± 0.6 ng/ml, estrone from 28 ± 14 to 41 ± 19 pg/ml and estradiol from 16 ± 8 to 31 ± 15 pg/ml. In cases of inadequate dosage there were side effects like sleepiness, restlessness, headache, acne/hirsutism, effluvium or odors in a percentage of 34, 17, 9, 31, 21 and 11% of the women, respectively. After having adjusted the individual dosage to meet the proper serum levels of DS, these side effects were significantly reduced ($p < 0.05$; $p < 0.2$ in cases with headache) and found only in 8, 2, 4, 6, 7 and 0%, respectively. In males, such symptoms occurred only occasionally. **Conclusion:** We suggest replacement therapy in cases of adrenopause with an «individually adjusted» low DHEA dose between 5 and 50 mg for women and 15 and 100 mg for men in order to raise DS peak levels into the physiological range of younger adults. This procedure has here been applied routinely for the last 5 years, leading to an excellent compliance of the patients. In contrast, a high-dose pharmacological DHEA administration seems to be suitable for patients with systemic lupus erythematosus and other related diseases.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

Adrénopause et déhydroépiandrostérone: pharmacothérapie ou substitution

Généralités: L'adrénopause est une insuffisance surrénale partielle liée à l'âge, caractérisée par un taux sanguin abaissé de déhydroépiandrostérone (DHEA) et de sulfate de DHEA (DS), le taux de cortisol restant inchangé. On sait que la DHEA déploie au niveau du système nerveux central et périphérique des effets propres ainsi que des effets en tant que précurseur d'hormones sexuelles. Compte tenu de données épidémiologiques favorables chez des hommes présentant des taux élevés de DS et de résultats cliniques positifs dans le traitement substitutif de DHEA chez des hommes et des femmes, sa mise en œuvre préventive et thérapeutique dans certaines affections liées à la sénescence a paru judicieuse. Jusqu'ici, on a administré des doses unitaires de 50–100 mg de DHEA chez l'homme et de 25–50 mg chez la femme; ces doses ont généralement produit des concentrations sanguines supraphysiologiques. **Patients et méthodes:** Nous rapportons les résultats de recherches posologiques menées sur une période de 6–12 semaines chez 100 hommes et 100 femmes âgés de 46 à 74 ans et présentant une adrénopause; il s'agissait de déterminer la posologie individuelle de DHEA qui permettrait d'obtenir des taux sanguins maximaux de DS situés entre 2,0 et 2,8 µg chez la femme et entre 4 et 5 µg/ml chez l'homme, mesurés 3–5 h après la prise matinale de DHEA. Ces taux correspondent à ceux d'adultes en bonne santé au cours de la trentaine. **Résultats:** La dose de DHEA pour atteindre ces taux a été respectivement de 5, 10, 15, 25 et 50 mg chez 18, 26, 34, 19 et 3% des femmes et de 15, 25, 50, 75 et 100 mg chez 5, 13, 51, 17 et 14% des hommes. Les concentrations sanguines (moyennes ± écarts-types) se sont trouvées significativement modifiées ($p < 0,01$) comme suit: a) femmes: de $0,7 \pm 0,4$ à $2,4 \pm 0,5$ µg/ml pour le DS, de $0,4 \pm 0,4$ à $0,9 \pm 0,5$ pg/ml pour la testostérone et de $0,8 \pm 0,4$ à $1,4 \pm 0,4$ ng/ml pour l'androstènedione; b) hommes: de $1,4 \pm 0,5$ à $4,1 \pm 0,7$ µg pour le DS, de $10,9 \pm$

$4,1$ à $14,7 \pm 4,5$ pg/ml pour la testostérone libre, de $1,2 \pm 0,5$ à $2,0 \pm 0,6$ ng/ml pour l'androstènedione, de 28 ± 14 à 41 ± 19 pg/ml pour l'œstrone et de 16 ± 8 à 31 ± 15 pg/ml pour l'œstradiol. En cas de posologie erronée, des effets secondaires tels que fatigue, agitation, migraine, acné/hirsutisme, effluvium, odeur ont été observés chez respectivement 34, 17, 9, 31, 21 et 11% des femmes; après l'ajustement de la posologie, ces proportions ont diminué significativement pour passer à 8, 2, 4, 6, 7 et 0% chez les femmes ($p < 0,05$, $p < 0,2$ pour la migraine). **Conclusion:** Nous recommandons, dans l'adrénopause, une substitution de DHEA à faible dose chez la femme, soit 5–50 mg, personnalisée, ou de 15–100 mg chez l'homme, afin d'obtenir des taux sanguins situés dans la fourchette physiologique du jeune adulte. Compte tenu des observations que nous avons pu faire pendant les 5 dernières années, ce traitement a donné de bons résultats, tant sur le plan clinique que sur celui de la compliance des patients. L'administration de doses supraphysiologiques de DHEA paraît indiquée dans les collagénoses.

Präventive Altersmedizin

Wenn Erwachsene älter werden, lassen sich über Lebensdezenen hinweg typische Rückbildungsprozesse erkennen, die mehr oder weniger stark alle Körperstrukturen, somatische und mentale Funktionen sowie den Metabolismus betreffen [1–6].

Die Altersinvolution und gleichzeitige katabole Stoffwechsellage wird von einem Rückgang der Blutspiegel vieler anaboler Hormone begleitet. Im Vordergrund stehen hierbei für Männer und Frauen Wachstumsfaktoren wie HGH und IGF-1, Steroidhormone wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DS), Testosteron, Östrogene und Progesteron [7]. Solche alterstypischen Defizite sind mit dem verstärkten Auftreten degenerativer Alterserkrankungen assoziiert, die nach einer gewissen Latenzzeit manifest werden können. Dazu zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, Autoimmunerkrankungen, Arthrose, Osteoporose sowie Malignome und Altersdemenz. Die Diagnostik und Therapie solcher Erkrankungen ist die Domäne der klassischen Medizin. Die Anti-Aging-Medizin versteht sich dagegen eher als Präventionsmedizin. Durch Interventionen schon während der Latenzzeit soll der Entwicklung solcher degenerativer Erkrankungen entgegengetreten werden [7].

Der präventive Gedanke ist in der Medizin nicht neu. Etabliert sind z.B. gesundheitsfördernde Ratschläge für die Lebensführung oder frühzeitige Interventionen bei speziellen genetischen Risikofaktoren, die neben relevanter Laborchemie heute zunehmend durch Analyse von Polymorphismen erkennbar sind [8].

Auch der Hormonersatz bei defizitären Situationen zur primären Prävention von Folgeerkrankungen wird seit über 40 Jahren angewandt, beispielsweise durch Östrogene bei der postmenopausalen Frau [2, 9, 10], Testosteron beim älteren Mann [11, 12] oder L-Thyroxin bei

der Altershypothyreose beider Geschlechter [13, 14]. Die verschiedenen anabolen Hormone beeinflussen fast jede Zelle und wirken dort synergistisch zusammen. Da liegt es nahe, dass weitere Aspekte wie die fortgeschrittene Somatopause und die Adrenopause mit Wachstumshormon- bzw. DHEA-Substitution als Ergänzung nun in den Vordergrund rücken. Als effektiver Beitrag zur Verminderung von Morbidität und Mortalität sowie für eine verbesserte Lebensqualität im Alter erscheint sie auch langfristig begründet.

