

Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin

Alexander Römmler

Reviewer: Ludwig Wildt, Innsbruck und Björn Horstkamp, Berlin

Akute Beschwerden als Symptome von Alterungsprozessen

Die meisten älteren Patienten kommen mit akuten Beschwerden zur Konsultation. Klimakterische Ausfallserscheinungen, Fettstoffwechselstörungen und Arteriosklerose, Arthrose und fortgeschrittene Osteoporose, Gewichtszunahme, Schlaf- und Stimmungsprobleme, Effluvium und Hautalterung sowie Müdigkeit oder Leistungsknick stehen im Vordergrund. Solche »physiologischen« Altersveränderungen werden zunehmend als »ungesund« erkannt und deren Folgen als Krankheiten oder sogar Volkskrankheiten eingestuft, zu denen auch Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Demenz und Malignome im Alter zählen. Ihre ansteigenden Inzidenzen bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung belasten durch das Kranksein, durch Invalidität und Pflegebedürftigkeit in kaum noch zu bewältigender Art die sozialen Sicherungssysteme sowie die finanziellen und personellen Ressourcen der Gesellschaft.

Daher ist es sinnvoll, solche altersassoziierten Erkrankungen schon lange vor der Manifestation ihrer klinischen Endpunkte durch Prävention und frühe Intervention im Sinne einer Anti-Aging-Medizin zu beeinflussen und damit auch die gesunden Lebensjahre zu verlängern (Tab. 1). Viele Maßnahmen zur Gesunderhaltung im Alter sind bereits wissenschaftlich und evidenzbasiert abgesichert. Dazu gehören zahlreiche Aspekte der Lebensführung und Lebensumstände. Auch kann bei genetisch bedingten und persönlichen Risikofaktoren auch endokrinologisch interveniert werden. Etabliert sind Hormongaben bei der Altershypothyreose, beim menopausebedingten Estrogen- und Progesteronverlust, beim Altershypogonadismus des Mannes und nun beginnend auch bei einem Ausgleich der Adreno- und Somatopause sowie bei Dysbalancen mancher Neurotransmitter. Später werden Hilfen zur Selbsterneuerung durch Stammzellen hinzukommen.

Manche Aspekte einer Hormonsubstitution im Alter werden jedoch kontrovers beurteilt, denn Studiendaten haben nicht einheitlich deren Sicherheit und Vorteile belegen können. Der ratsuchende Patient fragt aber heute nach regenerativen Maßnahmen, auch durch Ausgleich seiner abgeschwächten endokrinen Systeme. Es werden Studiendaten und Vorgehensweisen im Überblick dargestellt, die bei der Entscheidungsfindung zur Hormonsubstitution helfen können.

Tabelle 1: Häufige Alterserkrankungen mit etablierten Präventions- und frühen Interventionsmöglichkeiten

- Chronische Müdigkeit, Leistungsknick
- Anämie
- Depressionen und Schlafstörungen

- Menopause- und Andropausesyndrom

- Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus II
- Arteriosklerose

- Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall

- Arthrose, Osteoporose, Frakturen

- Sarkopenie (Verlust von Muskelmasse u. Kraft im Alter)

Estrogensubstitution für die Frau

Der Ausgleich eines Estrogenmangels ist ein geeignetes Beispiel, dass Hormongaben im Alter sowohl zur Therapie von akuten Beschwerden als auch zur Prävention und Frühintervention bezüglich degenerativer Folgeerkrankungen einsetzbar sind.

Akuttherapie

Eine ausgewogene Estrogensubstitution, beispielsweise durch 17 β -Östradiol, konjugierte Estrogene oder Estradiolvalerat, beseitigt innerhalb weniger Tage klimakterische Beschwerden, auch können transdermale Gaben eine akute klimakterische Arthritis der kleinen Gelenke beseitigen (Huber 1996; Lauritzen 2001). Bezüglich urogenitaler Störungen werden Dyspareunien, Infektionen und Atrophien günstig beeinflusst, wobei vaginale Anwendungen bereits ausreichen; eine Inkontinenz kann sich aber verschlechtern (Hendrix et al. 2005; Robinson u. Cardozo 2003).

Prävention

An vielen Organsystemen lassen sich degenerative Folgen durch eine estrogene Einzelmaßnahme um 30 bis 60 Prozent vermindern (Nelson et al. 2002; Rabe et al. 2006), wobei wiederum vorwiegend Estradiol und konjugierte Estrogene verwendet wurden. Dies zeigten zahlreiche Präventionsstudien bei postmenopausalen Frauen, beispielsweise an der Haut (Brincat 2000; Raine-Fenning et al. 2003), bei osteoporotischen Frakturen (Mosekilde et al. 2000), der Entstehung arteriosklerotischer Plaques an den Karotiden (Le Gal et al. 2003) und sogar bei der Prävention kolorektaler Karzinome (Csizmadi et al. 2004), vorwiegend bei frühzeitigem Substitutionsbeginn gleich nach der Menopause bzw. nach Ovariectomie und mit günstigen Auswirkungen auf die Lebenserwartung insgesamt (Grodstein et al. 2006; Lauritzen 2001; Salpeter et al. 2004). Verbesserungen der Schlaf- und Stimmungslage, Seh- und Hörfunktionen

sowie von Gedächtnisleistungen sind weitere günstige Folgen.

Nebenwirkungen und Risikoparameter

Estrogengaben im Alter werden lediglich unter Hinweis auf erhöhte Nebenwirkungsraten (an erster Stelle Thrombose-, Schlaganfall- und Brustkrebshäufigkeit) unter einer herkömmlichen, d. h. oralen Hormonersatztherapie mit beispielsweise Estradiol oder konjugierten Estrogenen hinterfragt. Die Abwägung zwischen Risiken und Vorteilen bedeutet für viele Frauen und Ärzte ein Dilemma (Tab. 2), wie es auch in bedeutenden Reviews und Konsensus-Statements zum Ausdruck kommt (Nelson et al. 2002; Rabe et al. 2006).

Diese können unter höheren Hormoneinflüssen, wie sie durch die orale Darreichungsform mit ihrer hepatischen Belastung sowie durch die Kombination mit Progestagenen gegeben sind, stärker in Erscheinung treten, worauf neuere Studien hinweisen. Frauen mit speziellen Prädispositionen zu venösen oder arteriellen Thromboembolien oder Brustkrebs (z. B. Gail-Score), einem zu späten Behandlungsbeginn mit bereits fortgeschrittenen degenerativen Gefäßveränderungen oder risikobehafteter Lebensführung (Bewegungsarmut, Übergewicht, Noxen wie Alkohol, Nikotin) sind als Subgruppen hierbei besonders gefährdet (Bakken et al. 2004; Rabe et al. 2006; Stefanick et al. 2006).

Tabelle 2: Das Hormon-Dilemma einer Frau in den Wechseljahren unter einer herkömmlichen Hormonersatzbehandlung

Bilanz 2006: Vorteile und Risiken			
Estrogene in Tablettenform, ohne/mit synthetischen Progestagenen			
	Ereignisse	Risiko günstiger	Risiko schlechter
Therapie von Beschwerden vorteilhaft*	klimakterische Beschwerden	0,1–0,3	
	urogenitale Beschwerden (ohne Inkontinenz)	0,2–0,4	
Vorbeugung frühe Prävention vorteilhaft*	Hautalterung	günstig	
	Herzinfarkt	0,6	
	Osteoporose-Frakturen	0,3–0,6	
	kolorektales Malignom (Dickdarm)	0,4–0,6	
	Alzheimer-Demenz (vermutlich)	0,4–0,6	
	Sterberate durch Malignom (alle)	0,73	
	Gesamtsterblichkeit	0,63–0,8	
nachteilig	Verträglichkeit (früher Abbruch)		ungünstig
	Brustkrebs: ERT/HRT		1,3/2,0
	Schlaganfall		1,4–2,0
	Harninkontinenz		1,3–1,6
	venöse Thromboembolien		2–4
	Gallenblasenprobleme/Op.		2–3

* bei gefäßgesunden Frauen; Quellen siehe Text

ERT = Estrogen-Ersatztherapie; HRT = Estrogen-Gestagen-Ersatztherapie; RR = Relatives Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen

Viele der möglichen Nebenwirkungen sind aber nicht durch das Estrogen an sich bedingt, sondern kommen vielmehr durch das Vorliegen individueller Risikofaktoren zustande.

Zwei prinzipielle Wege zur Risikominderung

Eine fokussierte ärztliche Präventionsberatung kann daher prinzipiell auf zwei Wegen zur individuellen Risikominderung beitragen: Zum einen wären – wie soeben dargestellt – »in der Person« liegende Risiken zu erkennen und zum anderen solche, die »in der Art der Hormonanwendung« begründet und durch Variation von Substanz,

Anwendungsdauer und Dosis sowie Darreichungsform des Hormons zu beeinflussen sind (Römmler 2004).

Risikoreduktion durch Variation der Hormonanwendung

Thromboembolische Prozesse

Durch Umgehung der ersten Leberpassage sind viele der gesundheitlich nachteiligen hepatischen Veränderungen (Tab. 3) mit Auswirkungen auf Gerinnungsmarker, Gallenwege, Bindungsproteine, inflammatorische Marker, anabole Wachstumsfaktoren (IGF-1 = »insulin-like growth factor«) und mehr möglich. Im Einklang damit sind mittels transdermaler Estrogenzufuhr im Vergleich zur oralen Darreichung keine erhöhten Thromboseraten mehr feststellbar, auch nicht in besonderen Risikogruppen wie Frauen mit Übergewicht und Adipositas oder prothrombotischen Mutationen (Canonica et al. 2006a, 2006b; Scarabin et al. 2003; Straczek et al. 2005). Da auch manche Progestagene solche thromboembolischen Risiken etwas steigern können – offensichtlich aber nicht das natürliche Progesteron –, müssen diese bei der Therapieentscheidung zur Darreichungsform zusätzlich berücksichtigt werden (Canonica et al. 2006b; Smith et al. 2004).