Die Adrenopause

Noch vor der Pubertät beginnt die Adrenarchie. Sie ist durch die ansteigende, adrenale Androgenproduktion mit ihrem Leithormon DHEA sowie Androstendion und Testosteron hormonell charakterisiert. DS stellt in der Peripherie die Speicherform des DHEA dar. Seine Blutkonzentration hat nur geringfügige Tagesschwankungen, ist mittelfristig gut reproduzierbar und besitzt eine hohe adrenale Quellenspezifität [15, 16].

DS erreicht beim Erwachsenen Mitte bis Ende der zwanziger Lebensjahre seine maximalen Blutspiegel [17, 18], wobei Konzentrationen von etwa 2–2,8 µg/ml bei gesunden Frauen und 4–5 µg/ml bei gesunden Männern gemessen werden (eigene Daten). DS ist damit 1000fach höher konzentriert als das DHEA selbst. Nachfolgend setzt kontinuierlich ein Rückgang der adrenalen Androgenproduktion von durchschnittlich 2–3% jährlich ein, fortschreitend entwickelt sich die Adrenopause. 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 ist auch die diurnale Rhythmik durch verminderte nächtliche Anstiege betroffen [19].

DHEA wird auch in den Gliazellen des zentralen Nervensystems in signifikanten Mengen gebildet, seine Konzentration liegt dort 6- bis 8fach höher als im zirkulierenden Blut vor [20, 21]. Die periphere glanduläre Produktion von DHEA erfolgt hauptsächlich unter teilweiser Kontrolle von ACTH in der Zona reticularis der Nebenniere. Es ist zugleich die biochemische Vorstufe für Androstendion und Östron, sowie nachfolgend für die potenten Sexualsteroid Testosteron und 17β-Östradiol, deren Blutspiegel somit in charakteristischen Mengen adrenalen Ursprungs sind [22, 23].

Molekulare Wirkungen von DHEA

Über metabolische und molekularbiologische Wirkungen und Mechanismen von DHEA im Zentralnervensystem und der Peripherie gibt es zahlreiche fundierte Da-

Tabelle 1. Molekulare Wirkungen von DHEA

Pleiotropes DHEA: Molekularbiologie
Vorläufer für Sexualhormone
Stimulator für Wachstumsfaktoren
Neurosteroid (Gedächtnis, Emotionen, Stress)
Lipidregulator
Antioxidans
Immunmodulator

Quellen: Referenzen 19–21, 24–31, 76.

ten, es ist wegen seiner Vielseitigkeit ein pleiotropes Hormon [19–21, 23–29]: Es entfaltet einerseits selbständig direkte Wirkungen als Neurosteroid über N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren, wodurch der Kalziumeinstrom in Neurone stimuliert wird, was für Gedächtnisleistungen essentiell ist. Es antagonisiert den Gammaaminobuttersäure-Rezeptor und moduliert so Emotionen, Sedierung und Ängste. Auch das Sexualverhalten wird im Zusammenspiel mit Pregnenolon modifiziert. Andererseits vermittelt es anabole Effekte über stimulierende und modulierende Wirkungen auf Wachstumsfaktoren und seine Bindungsproteine, greift in das Immunsystem aktivierend und regulierend ein (Konversion der T-Zellen-Subpopulationen als Gegenspieler des Cortisols) und stimuliert peroxisome Proliferationen. DHEA beeinflusst Lipogenese und Lipolyse, senkt hierbei Cholesterin und Lipoprotein(a) über Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sowie Verminderung von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, und 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 (Tab. 1). Neben solchen direkten Wirkungen von DHEA übt es auch indirekt durch seine sexualsteroiden Metabolite entsprechende Östrogen- und Androgenwirkungen aus. Dies geschieht einerseits nach Metabolisierung und nachfolgender Sekretion aus spezifischen Drüsen (z.B. Nebennierenrinde, NNR, Gonaden) sowie andererseits durch intrazelluläre gewebspezifische Konversionen («Intrakrinologie») nach Aufnahme aus dem peripheren Blut [25].

Neben schon länger bekannten zahlreichen Rezeptoren im ZNS (z.B. Interaktionen mit den Rezeptoren von Neurotransmittern) wurden kürzlich die ersten Hinweise auf DHEA-Rezeptoren in der Peripherie gefunden [30, 31].

Tabelle 2. Leitsymptome eines DHEA-Mangels

Leistungsknick, Müdigkeit
Haut-, Muskelatrophie
Muskel-/Fettrelation vermindert
Fettumverteilung zugunsten viszeral
Libido reduziert
Haarverlust
Immun-Autoimmun-Dysregulation
Stressbelastbarkeit reduziert
Gedächtnisminderung
Osteoporose
Vitalitätsmangel mental und somatisch

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. Bei der fortgeschrittenen Adrenopause handelt es sich um eine alterstypische, aber nur partielle Insuffizienz der NNR, da Cortisol bis weit ins Senium hinein fast unverändert hoch im Blut anzutreffen ist [32, 33]. Dadurch unterscheidet sich die Adrenopause von einer generellen NNR-Insuffizienz. Dies ist wichtig, kommt es doch dadurch in der Relation Cortisol 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 [32–40]. Darüber hinaus kann die Adrenopause an praktisch allen typischen Symptomen eines Androgenmangels beteiligt sein [7, 40]. Liegt ein solcher also vor, ist stets zwischen den Anteilen eines gonadalen, adrenalen und extraglandulären Androgendefizits zu differenzieren (Tab. 2).

Altersabfall anaboler Hormone – physiologisch oder pathologisch?

Nachlassende Hormonsekretionen mit zunehmendem Lebensalter sind nur insofern physiologisch, als sie alterstypisch sind. Trotzdem sind sie nicht als gesund oder gar als erstrebenswert anzusehen, da sie für eine optimale Funktion der Zielorgane nicht ausreichend sind. Denn endokrinologisch gesehen handelt es sich um fortschreitende Insuffizienzen, die sich gegenüber solchen Defiziten bei jungen Erwachsenen lediglich durch die andersartige Ursache, nämlich die Folge von generellen Alterungs- bzw. Involutionsprozessen unterscheiden [2, 7, 40].

Defizite sollten ausgeglichen werden. So hat sich die Substitution der Altershypothyreose mit Schilddrüsenhormonen seit Jahrzehnten bewährt [13, 14, 41], der heute weitverbreitete Einsatz von intramuskulärem Testosterondepot bei der Androgenschwäche des Mannes wurde vor etwa 58 Jahren eingeführt [11], die intramuskuläre Kombination Östrogen-Androgen (DHEA-Enanthat, Prasteron) für die Frau ist seit 28 Jahren in Deutschland als zugelassenes und jährlich millionenfach eingesetztes Pharmakon verfügbar [42, 43] und die orale Östrogensubstitution zur Primärprävention bei der ansonsten gesunden postmenopausalen Frau gewinnt seit über 30 Jahren zunehmend an Breite [2, 9, 10, 44]. Der hormonelle Ausgleich einer fortgeschrittenen Adrenopause ist der nächste konsequente Schritt.