Brustkrebs und kombinierter Hormonersatz (HRT)

Heute kann als gesichert gelten, dass viele der Progestagene das Brustkrebsrisiko dosis- und zeitabhängig steigern und auch zu einer höheren Brustdichte, Mammographie- und Biopsierate führen können, sowohl in den USA als auch in Europa (Bakken et al. 2004; Campagnoli et al. 2005; Clavel-Chapelon u. Fournier 2005; Collaborative Group 1997; Rossouw et al. 2002). Für transdermale Estrogen-gaben in Kombination mit dem natürlichen Progesteron trifft das offensichtlich kaum oder zumindest in viel geringeren Ausmaß zu (Tab. 4), sowohl in etwa drei-, sechs- als auch knapp zehnjährigen Beobachtungszeiträumen (Clavel-Chapelon u. Fournier 2005; De Lignieres et al. 2002; Fournier et al. 2005). Somit können im individuellen Fall die passende Darreichungsform und ein geeignetes Gestagen zur Risikominderung berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Veränderungen hepatischer Risikomarker im Blut durch orale Estrogenbelastungen* und mögliche klinische Auswirkungen (Römmler 2004)

Bewertung	Hepatische Marker	Auswirkungen
-	• Anstieg Estron und Metabolite	• belegt hohe Estrogenbelastung, verstärkt Brustdichte
-	• Anstieg Bindungsproteine	• Überwachung weiterer Systeme erforderlich, z. B. Schilddrüse, Androgene, Vitamin D
-	• biliäre Belastungen	• vermehrt Gallensteinbildung und deren Operationen
-	• Anstieg Angiotensinogen	• steigt 1–2-fach an; kann als Plasma-Renin-Substrat zum Blutdruckanstieg beitragen
-	• Veränderungen von Gerinnungsfaktoren	• prothrombotische und fibrinolysehemmende Faktoren überwiegen; kann Thrombose-, Embolie- und Schlaganfallrisiko erhöhen
+	• Absenken von PAI-1	• Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, stört Fibrinolyse; Absenkung trägt zum Thrombose-/Embolieschutz bei
-	• Anstieg CRP (C-reaktives Protein)	• unabhängiger akuter inflammatorischer Marker, steigt 1–3-fach an; fördert Thrombose und Arteriosklerose
+	• Anstieg von HDL-Cholesterin	• gesundheitlich günstig; Anstieg wird durch Progestagene abgeschwächt
+	• Absenken von LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a)	• verbessertes Lipidprofil, damit antiarteriosklerotisch und antithrombotisch
-	• Anstieg Triglyzeride	• fördert Arteriosklerose und Fettansatz
-	• Abfall IGF-1 (insulin-like growth factor)	• vermittelt Wirkungen des Wachstumshormons; Abfall verringert Mager-, verstärkt Fettmasse, fördert Osteoporose und Schwäche des Bindegewebes

* unter Einschluss von konjugierten Estrogenen, Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol

Bewertung: + günstig; - ungünstig

Tabelle 4: Relatives Brustkrebsrisiko unter Hormonsubstitution in Europa – nach Darreichungsart des Estrogens, Art des Gestagens und Anwendungsdauer

a) E3N-EPIC-Kohorte (Fournier et al. 2005)

54 548 postmenopausale Frauen,
mittleres Alter 55,9 ± 4,9 (40–66,1) Jahre
948 Brustkrebsfälle,
mittlere Anwendungsdauer 2,8 ± 1,9 (2,4–3,1) Jahre
mittlere Beobachtungszeit: 5,8 ± 2,4 (0,1–10,6) Jahre

Hormongaben aufgeschlüsselt nach Anwendungsart	RR (95 % CI) adjustiert	Signifikanz				
schwache Estrogene Estriol, vaginales E2 (lokal)	0,7 (0,4–1,2)	n. s.				
Estrogene allein selten oral, meist transdermal Estradiol transdermal	1,1 (0,8–1,6)	n. s.				
• mit Progesteron (natürliches, oral)	0,9 (0,7–1,2)	n. s.				
• mit Progestagen (synthetisch, oral)	1,4 (1,2–1,7)	p < 0,001				
Estrogene oral • mit Progestagen (synthetisch, oral)	1,5 (1,1–1,9)	p < 0,001				
Hormongaben aufgeschlüsselt nach Anwendungsdauer	< 1 Jahr RR 95 % CI	< 2 Jahre RR 95 % CI	2–4 Jahre RR 95 % CI	> 4 Jahre RR 95 % CI	Trend	
Estrogene transdermal, allein		1,4 (0,8–2,2)	1,4 (0,7–2,6)	0,3 (0,1–1,8)	n. s.	
Estrogene transdermal + Progesteron oral		0,9 (0,6–1,4)	0,7 (0,4–1,2)	1,2 (0,7–2,0)	n. s.	
Estrogene transdermal + synth. Gestagene oral	1,7 (1,3–2,3)	1,6 (1,3–2,0)	1,4 (1,0–1,8)	1,2 (0,8–1,7)	n. s.	
Estrogene oral + synth. Gestagene oral		1,2 (0,9–1,8)	1,6 (1,1–2,3)	1,9 (1,2–3,2)	p = 0,07	

ERT: Estrogen-Ersatztherapie; HRT: Estrogen-Gestagen-Ersatztherapie
CI: Vertrauensbereich; n. s.: nicht signifikant

b) E3N-EPIC-Kohorte Update (Clavel-Chapelon u. Fournier 2005)

69 647 postmenopausale Frauen, 1 896 Brustkrebsfälle
mittlere Anwendungsdauer: 5,5 Jahre
mittlere Beobachtungszeit: 7,7 Jahre