Gerade die langjährige Östrogengabe bei der postmenopausalen Frau zeigt drastisch den Unterschied zwischen einer unphysiologisch-hohen Pharmakotherapie und einer physiologischen Hormonsubstitution. Die orale Östrogengabe bewirkt neben starken hepatischen und vaskulären Effekten eine überphysiologische Gesamtbelastung an Östrogenen, die sich durch hohe Östradiol- und Östronspiegel belegen lässt und als Ursache mancher hyperöstrogener Nebenwirkungen angesehen werden kann [7]. Dagegen stellt die transdermale Östrogengabe weitgehendst physiologische Verhältnisse wieder her, womit einige der pharmakologischen Probleme einer oralen Gabe vermieden werden können [7, 45]. Auch bei einer DHEA-Gabe sollte zwischen «Pharmakotherapie» und «Substitution» unterschieden werden, wie weiter unten ausgeführt wird.

Epidemiologie zum DHEA

Eine Reihe von retro- und prospektiven epidemiologischen Studien aus mehreren Ländern assoziieren höhere DHEA-Blutspiegel im Alter mit wesentlichen gesundheitlichen Vorteilen zumindest bei Männern. So fand man beispielsweise, 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 [46–56]. Auch waren bei Patienten manche höheren Karzinomraten mit signifikant niedrigeren DHEA-Spiegeln korreliert [35–38]. Solche Daten stimulieren die wissenschaftliche Forschung über DHEA, sei es als direkter Wirkstoff oder als begleitende Substanz anderer zugrundeliegender Regularien.

Bei älteren und alten Frauen waren in den zitierten Studien keine den Männern vergleichbaren günstigen Assoziationen mit den DHEA-Spiegeln zu beobachten. Dies

mag daran liegen, dass Frauen etwa 50% niedrigere DS-Spiegel im Blut aufweisen als Männer und damit sein Einfluss auf Morbidität und Mortalität möglicherweise geringer zu veranschlagen ist. Vor allem aber ist es denkbar, dass die pathophysiologischen Konsequenzen des dramatischen postmenopausalen Östrogenabfalls durch höhere DHEA-Spiegel im Einzelfall nur wenig kompensiert werden können und daher der Vorteil eines höheren DS-Spiegels bei Frauen in üblichen Untersuchungsdesigns nicht einfach zu erkennen ist.

Aktuelle Problemstellung

Die Arbeiten von Yen et al. [19] und Morales et al. [57] haben ab 1994 schlagartig die Adrenopause und die Möglichkeit seiner oralen Substitution mit DHEA in das Blickfeld der Kliniker gerückt. 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 ihrer Metaboliten 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 weniger Monate.

Seitdem sind unzählige Arbeiten über Teilaspekte einer meist oralen mehrmonatigen DHEA-Anwendung erschienen, von etablierten Indikationen oder gar Anwendungsrichtlinien ist man jedoch noch weit entfernt. Hierbei werden meist unabhängig vom Ausmass eines vermuteten DHEA-Defizits lediglich auf Grund eines erreichten Alters oder einer multikausalen Symptomatik dann Einheitsdosierungen von DHEA eingesetzt. Dies stellt eine Vorgehensweise dar, die aus klassisch-endokrinologischer Sicht verwunderlich erscheint.

DHEA wurde seitens der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft. Daher sind solche – heute meist hochgereinigten – DHEA-Produkte in den USA preiswert frei verkäuflich und können in Deutschland über Apotheken oder Botendienste nach individueller Verschreibung bezogen 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.

Solchen Realitäten dürfen wir uns aber nicht verschliessen, denn das Interesse der Ärzteschaft, der Bevölkerung und der Laienpresse an neuen Behandlungsmöglichkeiten wie solchen mit DHEA ist sehr gross. Die bisher oft unkritische 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, sollen im Zusammenhang mit bis heute publizierten Erfahrungen als derzeitige Standortbestimmung dargestellt werden.

Zur Methodik

Substanzen

DHEA wurde als reines pharmazeutisches Pulver in einer Kapsel auf hypoallergischer Reisstärkebasis verabreicht (LHP, Longevity Health Products Inc., Las Vegas, Nevada, USA; Europavertrieb Vitabasis by LHP Inc.). Qualitätszertifikate über Reinheit und konstante Inhaltsmengen wurden vorgelegt. Die Patienten wurden im Zusammenhang mit dem Einsatz solcher Präparate als kontrollierter Heilversuch auf die Bezugsquellen und gesetzlichen Gegebenheiten unterschriftlich hingewiesen, ein deutschsprachiges Informationsblatt über DHEA wurde jeweils ausgehändigt.

Analytik

Zur spezifischen Hormonanalyse wurden folgende kommerzielle Kits verwendet: Chemilumineszenz, Firma Roche, für DS und Östradiol; RIA-coated tube, Firma Bio Mérieux/Schering, für Progesteron; Firma Biochem für Cortisol und freies Testosteron; Firma DSL für Androstendion und Östron. Wenn Testosteronspiegel dargestellt oder besprochen sind, ist stets die freie (ungebundene) Fraktion gemeint.

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

Probandendesign

Poliklinikpatienten zwischen 45 und 76 Jahren mit chronischer Müdigkeit und Vitalitätsmangel sowie laborchemisch belegtem Defizit an DS. Ausgeschlossen wurden solche mit anderweitigen nicht eingestellten Erkrankungen wie Anämie, Hypo-/Hyperthyreose, Malignom, Diabetes mellitus, klassische adrenale oder hypophysäre Insuffizienz sowie solche unter Medikationen wie Antihypertensiva, Antiepileptika, Kortikoide, Antidepressiva oder Schlafmittel. Nikotin- und Alkoholkonsum wurde nur bei exzessivem Gebrauch ausgeschlossen, ebenso ein Body Mass Index < 19 oder > 34. Bei postmenopausalen Frauen wurden vorab Östrogene transdermal ausgeglichen sowie Progesteron substituiert. Der gonadale Androgenstatus sowie der HGH/IGF-1-Spiegel waren kein Auswahlkriterium. Die Mehrzahl erhielt ein orthomolekular zusammengesetztes Basispräparat von Vitaminen und Mineralien (Orthovital®, Firma Orthomol Deutschland; Optivit®, Firma Vitabasis), leicht zugängliches Kriterium für eine solche Substitution war das Vorhandensein von Leukonychien und/oder eine verminderte antioxidative Kapazität (TAC, Perox; Firma Immundiagnostik).

Definition

Unabhängig davon, ob endogene Hormondefizite vorliegen, werden in der Medizin physiologische Hormone oder potente Derivate davon eingesetzt, um bei speziellen Indikationen supraphysiologische Wirkungen und damit pharmakologische Effekte zu erzielen. Erinnert sei beispielsweise an eine Corticoidmedikation bei immunologischen Erkrankungen. Konsequenterweise werden hierbei auch unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen und abzuwägen sein. Zu einer solchen Pharmakotherapie gibt es auch Indikationen für den Einsatz von DHEA.

Anwendung bei Kollagenosen

Eine hochdosierte Pharmakotherapie mit 200 mg DHEA täglich oral für 7–12 Monate bringt signifikante Verbesserungen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes. Dies ist in zahlreichen Beobachtungsstudien sowie fünf kontrollierten klinischen Studien belegt [58, 59]. Als optimale Einstellung wurden DS-Spiegel von etwa 10 µg/ml gefunden [60]. Neben einem signifikant geringeren Bedarf an Corticoiden sowie verbesserten klinischen und laborchemischen Parametern lässt sich auch ein protektiver Effekt des DHEA auf die corticoidinduzierte Osteopenie erreichen [61]. Als Nebenwirkungen wurden bei 30–40% der Patienten eine meist milde Akne und bei 10–12% ein gewisser Hirsutismus registriert. Die längerfristigen Auswirkungen veränderter Lipidprofile sind noch offen.