ERT/HRT-Anwendungsart	RR (95 % CI) adjustiert
Estrogen allein (oral, transdermal)	1,4 (1,0–1,8)
Estrogen • mit Progesteron (natürliches, oral)	1,0 (0,8–1,3)
• mit Progestagen (synthetisch, oral)	1,8 (1,6–2,2)

Estrogene Monosubstitution (ERT), orale Darreichung

Kontrovers ist die Datenlage zum Brustkrebsrisiko hysterektomierter Frauen bei alleinigen Estrogengaben zu bewerten. Frühere Beobachtungen – vorwiegend unter konjugierten Estrogenen und oraler Darreichung – zeigten dosis- und zeitabhängig entweder keine, eine leichte oder erst langfristige Risikozunahmen (Kirsh u. Kreiger 2002; Santen et al. 2001; Weiss et al. 2002). Auch die neueste Auswertung der US-amerikanischen Nurses-Health-Studie ergab erst nach 15 Jahren einen signifikanten Risikoanstieg (Chen et al. 2006), die Endauswertung des Monoarms der WHI-Studie (Womens Health Initiative) ergab sogar eine (nicht signifikante) Risikoreduktion unter 0,625 mg/d konjugierter Estrogene nach durchschnittlich 7,1 Anwendungsjahren (Stefanick et al. 2006). Einige Subgruppen dieser WHI-Studie hatten sowohl signifikante Risikominderungen als auch signifikante Risikosteigerungen. Eindeutiger sieht die Datenlage bei europäischen Studien mit vorwiegend humanphysiologischen Estrogengaben (Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol) als orale Monotherapie aus, die eine höhere estrogene Bioverfügbarkeit aufweisen (Bakken et al. 2004; Beral 2003; Clavel-Chapelon u. Fournier 2005; Fournier et al. 2005; Magnusson et al. 1999; Stahlberg et al. 2004). Hier wurden zeitabhängige Risikozunahmen in wenigen bis über zehnjährigen Anwendungszeiten festgestellt, wie sie auch aus neueren umfangreichen Daten abzulesen sind (Tab. 4, S. 21).

Resümee Estrogensatztherapie

Im Alter sind eine orale ERT sowie die konventionellen kombinierten oralen Estrogen-Progestagen-Gaben nicht zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet. Sie senken nicht deren Inzidenzen, sondern können sogar das Thrombose- und Schlaganfallrisiko vor allem in den ersten Anwendungsjahren zusätzlich steigern, darüber hinaus erhöhen die kombinierten Hormongaben auch das Brustkrebsrisiko. Neue Studiendaten lassen vermuten, dass solche Risikosteigerungen zum großen Teil durch Modifikationen bei der Hormonanwendung vermeidbar sind: Transdermal verabreichte Estrogene sind bezüglich Thromboembolien weitgehend sicher, in Kombination mit Progesteron erscheint auch das Brustkrebsrisiko nicht oder nicht wesentlich erhöht. Bei der Präventionsberatung bezüglich Estrogengaben sind somit die Darreichungsform, die Art eines Gestagenszusatzes sowie individuelle Risikofaktoren zu beachten.

Estrogendefizite bei Männern

Extreme Estrogendefizite – beispielsweise durch genetische Defekte im Aromatasesystem oder durch Mutationen des Estrogenrezeptors – führen schon beim jungen Mann neben einer fortgeschrittenen schweren Arteriosklerose auch zu ausgeprägter Osteopenie und zu persistierend offenen Epiphysenfugen (Grumbach u. Auchus 1999; Herrmann et al. 2002; Meinhardt u. Mullis 2002) (Tab. 5). Hier lässt sich durch eine transdermale Estrogengabe

schon in kurzer Zeit ein bedeutender Anstieg der Knochendichte erzielen. Durch solche und weitere Beispiele kann begründet werden, dass auch beim Mann ein (altersbedingter) Estrogenabfall die Knochenresorption verstärkt, während Estrogene und Testosteron gemeinsam den Knochenaufbau formieren und Estrogene auch beim Mann vor arteriosklerotischen Plaques schützen (Kunnas et al. 2000).

Ein akuter Estrogenabfall im Alter führt auch bei Männern zu typischen klimakterischen Beschwerden (Spetz et al. 2003; Stearns et al. 2002), die – wie wir ständig beobachten – nach Normalisierung der Estrogenspiegel in wenigen Tagen beseitigt sind (Römmler 2004b, 2005b). Dazu werden aber nur in seltenen Ausnahmefällen Estrogengaben benötigt, die dann zur Vermeidung hepatischer Belastungen und estrogener Überdosierung nur transdermal erfolgen sollten. Meist ist ein Estrogenmangel durch verminderte androgene Vorstufen wie Testosteron und DHEA zu begründen, sodass ein geeigneter Androgenausgleich praktisch nebenbei auch die Estrogenspiegel normalisiert (Römmler 2003, 2004a, 2004b, 2006c). Dennoch ist bei Männern im Alter ein Estrogenmangel nicht häufig; eher ist sogar ein Estrogenüberschuss – beispielsweise durch eine viszerale Adipositas – mit nachteiligen Folgen wie Gynäkomastie oder Libidoreduktion anzutreffen.