Wir haben 1998 und 1999 bei Anwendungen gleicher Indikation und darüber hinaus bei Kollagenosen wie Snedden-Vaskulitis, Churry-Strauss-Syndrom, Morbus Bechterew, systemische Sklerodermie und chronischer Polyarthritid vergleichbare günstige Effekte finden können. Zur Reduzierung der weit überphysiologischen DHEA-Spiegel und damit verbundenen Androgenisierungen haben wir ab dann jedoch eine neue Kombinationstherapie eingesetzt: Die DHEA-Dosis wurde individuell angepasst auf 50–75 mg täglich begrenzt und zusätzlich durch 75–100 mg Pregnenolon täglich oral ergänzt. Wir überblicken jetzt 15 Patientinnen über 2 und mehr Jahre unter einer solchen Kombination, die gute klinische Verbesserungsraten der Kollagenosen, signifikant weniger Corticoidbedarf, deutlich reduzierte Nebenwirkungsraten und vor allem eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität zu verzeichnen haben [62]. Größere und vor allem kontrollierte Studien in dazu geeigneten Institutionen sind erforderlich und erscheinen lohnend.

Definition

Zum Erhalt und zur regelrechten Funktion vieler Eigenschaften des erwachsenen Organismus sind adäquate Hormonspiegel erforderlich. Als optimale Blutspiegel anaboler Hormone wie Androgene, Östrogene, Progesteron und Wachstumsfaktoren werden von uns deren morgendliche Konzentrationen in der dritten Lebensdekade angesehen, bei Frauen zu Zyklusbeginn [7]. In dieser Lebensphase befindet sich der Organismus bezüglich vieler Aspekte in seiner maximalen oder «Peak»-Ausstattung, wie es beispielsweise beim Knochen mit der geläufigen Bezeichnung «peak bone mass» zum Ausdruck gebracht wird [1]. Signifikante Defizite gegenüber solchen anabolen «Peak-Hormonspiegeln» – sei es durch Endokrinopathien oder durch alterstypische Reduktionen – sind mit Involutionsprozessen und Funktionsverlusten sowie der Entwicklung degenerativer Erkrankungen assoziiert [2, 5, 7, 10, 23, 40, 63–65].

Zur Vermeidung solcher Folgen werden lehrbuchmäßig schon lange in der klassischen Medizin hormonelle Defizite durch Endokrinopathien möglichst vollständig und konsequent ausgeglichen (substituiert), wie es sich beispielsweise bei der (sub)totalen Insuffizienz der Nebenniere oder des Hypophysenvorderlappens bewährt hat [63]. Eine Substitution wird bei Fortbestehen der Defizite über die gesamte Lebensspanne des Betroffenen fortgeführt. Bei adäquater Applikation und ausreichender Dosierung, jedoch nicht über den Bereich der physiologischen Peak-Hormonspiegel hinaus, ist nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen [5, 7, 10, 12, 23, 63, 66, 67]. Dies gilt im Prinzip auch für eine Substitution mit DHEA.

Anwendungen

Bei Patienten mit primärer oder sekundärer Nebenniereninsuffizienz werden trotz adäquater Substitution mit Gluko- und Mineralocorticoiden weiterhin Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, der Sexualität, der Aufmerksamkeit, Ausdauer und Fähigkeit zur Initiative und Innovation sowie der Stimmungslage (Depressivität, Ängstlichkeit) gefunden [68, 69]. Bereits solche Störungen lassen sich durch DHEA (jeweils Einheitsdosierungen von 25–100 mg oral täglich) innerhalb einiger Monate signifikant verbessern. Daher gilt heute die DHEA-Substitution bei Insuffizienz der NNR (auch als Folge von Corticoidmedikationen) als durch kontrollierte Studien gesichert und etabliert [69–74].

Bei älteren und alten Patienten oder Probanden mit ähnlichen Symptomen wurden in kontrollierten Studien Therapieerfolge durch mehrmonatige DHEA-Gaben – wiederum mit Einheitsdosierungen zwischen 25 und 100 mg täglich – berichtet. Als Kriterien wurden Verän-

derungen bei Parametern wie Wohlbefinden, Depressionen, Sexualität, Seneszenz, Muskel-Fett-Relation, Haut-, Sebum-, Regulations- und Haarparameter von Axilla und Pubes, Dichtende, Kognition und vieles mehr herangezogen werden neue Daten publiziert mit zunehmend längeren Beobachtungszeiträumen.

Abweichend hiervon berichten jedoch die Arbeitsgruppe von Allolio und Artz sowie teilweise auch Flynn, bei älteren gesunden Probanden keine signifikanten Verbesserungen durch DHEA innerhalb von 3 Monaten beobachtet zu haben [77, 92]. Wir vermuten, dass ältere Männer von DHEA nicht profitieren würden. Diese Folgerung ist nicht nachvollziehbar. Derzeit ist nur solches Probanden akzeptiert, die bezüglich ihres Wohlbefindens und sexueller Scores völlig gesund waren und diesbezüglich in umfangreichen klinischen und psychologischen Prüfungen keine Beeinträchtigungen aufweisen hatten. Und genau diese «gesunden» Kriterien wurden dann unter zusätzlicher DHEA-Gabe als potentielle «Erfolgparameter» einer eventuellen Verbesserung durch DHEA herangezogen, was ja kaum noch möglich ist. Die Folgerung hätte also eher lauten müssen, dass bei solchen unbeeinträchtigten Parametern durch eine zusätzliche DHEA-Gabe keine überphysiologischen, also keine Dopingeffekte zu beobachten sind. Korrekterweise formulierten andere, dass beim Vorliegen verminderter Parameter im Alter durch 12-monatige DHEA-Gabe keine signifikante Verbesserungen im Sinne eines «Anti-Aging» zu erzielen gewesen seien, jedoch darüber hinaus «DHEA kein Doping» bewirkt wurde [80].

Dosierungen zur Substitution (pharmakologisch versus physiologisch)

Hohe Einheitsdosierung

Die meisten klinischen Studien wurden bisher unabhängig vom Ausmass einer Adrenopause mit Einheitsdosierungen von 50 mg DHEA oral täglich durchgeführt, wenige mit 25 mg oder 100 mg und mehr. Solche Standarddosierungen sind unangewöhnlich.

Zum einen wurde bei der Dosisauswahl nicht zwischen Frauen und Männern unterschieden [19, 57, 69, 80, 92, 94], was angesichts der fast doppelt so hohen physiologischen DS-Blutspiegel bei Männern gegenüber Frauen verwunderlich erscheint.

Zum anderen sind solche Dosierungen im Durchschnitt zu hoch, werden bei noch 24 h nach DHEA-Gabe basale DS-Blutspiegel erreicht, die dann durch eine weitere DHEA-Gabe im Verlauf der nächsten Stunden nach Resorption im Metabolismus noch zusätz-

lich ansteigen [19, 57, 69, 80, 93–96]. Bei krankhafter totaler Insuffizienz oder corticoidbedingter totaler Suppression der NNR junger Menschen mag eine solche hohe DHEA-Dosis über längere Zeit möglicherweise nur zu leicht überphysiologischen DS-Blutspiegeln führen [69, 97], bei alterstypischer Adrenopause unterschiedlichster Progression sind hierbei jedoch im Schnitt kräftig erhöhte DS-Spiegel zu beobachten [7, 98]. Es steht der Beweis aus, dass solche unphysiologisch hohen Einstellungen gegenüber physiologischen Spiegeln gesundheitlich von Vorteil sein sollen, zumindest wird bei solchen Studien bereits über Akne und andere leichte Androgenisierungen berichtet. Ferner werden nach 12 Monaten – gegenüber 6 Monaten – einer solchen eher als pharmakologisch anzusehenden Medikation bei Männern und Frauen bereits abfallende basale Blutspiegel von DS beobachtet [80], möglicherweise durch negatives Feedback oder Abregulierung bedingt. Wir haben bei Überdosierung von DHEA gehäuft Müdigkeit registriert [7], was durch energieeinsparende mitochondriale Effekte bedingt sein könnte.

Als Begründung für die (hohen) Dosierungen in solchen Studien wird angeführt, dadurch über 24 h wieder physiologische Androgenspiegel im Blut zu erreichen, wobei u.a. DS, Testosteron und Androstendion herangezogen werden [19, 57, 69, 80, 97]. Periphere Androgene wie Testosteron und Androstendion werden jedoch in beträchtlichen Anteilen aus nichtadrenaler, vor allem gonadaler und auch extraglandulärer Quelle sezerniert, deren Kapazitäten mit zunehmenden Alter ebenfalls zurückgehen können [12, 16, 67]. Will man also deren Defizite gleichzeitig durch DHEA mit ausgleichen, muss unweigerlich eine über adrenale Erfordernisse hinaus höhere DHEA-Menge eingesetzt werden, wodurch überphysiologisch hohe DS-Spiegel erreicht werden. Durch adrenales DHEA auch gonadale Testosterondefizite ausgleichen zu wollen, würde also einer überphysiologischen adrenalen Pharmakotherapie entsprechen. Es stellt dann aber keinen endokrinologisch sinnvollen Ersatz einer Adrenopause mehr dar. Aus endokrinologischer Sicht ist es erstaunlich, dass einige sogar als Nachteil einer als adäquat angesehenen adrenalen DHEA-Substitution auflisten, dass damit bei Männern (bzw. bei Frauen) nicht auch ein testikuläres (bzw. ovarielles) Testosterondefizit mit ausgeglichen werden könnte [80, 99].

Niedrigere Einheitsdosierung

Kürzlich wurde in einer kontrollierten Studie erstmals mit 20 und 30 mg DHEA oral täglich (Lebensalter über bzw. unter 45 Jahren) über 6 Monate bei Frauen mit Hypopituitarismus berichtet. Die Autoren dokumentieren deutliche klinische Verbesserungen diverser Parameter ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Sie empfehlen, eine solche «niedrigdosierte» DHEA-Gabe, die aus unserer Sicht für Frauen noch immer als hoch anzusehen ist,

der bisher meist praktizierten 50-mg-Einheitsdosis vorzuziehen [74].

Individuell angepasste Substitution

Kinetikstudien von uns nach Einnahme von 25 oder 50 mg DHEA oral bei Probanden mit NNR-Insuffizienz oder Adrenopause ergaben in Übereinstimmung mit anderen einen maximalen Anstieg («Peak-Bereich») im Blut nach 3–5 h für DS und andere Androgene [7, 19, 28, 98]. Mit diesen Dosierungen werden bei Frauen im Durchschnitt wesentlich höhere DS-Peak-Spiegel erreicht, als gesunde junge Erwachsene als Tagesspitzenwert aufzuweisen haben. Wir haben ferner gezeigt, dass anschließend die DS-Werte steil abfallen und nach 10 bzw. 24 h individuell unterschiedlich entweder die Ausgangswerte wieder erreicht sind oder noch erhöht angetroffen werden können [7].

Hieraus haben wir zwei Empfehlungen zur DHEA-Substitution bei Männern und Frauen abgeleitet [7, 98], die hier zu bekräftigen sind:

Tabelle 3. Individuell adjustierte DHEA-Substitution (5–100 mg): Häufigkeitsverteilung einer oralen DHEA-Dosis bei Adrenopause

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

Jeweils 100 Patienten zwischen 46 und 74 Jahren mit individuell fortgeschrittener Adrenopause. Substitution mit DHEA zur Einstellung auf Blutspiegel von DS zwischen 2 und 2,8 µg/ml bei Frauen und 4 und 5 µg/ml bei Männern, jeweils 3–5 h nach DHEA-Einnahme. Dargestellt Häufigkeitsverteilung der Dosierungen in Prozent. Römmler A., Hormonzentrum München, 2002.

Eine Dosiskontrolle sollte durch eine Blutprobe zwischen 3 und 5 h nach einer DHEA-Einnahme erfolgen (DS-Peak-Werte).

Es sollte individuell eine solche DHEA-Dosis gewählt werden, die DS-Peak-Werte junger gesunder Erwachsener im Blut nicht übersteigen lässt. Diese betragen für Frauen etwa 2–2,8 µg/ml und für Männer 4–5 µg/ml.

Wendet man diese Richtlinien bei der Adrenopause an, dann werden zur individuellen DHEA-Substitution für Frauen Dosierungen zwischen 5 und 50 mg oral täglich benötigt, mit einer beispielhaften Häufigkeitsverteilung, wie sie hier in einem neuen Kollektiv aufgeschlüsselt wurde. Für Männer lagen die entsprechend benötigten DHEA-Dosierungen zwischen 15 und 100 mg täglich (Tab. 3).

Durch adäquaten Ausgleich der Adrenopause mit DHEA können die DS-Spiegel regelrecht und vollständig substituiert werden, die nachfolgend metabolisierten Steroidhormone, die auch noch von anderen Quellen ins Blut sezerniert werden, nur partiell (Tab. 4).

In den Kollektiven mit individuell angepasster DHEA-Substitution liessen sich bei Frauen bzw. Männern im Durchschnitt die Testosteronspiegel um 125 bzw. 35%, die Androstendionspiegel um 57 bzw. 66%, Östronspiegel um etwa 40 bzw. 46% und Östradiol um etwa 15 (nicht-signifikant) bzw. 93% anheben. Diese Metaboliten lagen daher – bis auf die Östrogenspiegel beim Mann – meist noch unterhalb der physiologischen Konzentrationen junger Erwachsener und müssen daher gegebenenfalls durch geeignete Substitution anderer glandulärer Defizite wie die der Gonaden ausgeglichen werden. Dies war bei den Frauen bereits mit Östrogenen geschehen.