Tabelle 5: Klinik bei jungen Männern mit einem extremen Estrogendefizit (Aromatasedefekt CYP-19; Mutation am Estrogenrezeptor A) (Gumbach et al. 1999; Herrmann et al. 2002; Meinhardt u. Mullis 2002)

- Hypergonadotroper Makroorchidismus
- Erhöhter Knochenturnover, offene Epiphysenfugen
- Schwere Osteoporose
- Dyslipidämie, Insulinresistenz
- Schwere vorzeitige Arteriosklerose

Progesteron – ein systemisch wirkendes Hormon

Das physiologische Progesteron ist wie ein Progestagen zur Endometriumprotektion und vermutlich auch zum Schutz vor epithelialen Ovarialkarzinomen geeignet, wenn es ausreichend hoch dosiert und zyklisch, besser noch kontinuierlich (25-tägig und mehr) gegeben wird (Beral et al. 2005; Ho 2003; PEPI-Trial 1996; Weiderpass et al. 1999). Progesteron ist möglicherweise auch ein natürlicher Schutzfaktor vor Brustkrebs in der langen Zeit der Geschlechtsreife, da es die proliferativen Estrogenwirkungen am Mammaepithel biphasisch, d. h. mit Beginn des zweiten Zellzyklus antagonisiert (Barrat et al. 1990; Foidart et al. 1998; Leo et al. 2005). Der prä- bzw. perimenopausale Abfall von Progesteron scheint ein bedeutender Risikofaktor für den nachfolgend sprunghaften Anstieg benignen und malignen Mammaveränderungen zu sein (Beral 2003; De Lignieres 2002; Micheli et al. 2004; Ohlinger et al. 2006). So wird auch verständlich, dass bei einer postmenopausalen

Estrogengabe in Kombination mit Progesteron selbst über knapp zehn Beobachtungsjahre kein Anstieg des Brustkrebsrisikos gegenüber Nichtanwenderinnen zu beobachten ist, wie erste Daten zeigen (Clavel-Chapelon u. Fournier 2005; De Lignieres et al. 2002; Fournier et al. 2005). Dies weist in Verbindung mit vielen biochemischen, In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen auf eine »epochale« neue Erkenntnis hin: Am Endometrium können Progestagene und Progesteron gleichermaßen vor einer Hyperplasie und estrogenabhängigen Karzinomen schützen, am Brustepithel wohl aber nur das physiologische Progesteron, da hier viele der synthetischen Gestagene eine signifikante, zeitabhängige Risikoerhöhung bewirken (Beral 2003; Clavel-Chapelon u. Fournier 2005).

Die genetischen und biochemischen Mechanismen der antiproliferativen und antikarzinomatösen Progesteronwirkungen wurden zunehmend erarbeitet (Bu et al. 1997; Campagnoli et al. 2005; De Lignieres 2002; Formby u. Wiley 1999; Graham et al. 2005; Groshong et al. 1997; Leo et al. 2005; Mote et al. 2002). Hierbei stehen der biphasische, d. h. erst stimulierende und dann den Zellzyklus arretierende, damit antiproliferative und apoptosefördernde Effekt des Progesterons, die Aktivierung von Tumor-Suppressorgenen sowie die notwendige Balance zwischen den Progesteronrezeptoren A und B im Vordergrund. Insgesamt wurden bisher 151 Gene erkannt, die hierbei durch Progesteron beeinflusst werden (Leo et al. 2005). Für die klinische Anwendung ist beachtenswert, dass Progesteron zwar antioovulatorisch sein kann, nicht aber das Ovar supprimiert, weshalb es weniger gut als die meisten Progestagene zur Zykluskontrolle geeignet ist.

Neben den erwähnten genitalspezifischen Wirkungen haben Progesteron und besonders dessen Metaboliten wie Allopregnanolon und 5 α - sowie 5 β -Pregnanolon weitere systemische Effekte in der Peripherie sowie im zentralen Nervensystem (ZNS), die vorteilhaft erscheinen (Wolf 2002). Einige davon sind den Frauen durch charakteristische progesteronbedingte Veränderungen während ihres Regelzyklus gut bekannt, beispielsweise in der Lutealphase die zervikale Mukusverdichtung, der Temperaturanstieg sowie die »innere Entspannung« (Tab. 6). Zu nennen sind neben der GABA_A-vermittelten Beruhigung und Schlafförderung auch die Angstlösung (De Lignieres et al. 1995; Gambacciani et al. 2005; Montplaisier et al. 2001). Frauen mit prämenstruellem Syndrom – also noch hohen lutealen Estrogen-, aber insuffizienten Progesteronspiegeln – verspüren oft eine innere Unruhe, sind aufgekratzt und agitiert, was auf »zentral« fehlendes Progesteron hinweisen kann. Ähnliche Beschwerden werden auch postmenopausal in Gegenwart messbarer Estrogen-, aber supprimierter Progesteronspiegel geäußert.

Progesteron vermittelt günstige Einflüsse auf einen klimakterisch labilen Bluthochdruck und Ödemneigung, möglicherweise durch seine Eigenschaft als Antagonist des Aldosterons (Quinkler et al. 2002; Quinkler et al. 2004). Ebenso kann es die Degradierung von Bindegewebsstrukturen (extrazelluläre Matrix mit Elastin, Kollagen,

Proteoglykanen) vermindern, was beispielsweise einen Haut-, Gefäßwand- und Beckenbodenschutz durch Hemmung der kollagenabbauenden Matrix-Metalloproteasen bedeutet (Jacob 2003; Simoncini et al. 2004; Vassilev et al. 2005).

Tabelle 6: Progesteron – wichtige systemische Wirkungen (Quellen s. Text)

Eigenschaft	Klinische Auswirkungen
Estrogen-Antagonist	<ul style="list-style-type: none"> • arretiert zweiten Zellzyklus: antiproliferativ am Endometrium- und Mammaepithel • zervikale Mukusverdichtung • Inaktivierung von Estradiol zu Estron
Aldosteron-Antagonist	<ul style="list-style-type: none"> • fördert Diurese, antiödematös und antihypertensiv
Neurotransmitter	<ul style="list-style-type: none"> • Bindung an GABA_A-Rezeptor: sedierend, anxiolytisch, anti-agitatorisch; • Bindung im Hypothalamus: erhöht Körpertemperatur
Neuroprotektion zentral und peripher	<ul style="list-style-type: none"> • fördert Axonwachstum, Arborisation der Oligodendrozyten, Bildung von Schwannschen Zellen, stimuliert Myelinisierung und seine Reparatur
Dermo-/Kollagenprotektion	<ul style="list-style-type: none"> • hemmt Matrix-Metalloproteasen und -Kollagenasen, vermindert Kollagenegradierung, Faltenbildung und Bindegewebschwäche
knochenprotektiv	<ul style="list-style-type: none"> • interferiert im Knochenturnover, stimuliert Osteoblasten
Gefäßsystem	<ul style="list-style-type: none"> • vasokonstriktorisch an Arteriolen und Venolen • stabilisiert Gefäßwand

Progesteron und seine Metaboliten werden auch im zentralen sowie im peripheren Nervengewebe synthetisiert, wo sie im Sinne einer Neuroprotektion das Axonwachstum stimulieren und ausreifen lassen, die Arborisation der Oligodendrozyten fördern und vor allem die Myelinbildung und dessen Reparatur indirekt und direkt stimulieren (Koenig et al. 1995, 2000; Schumacher et al. 2004). Eine fortschreitende Demyelinisierung spielt nicht nur bei der multiplen Sklerose, sondern auch bei der allgemeinen Gehirn- bzw. Neuronenalterung eine wichtige pathogene Rolle (Kovari et al. 2004).

Im Alter ist daher aus vielen Gründen eine abendliche orale Progesterongabe (100–200 mg mikronisiertes Progesteron) – selbstverständlich auch bei Frauen ohne Uterus – eine bedenkenswerte Substitution u. a. zur möglichen Mamma-, Stützgewebe- und Neuroprotektion (Tab. 6). Eine solche Bewertung kann nicht auf Progestagene ausgeweitet werden; ein bedeutsamer Unterschied, der in bisherigen Konsensempfehlungen zum postmenopausalen Hormonersatz kaum herausgestellt wurde (Rabe et al. 2006).

Darreichung zur Substitution

Für die zentralen Wirkungen des Progesterons ist die orale Applikationsform entscheidend, da erst durch die Leberpassage ausreichende Mengen an gewünschten Progesteronmetaboliten entstehen (De Lignieres et al. 1995). Gleichzeitig bewirkt es auch in Gegenwart niedrig-normaler Estrogenspiegel eine Endometriumprotektion, wenn es kontinuierlich mit 100 mg/d oder zyklisch mit 200 mg/d substituiert wird (De Lignieres 1999; PEPI-Trial 1996) (Tab. 7). Mikronisiertes Progesteron wird im Darmtrakt gut resorbiert, besonders, wenn es in einem fettreichen Träger wie Nussöl gelöst ist (Utrogest®). Bei galenischer Überempfindlichkeit kann es auch nativ in einer Kapsel verabreicht werden, jedoch nicht in kristalliner Form, die keine ausreichende Resorption gewährleistet (Adlercreutz u. Martin 1980).

Tabelle 7: Darreichungsform und Dosierung von Progesteron

Indikation	Darreichung	Anwendung
Anreicherung im Endometrium	vaginal	a) 2–3 x täglich z. B. 100–200 mg Kapsel b) 8%ige Vaginalcreme vorzugsweise in der Reproduktionsmedizin
Dermatologie	transdermal	5–10%ige Creme
Substitution (HRT)	oral	a) 25-tägig oder kontinuierlich: abends 100 mg/d b) 14-tägig zyklisch: 2 x 100 mg/d
Pharmakotherapie (z. B. Angststörungen)	oral	1–5 x je 100 mg über den Tag verteilt

Für systemische Wirkungen sind transdermale Progesterongaben nicht geeignet. In höherer Konzentration (8–10%ige Creme) werden zwar Blutspiegel zwischen 1 und 3 ng/ml zu erreichen sein, neben günstigen lokalen Effekten reichen sie aber für viele der zentralen Wirkungen sowie eine Endometriumprotektion nicht aus (Burry et al. 1999; Wren et al. 2000, 2003). Im Einklang mit dieser Bewertung sprechen auch bei geschlechtsreifen Frauen solche niedrigen Progesteronspiegel für eine Lutealinsuffizienz.