Männer können im Alter unterschiedliche Östrogenentgleisungen aufweisen, was bei einer nachfolgenden DHEA- genauso wie bei einer Testosterongabe zu berücksichtigen ist. Ein Testosteron- und DHEA-Defizit würde

Tabelle 4. Veränderungen von androgenen und östrogenen Blutspiegeln bei Männern und Frauen mit Adrenopause durch individuell adjustierte orale DHEA-Gabe nach Tabelle 3

	DS µg/ml	Freies Testosteron pg/ml	Androstendion ng/ml	Östron pg/ml	Östradiol pg/ml
Frauen					
Kontrollen	2,2 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5	43 ± 10	54 ± 8
Adrenopause	0,7 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,8 ± 0,4	–	–
Mit DHEA	2,4 ± 0,5*	0,9 ± 0,5*	1,4 ± 0,4*	–	–
Männer					
Kontrollen	4,3 ± 0,8	23,2 ± 5,4	2,1 ± 0,5	40 ± 10	30 ± 7
Adrenopause	1,4 ± 0,5	10,9 ± 4,1	1,2 ± 0,5	28 ± 14	16 ± 8
Mit DHEA	4,1 ± 0,7*	14,7 ± 4,5**	2,0 ± 0,6*	41 ± 19*	31 ± 15**

Kontrollen: 24–30 Jahre, gesunde Frauen (2.–5. Zyklustag) und gesunde Männer; – = entfällt wegen Östrogensubstitution; Mittelwerte ± SD; * p < 0,01; ** p < 0,05. Hormonzentrum München.

erniedrigte Östrogenspiegel bedingen. Vermehrtes Fettgewebe bzw. eine vermehrte Aromataseaktivität können dagegen zu erhöhten Östrogenspiegeln führen. Daher ist vor einer DHEA-Substitution bei Männern die Bestimmung des Östradiol- und Östronspiegels unverzichtbar [7, 98].

Sind niedrige Östrogenspiegel als Folge eines Androgenmangels die Ursache von nächtlichem Schwitzen bei Männern, dann verbessert oder beseitigt sich diese Symptomatik bereits nach wenigen Tagen unter einer passenden DHEA-Substitution [7].

DHEA wird bei beiden Geschlechtern in nennenswerten Umfang zu Testosteron metabolisiert. Ein dosisbedingter absoluter Testosteronanstieg im Blut ist jedoch unter prozentualer Betrachtungsweise vom Ausgangswert abhängig. Liegen beispielsweise bei Männern noch hohe «gesunde» Testosteronspiegel vor, die physiologischerweise sogar durch die zirkadiane Rhythmik im Verlauf der ersten Tageshälfte abnehmen, dann kann nach DHEA-Gabe meist kein signifikanter Testosteronanstieg über den Ausgangswert hinaus beobachtet werden – bei primär deutlich erniedrigten Ausgangswerten jedoch sehr wohl [7].

Werden nach Dosiskontrolle unter DHEA nur grenzwertig hohe bzw. leicht erhöhte DS-Peak-Spiegel nach obigen Kriterien angetroffen, kann zur Vermeidung einer Kumulation statt einer Dosisreduktion auch mit der täglichen Einnahme sonntags pausiert werden.

Wirkungseintritt

Bei adäquater Dosierung treten die ersten positiven Wirkungen einer DHEA-Gabe schon innerhalb von 1–4 Wochen auf. Hierzu zählen die Verbesserung der Vitalität und der psychischen Belastbarkeit und Ausgeglichenheit [7, 69, 78, 79, 89, 93, 98]. Bleiben diese Effekte aus, liegt entweder eine Unter- bzw. Überdosierung vor, oder andere erhebliche Störungsursachen mit ähnlicher Symptomatik überlagern die Massnahme. Hierbei kann es sich um Daten nach beispielsweise um einen erheblichen Testosteron- oder Wachstumshormonmangel handeln, eine Hypothyreose oder auch um erheblichen chronischen Stress.

Üblicherweise sind auch die blutchemischen Veränderungen, vor allem die Hormonspiegel, bei der ersten Kontrolle in vielleicht 4–5 Wochen schon dosisentsprechend angepasst [7, 28, 57, 75, 76, 86, 93, 95–97]. Organische Veränderungen, auch äusserlich sichtbare wie an Haut, Haaren, Nägeln [7, 74, 80–83], erst recht der Körperzusammensetzung bezüglich Muskel-/Fettrelation [19, 57, 66, 76, 80, 84, 94], Knochen [80–82, 84, 90] und anderem [66, 87, 94] benötigen mehrere Monate Zeit. Sie sind darüber hinaus von weiteren Ko-Medikationen anderer ana-

bolter Hormone und ausreichender Zufuhr essentieller Vitaleinstoffe wie Vitamine und Spurenelemente abhängig [7, 66].

DHEA: Nebenwirkungen und «Therapie»-Voraussetzungen

Langfristige Risiken

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass innerhalb des physiologischen Rahmens höhere DHEA-Spiegel eher mit Vorteilen für die Morbidität und Mortalität sowie eher mit reduzierten Karzinomraten assoziiert sind, wie oben ausgeführt wurde. Ferner ist es bemerkenswert, dass bei der über 28-jährigen Anwendung von DHEA-Enantat in Kombination mit Östrogenen (Gynodian Depot intramuskulär) bei peri- und postmenopausalen Frauen keine Berichte über besondere oder gehäufte Risiken registriert wurden. Dieses Pharmakon ist ausser in Deutschland noch in etwa 47 weiteren Ländern zugelassen.

Ähnliches ist über die bisherige etwa 8-jährige weltweite und meist unkontrollierte Anwendung von oralem DHEA zu vermelden. In bisher publizierten Studien mit DHEA ist trotz der verwendeten recht hohen Dosierungen stets allgemein über gute Verträglichkeit und über Ausbleiben ernsterer Risiken berichtet worden, was für längere orale Anwendungen aber noch offen bleibt. Die gegenüber DHEA aber biologisch gesehen um ein vielfaches potentere Anwendung von Testosterondepot beim Mann seit etwa 50 Jahren hat auch keine ernsteren Risiken oder gar erhöhte Malignomraten erkennen lassen (abgesehen von Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Libidoverlust, wenn bereits vorab erhöhte Östrogenspiegel nicht berücksichtigt worden sind); gleiches trifft für die etwa 10jährigen Anwendungen von transdermalem Testosteron für den Mann zu [12, 16, 67].

Vor diesem Hintergrund sind die Warnungen einzelner Endokrinologen oder Andrologen, dass DHEA-Gaben wegen möglicherweise früher oder später zu erwartenden Risiken für Herz-Kreislauf und Karzinome noch als unverantwortlich einzustufen seien, als glücklicherweise unfundiert und als rein vorsorgliche Bemerkungen zu qualifizieren. Bestehende Karzinome können allerdings durch alle endogenen anabolen Hormone oder durch exzessive Zufuhr von aussen gefördert werden, daher sind bereits vorab geeignete Massnahmen zur Abklärung solcher Risiken unabdingbar.

Voraussetzungen

Vor einer DHEA-Gabe im Rahmen der Altersmedizin oder bei speziellen Endokrinopathien müssen diverse Voraussetzungen erfüllt sein, zu denen bei beiden Geschlechtern die klare Indikationsstellung (z.B. Adrenopause), die Abklärung wichtiger Risikoparameter der kli-

Tabelle 5. Klinische Nebenwirkungen (%) unter DHEA bei täglicher oraler «Einheitsdosis» versus «individuell adjustierter Substitution» bei 100 Frauen mit Adrenopause

	Müdigkeit	Ruhelosigkeit	Migräne	Akne/ Hirsutismus	Effluvium	Odor
Einheitsdosis 25 mg	34	17	9	31	21	11
Dosis adjustiert 5–50 mg	8	2	4	6*	7*	0

Frauen zwischen 47 und 71 Jahren, 6- bis 12-wöchige DHEA-Einnahme, Dosis «adjustiert» auf Blutspiegel von DS zwischen 2,0 und 2,8 µg/ml, 3–5 h nach morgendlicher DHEA-Einnahme. * $p < 0,05$: vorwiegend durch nicht optimalen Östrogenausgleich bedingt – Veränderungen sind signifikant mit Ausnahme bei Migräne.