Auch eine vaginale Progesteronanwendung hat im Alter wenig Vorteile. Der sog. Uterus-first-Pass-Effekt führt zwar zu einer sehr hohen Progesteronanreicherung im Endometrium, was speziell in der Reproduktionsmedizin erwünscht ist (Bulletti et al. 1997; Miles et al. 1994). Das Vaginalmilieu hat aber nicht den Bakterien- bzw. Enzymbesatz, um in ausreichender Menge die vorteilhaften Progesteronmetaboliten entstehen zu lassen (De Lignieres et al. 1995).

Pharmakologische Dosierungen

Progesteron wird nicht nur zur Substitution, sondern auch zur Erzielung pharmakologischer Effekte bei bestimmten Indikationen eingesetzt (Tab. 7). Aus obigen Ausführungen über zentrale Progesteronwirkungen wird verständlich, dass wir bei Angststörungen und Panikattacken bei beiden Geschlechtern nebenwirkungsarm über gute Erfolge durch zwei- bis fünfmalige orale Progesterongaben (jeweils 100 mg) über den Tag verteilt berichten können. Der Wirkungseintritt ist innerhalb von ein bis zwei Tagen gut zu registrieren. Dies stellt u. E. eine bedeutsame und nebenwirkungsarme Option für solche schwer erkrankten Patienten dar, für die kaum besser verträgliche und wirksame pharmakologische Alternativen zur Verfügung stehen. Ähnlich gute Wirkungen werden immer wieder auch bei Subgruppen von Migränepatienten berichtet.

Nebenwirkungen

Der Organismus ist an hohe Spiegel von Progesteron – im Gegensatz zu Progestagenen – angepasst, sei es mittluteal mit Blutspiegeln um 15–20 ng/ml oder in der Gravidität mit 50–200 ng/ml über viele Monate, jeweils mit einer leichten Tagesbiorhythmik. Auch für die fötale Leber sind solch hohe Konzentrationen offensichtlich nicht nachteilig. Werden 100–200 mg mikronisiertes Progesteron oral substituiert, können nach der maximalen Resorption für etwa zwei bis sechs Stunden Blutspiegel von ca. 5–15 ng/ml erreicht werden. Die darreichungsbedingte, relativ kurzfristige Anflutung von Progesteron kann anfangs zu gewissen orthostatischen Beschwerden führen, möglicherweise bedingt durch dessen Wirkung am Aldosteronrezeptor. In wenigen Tagen findet bereits eine körpereigene Adjustierung statt, sodass nur noch in selten Fällen die Dosis reduziert werden muss. Letzteres ist auch angezeigt, wenn in Einzelfällen stets eine flüchtige Müdigkeit nach der Progesteroneinnahme auftritt (Tab. 8).

Da durch Progesteron die Inaktivierung von Estradiol zu Estron gefördert wird (mittels 17β-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase vorwiegend Typ 2), können bei niedrigen Estrogenspiegeln durch den Abfall in zu niedrige Bereiche leichte uterogene Schmierblutungen oder ein Effluvium auftreten, was durch eine estrogene Dosissteigerung abgefangen werden kann. Liegen andererseits vor einer Progesterongabe höhere Estrogenspiegel vor, ist anfangs mit beschwerlichen Brustwirkungen zu rechnen. Die estrogenbedingte höhere Proliferation am Mammaepithel führt möglicherweise durch die Zufuhr von Progesteron verstärkt zu einer alveolären Aussprossung, was zu der typischen gestagenbedingten Brustdichtezunahme wie in einer physiologischen Lutealphase mit ggf. Mastodynien führen kann. Durch den biphasischen, d. h. anschließenden Zellzyklus-arretierenden Effekt des nativen Progesterons klingen solche Beschwerden und Veränderungen aber nach zwei bis drei Wochen kontinuierlich ab. Bei galenischer Unverträglichkeit kann auf natives, mikronisiertes Progesteron ohne Trägerstoff gewechselt werden.

Tabelle 8: Beobachtete Nebenwirkungen oraler Progesterongaben

- Orthostatische Beschwerden, Blutdruckabfall (flüchtig)
- Müdigkeit, Schläfrigkeit
- Estradiolabfall mit uterinen Schmierblutungen und Effluvium
- Mastodynien (biphasisch)
- Allergie gegen galenische Trägerstoffe (z. B. Nussöl)

Resümee Progesteronersatztherapie

Die Bewertung einer Progesterongabe im Alter vollzieht derzeit einen drastischen Wandel: Physiologisches Progesteron zur Substitution ist eine nebenwirkungsarme Gestagenoption. Neben den etablierten endometrium- protektiven Effekten scheint es zusätzlich einen gewissen Schutzfaktor vor Brustkrebs und vermutlich auch vor Ovarialkrebs darzustellen und wird deshalb sowie durch seine zahlreichen günstigen, systemischen Auswirkungen an diversen Geweben und Funktionen immer mehr als hormonelle Präventionsmaßnahme im Alter beachtet werden – auch bei Frauen ohne Uterus. Ausgedehntere Studiendaten zu den einzelnen Komplexen sind wünschenswert.