Römmler A., Hormonzentrum München, 2002.

nischen Chemie und des Stoffwechsels, der geeignete Abschluss von Malignomen (bei Frauen speziell Mamma und bei Männern speziell Prostata), regelmässige Vorsorge- und Verlaufskontrollen sowie die ärztliche Aufklärung über Nutzen und Risiken gehören. Letzteres bedingt gute Kenntnisse der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage.

«DHEA-Einheitsdosis» versus «individuell adjustierte Substitution»

Im Rahmen unserer Dosisfindungsstudien 1996–1998 sowie der bis heute nachfolgenden Anwendungsbeobachtungen unter adjustierter Substitution waren Nebenwirkungen zu beobachten, die klar mit überphysiologischen Blutspiegeln von DS assoziiert waren und nach individueller Dosisanpassung bis auf Einzelfälle zu vermeiden bzw. rückgängig zu machen waren. Eine neue Zusammenstellung zeigt einige Aspekte (Tab. 5): Bei zu hohen DS-Spiegeln ist in nennenswertem Umfang einerseits mit Müdigkeit (eher bei Frauen), andererseits mit Unruhe oder Nervosität zu rechnen, seltener mit Migräne und Odor, bei Frauen häufiger mit leichten Androgenisierungen, letzteres besonders dann, wenn die Östrogenspiegel nicht ausgeglichen waren. Bei Männern waren nur vereinzelt solche Nebenwirkungen zu registrieren gewesen.

Liegen bei Männern vorab höhere Östrogenspiegel vor, kann jedoch durch verstärkten Hyperöstrogenismus unter DHEA eine Ödemneigung mit leichter Gewichtszunahme sowie eine Libidoreduktion als Folge verstärkter LH- und Testosteronsuppression beobachtet werden. Laborchemisch ist bei Männern in den ersten 3 Monaten öfters ein leichter Anstieg des PSA-Wertes der Prostata zu beobachten, der nachfolgend abfällt und nach etwa 1 Jahr die Ausgangswerte sogar in den meisten Fällen unterschreitet.

Bei individuell optimierter Dosis beobachten wir bei beiden Geschlechtern rückläufige Lipidwerte im Blut [Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a)] und speziell bei vorab erhöhten Lebertransaminasen

meist eine Verbesserung. Bezüglich der metabolischen Parameter sind kontrollierte und längerfristige Studien wünschenswert.

Unter der eher physiologischen, individuell angepassten DHEA-Substitution ist die Compliance der Patienten über einen Beobachtungszeitraum von nunmehr schon 5 Jahren so gut, dass nur vereinzelt ein Absetzen der DHEA-Gabe zu registrieren war. Auch zur Objektivierung der klinischen Wirkungen sind kontrollierte Studien wünschenswert.

Lebensqualität im Alter

Die Langzeitsubstitution endokrinologischer Defizite in Dosierungen, die physiologische Blutspiegel jüngerer Erwachsener wieder erreichen, aber nicht übersteigen lassen, ist für Patienten in jüngeren Lebensjahren schon lange etabliert und wird bei diesen bis ins hohe Lebensalter lehrbuchgemäss fortgeführt.

Heute gewinnt auch bei alterstypischen Defiziten eine solche Substitution zur Prävention alterungsbedingter degenerativer Folgeerkrankungen zunehmend an Interesse. DHEA zur Substitution der alterstypischen Adrenopause bewährt sich bereits in kurz- und mittelfristigen Studien. Als effektiver Beitrag zur Verminderung von Morbidität und Mortalität sowie für eine verbesserte Lebensqualität im Alter erscheint sie auch langfristig begründet.

Literatur

- 1 Hadji P, Kalder M, Gottschalk M, Wüster C, Schulz KD: Knochengesundheit im Alter. *Gynäkologie* 2002;35:975–986.
- 2 Huber JC: Hormonveränderungen im Alter: Genitale und extragenitale Auswirkungen. *Gynäkologie* 1996;29:726–734.
- 3 Pochlman ET, Tchernof A: Traversing the menopause: Changes in energy expenditure and body composition. *Coronary Artery Dis* 1998;9:799–803.
- 4 Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T, Nagata Y: Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas* 2002;42:301–306.
- 5 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. *Eur J Endocrinol* 2002;146:505–511.
- 6 Hochschild R: Can an index of aging be constructed for evaluating treatments to retard aging rates? A 2,462-person study. *J Gerontol* 1990;45:187–214.
- 7 Römmler A: Einführung in die Anti-Aging-Medizin: Wie und warum wir altern – Östrogene für Mann und Frau, Androgene für Mann und Frau: DHEA, Androstendion, Testosteron; in Römmler A, Wolf AS (Hrsg): *Anti-Aging-Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin, Congress-Compact-Verlag, 2002;1–24, 61–94:102–137.
- 8 Huber JC, Schneeberger C, Noe M, Tempfer C: *Pharmakogenomik in der Frauenheilkunde*. Frauenarzt 2002;43:1216–1228.
- 9 Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–1775.
- 10 Lauritzen C: Die präventive Estrogen-Gestagen-Langzeitsubstitution. *Frauenarzt* 2001;42:1230–1267.
- 11 Heller CG, Myers GB: The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944;126:472–477.
- 12 Tenover JL: Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 1999;22:300–306.
- 13 Hehrmann R: *Schilddrüsenerkrankungen. Ursachen, Erkennung, Verhütung und Behandlung*. Stuttgart, Fischer, 1998.
- 14 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* 2000;132:270–278.
- 15 Thomas G, Frenoy N, Legrain S, et al: Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1273–1276.
- 16 Oddens O, Vermeulen A (eds): *Androgens and the Aging Male*. New York, Parthenon Publishing, 1996.
- 17 Nordin BEC, Crilly RG, Marshall DH, Barkworth SA: Oestrogens, the menopause and the andropause. *J Endocrinol* 1981;89:131–143P.
- 18 Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551–555.
- 19 Yen SSC, Morales AJ, Khorram O: Replacement of DHEA in aging men and women: Potential remedial effects. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:128–142.
- 20 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* 1994;719:564–575.
- 21 Baulieu EE, Robel P: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:4089–4091.
- 22 Löffler G, Petrides PE: *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Springer, 1997.
- 23 Huber J: *Endokrine Gynäkologie*. Wien, Maudrich, 1998.
- 24 Regelson W, Kalimi M: Dehydroepiandrosterone (DHEA) the «mother steroid». I. Immunologic action. *Ann NY Acad Sci* 1994;719:553–563.
- 25 Labrie F, Belanger A, Van LT, Labrie C, et al: DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: Its role during aging. *Steroids* 1998;63:322–328.
- 26 Bergeron R, et al: Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: Effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 1996;16:1103–1202.
- 27 Majewska MD, et al: The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res* 1990;526:143–146.
- 28 Young J, et al: Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2578–2585.
- 29 Zwaan ICH, Yen SSC: Dehydroepiandrosterone: Biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 1999;140:880–887.
- 30 Liu D, Dillon JS: Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G_αi2,3. *J Biol Chem* 2002;277:21379–21388.
- 31 Williams MR, et al: Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:176–181.
- 32 Goncharov NP, Katzya GV: Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the southwestern Caucasian mountains. *Aging Male* 1998;1:200–205.
- 33 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* 2000;85:3561–3568.
- 34 Kalmijn S, et al: A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3487–3492.
- 35 Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW: Serum levels of dehydroepiandrosterone and its sulfate and the risk of developing bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51:1366–1369.
- 36 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* 1993;2:33–35.
- 37 Stahl H, Schnorr D, Pilz C, Dorner G: Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart disease and under surgery stress. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99:68–70.
- 38 Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, Mehta RH, et al: Levels of circulating peptide and steroid hormones in men with lung cancer. *Neoplasma* 1994;41:101–103.
- 39 Alesci S, Bornstein SR: Intraadrenal mechanism of DHEA regulation: A hypothesis for adropause. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:75–82.
- 40 Watson RR, Huls A, Araghinikou M, Chung S: Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996;9:274–291.
- 41 Mann K, Krone W, Malter A, Rudolf K, Schindler AE, Wildmeister W, Windler E: Interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. *Frauenarzt* 2000;41:2–8.
- 42 Picha E, Weghaupt K: Erfahrungen mit einer neuen Hormonkombination bei klimakterischen Beschwerden. *Med Klin* 1972;67:382–386.
- 43 Lauritzen C: Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektion von Estradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronenanthat. *Therapiewoche* 1980;30:1736–1742.
- 44 Kuhl H: *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. Bremen, Uni-med, 1999.
- 45 Bals-Pratsch M: Pro und Kontra transdermaler Systeme. *Gynäkologie* 2000;33:423–431.
- 46 Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986;315:1519–1524.
- 47 Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D: The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:259–270.
- 48 LaCroix AZ, Yano K, Reed DM: Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of arteriosclerosis in men. *Circulation* 1992;86:1529–1535.
- 49 Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, Rice T, et al: Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994;89:89–93.
- 50 Herrington DM: Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;16:862–870.
- 51 Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE: Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13410–13415.
- 52 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, et al: 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* 1996;81:1173–1178.
- 53 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, et al: Determinants of functional status in healthy Italian nonagenarians and centenarians: A

- comprehensive functional assessment by the instruments of geriatric practice. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1196–1202.
- 54 Abbasi A, Duthie EH, Sheldahl L, et al: Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:263–273.
- 55 Mazat L, et al: Prospective measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: Relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8145–8150.
- 56 Trivedi DP, Khaw KT: Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4171–4177.
- 57 Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC: Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360–1367.
- 58 van Vollenhoven RF: Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:23–31.
- 59 Petri MA, Lahita RG, et al: Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1820–1829.
- 60 Barry NN, McGuire JL, van Vollenhoven RF: Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: Relationship between dosage, serum levels, and clinical response. *J Rheumatol* 1998;25:2352–2356.
- 61 van Vollenhoven RF, Park JL, et al: A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:181–187.
- 62 Römmler A: Kombinierte Pharmakotherapie mit oralem DHEA und Pregnenolon bei Kollagenosen. Seminarreihe «Anti-Aging Sprechstunde» 2000, 2001 und 2002; darüberhinaus unveröffentlicht.
- 63 Siegenthaler W (Hrsg): *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart, Thieme, 2001.
- 64 van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW: Measurables of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276–3282.
- 65 Miller KK, Sasmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A: Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:561–567.
- 66 Hertoghe T, Nabet JJ: Bleiben Sie länger jung! Die revolutionäre Hormontherapie. Perfekt dosiert, ganz ohne Nebenwirkungen. München, Mosaik, 2002.
- 67 Nieschlag E, Behre HM (Hrsg): *Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Berlin, Springer, 2000.
- 68 Riedel M, et al: Quality of life in patients with Addison's disease: Effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:106–111.
- 69 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reinicke M, et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013–1020.
- 70 Oelkers W: Dehydroepiandrosterone for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1073–1074.
- 71 Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al: Improvement in mood and fatigue following DHEA replacement in a randomised double-blind trial in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650–4656.
- 72 Achermann JC, Silverman BL: Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency. *Lancet* 2001;357:1381–1382.
- 73 Arlt W: Quality of life in Addison's disease – The case for DHEA replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:573–574.
- 74 Johannsson G, Burman P, Wire NL, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA: Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046–2052.
- 75 Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F: Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1996;150:S43–S50.
- 76 Casson PR, et al: Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth-factor-1 and decreases high-density lipoprotein: A six-month trial. *Fertil Steril* 1998;70:107–110.
- 77 Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, et al: Dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1527–1533.
- 78 Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, et al: Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646–649.
- 79 Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al: Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychol* 1999;45:1533–1541.
- 80 Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEA Study to a socio-biomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4279–4284.
- 81 Spark RF: Dehydroepiandrosterone: A springboard hormone for female sexuality. *Fertil Steril* 2002;77:19–25.
- 82 Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candau B: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498–3505.
- 83 Kim SS, Brody KH: Dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:96–97.
- 84 Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM: Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:561–568.
- 85 Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, Reynolds CF, Mulsant BH, Butters MA, Zmuda MD, Linares AM, Trottni M, Kroboth PD: Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001;50:767–774.
- 86 Lasco A, et al: Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2001;145:457–461.
- 87 Vallee M, Mayo W, Le Moal M: Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:301–312.
- 88 Young DG, et al: Preliminary studies on the effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on both constitutive and phytohaemagglutinin (PHA)-inducible IL-6 and IL-2 mRNA expression and cytokine production in human spleen mononuclear cell suspension in vitro. *Clin Exp Immunol* 2001;123:28–35.
- 89 Hackbert L, Heiman JR: Acute dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on sexual arousal in postmenopausal women. *J Womens Health* 2002;11:155–161.
- 90 Sun YP, Mao MW, Sun LH, Feng YY, Yang JF, Shen PH: Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:402–404.
- 91 Genazzani AD, Luisi M, Malavasi B, Strucchi C, Luisi S, Casarosa E, Bernardi F, Genazzani AR, Petraglia F: Pulsatile secretory characteristics of allopregnanolone, a neuroactive steroid, during the menstrual cycle and in amenorrheic subjects. *Eur J Endocrinol* 2002;146:347–356.
- 92 Arlt W, Callies F, Koehler I, van Vlijmen JC, Fassnacht M, Strasburger CJ, Seibel MJ, Huebler D, Ernst M, Oettel M, Reinicke M, Schulte H, Allolio B: Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4686–4692.
- 93 Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, et al: Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2363–2367.
- 94 Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, et al: The effects of six months treatment with a 100 mg dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998;49:421–432.
- 95 Arlt W, Haas J, Callies F, Reinicke M, Hubler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B: Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: Significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2170–2176.
- 96 Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chatellier G, Azizi M, Faucounau V, Porcheret H, Forette F, Baulieu EE: Dehydroepiandrosterone replacement administration: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3208–3217.
- 97 Arlt W, Justl HG, Callies F, Reinicke M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B: Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: Pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1928–1934.
- 98 Römmler A, Hoegg U: DHEA substitution in elderly men with adrenopause – A call for individualized dose regimens. *Aging Male* 2000;3(suppl 1):70.
- 99 Bamberger C: Indikation zur Hormonsubstitution mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Wachstumshormon. *Gynäkologie* 2002;35:1002–1006.