Androgene: Testosteron und DHEA (Dehydroepiandrosteron)

Klinik

Die im Alter meist deutlich abfallenden Androgenspiegel bei Mann und Frau tragen zum alterstypischen Katabolismus und der Sarkopenie bei. Als Leitsymptom kann ein mentaler und somatischer Vitalitätsverlust dienen. Sind die Androgenspiegel sehr niedrig, kann das Bild des weiblichen »Androgen-Insuffizienz-Syndroms« (Bachmann et al. 2002) voll ausgeprägt sein (Tab. 9). Einige der zu erwartenden Mangelsymptome können kompensiert bzw. maskiert sein, wenn von den verschiedenen Androgenen nur einige (z. B. die gonadalen oder adrenalen) isoliert vermindert sind. Auch bewirkt der altersbedingte Abfall des Wachstumshormons oder seines Hauptvermittlers IGF-1 als Anabolikum eine ähnliche Symptomatik, was der erfahrene Altersendokrinologe zu berücksichtigen hat. Ebenso sind andere hormonelle Dysfunktionen wie Hypothyreose, Insuffizienz der Nebenniere (z. B. bei einem Burnout-Syndrom) oder Neurotransmitterstörungen wie bei Depressionen und Insomnie differenzialdiagnostisch zu beachten.

Tabelle 9: Leitsymptome bei Androgendefizit: Vitalitätsmangel mental und somatisch

Mental	<ul style="list-style-type: none"> • Leistungsknick, Müdigkeit • Stressbelastbarkeit reduziert • Gedächtnisminderung • Depressivität • reduzierte Libido
Somatisch	<ul style="list-style-type: none"> • nachlassende Behaarung • Haut- u. Muskelatrophie • viszerale Fettzunahme • verminderte Muskel-Fett-Relation • Arthrose und Osteoporose • Anämie, Immundefizit

Labordiagnostik bei Androgenmangel

Liegen klinische Hinweise auf einen Androgenmangel vor, lässt sich dieser als Stufe 1 durch Testosteron (T; freies Testosteron direkt oder berechnet als Androgenindex) für die eher gonadale Quelle sowie DHEA-Sulfat (DS, DHEAS) als vorwiegend adrenaler Marker objektivieren und quantifizieren (Tab. 10, S. 26). Bei niedrigen Blutspiegeln ist weiter zu differenzieren (Stufe 2). Zum einen wird zwischen primär gonadalen (LH und FSH erhöht) und hypothalamischen (LH und FSH niedrig) Störungen unterschieden. Zum anderen kann ein niedriges adrenales DHEAS mehrere Ursachen haben, die sich durch die Kortisolspiegel unterscheiden: Ist DHEAS nur altersbedingt niedrig (Adrenopause), liegen normale Kortisolspiegel vor. Dagegen ist Kortisol sehr niedrig bei einer klassischen NNR-Insuffizienz oder einer NNR-Suppression durch Kortikoidmedikation sowie niedrig bei einem sich entwickelnden Burnout-Syndrom, das in allen Lebensphasen auftreten kann. Bei niedrigen DHEA-Spiegeln ist daher neben der Klinik und Medikamentenliste auch die Kortisolbestimmung ratsam.

Sind trotz typischer Symptome eines Androgenmangels die Testosteron- und DHEAS-Blutspiegel unauffällig, können andere hormonelle Dysbalancen zugrunde liegen. Hier ist in erster Linie an IGF-1 (Wachstumsfaktor, Anabolikum), TSH (Hypothyreose), Kortisol (NNR-Insuffizienz) sowie an einen Estrogenmangel zu denken (Stufe 3).

Tabelle 10: Labordiagnostik bei Androgenmangel

Stufe 1 (Basis)	gonadal: • Testosteron (freies T, Androgenindex aus TT/SHBG) adrenal: • DHEAS
Stufe 2 (Differenzierung)	gonadal (primäre/sekundäre Störung): • LH (FSH) bei Männern • FSH (LH) bei Frauen adrenal (Adrenopause/NNR-Insuffizienz/Burnout): • Kortisol
Stufe 3	
a) nicht androgene Mitbeteiligung	a) IGF-1 TSH, Prolaktin Estrogene
b) weitere Androgene, wenn T/DS unauffällig	b) Dihydrotestosteron, Androstendion

T: Testosteron; TT: totales Testosteron; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; DHEAS/DS: Dehydroepiandrosteron-Sulfat; LH: Lutropin; FSH: Follitotropin; NNR: Nebennierenrinde; IGF-1: insulin-like growth factor 1

Substitutive Maßnahmen

Es werden vermutlich noch viele Jahre benötigt werden, um die Bedeutung der altersbedingten androgenen Hormondefizite für Gesundheit und Lebenserwartung sowie die Grundzüge einer sinnvollen Substitution durch umfangreiche Studien zu erarbeiten. Dem heute ratsuchenden Patienten können aber die bereits vorliegenden, wenn auch lückenhaften Studiendaten bei der Entscheidungsfindung helfen.

Testosteron (als vorwiegend gonadaler Marker)

Während der Altershypogonadismus (»late-onset«-Hypogonadismus) bei Männern mit niedrigem Testosteron als substitutionsbedürftige Diagnose international anerkannt ist (Lunenfeld et al. 2005; Nieschlag et al. 2005), wird über eine Testosteronsubstitution bei älteren Frauen in Deutschland – im Gegensatz zu Konsensus-Statements aus den USA (Bachmann et al. 2002) – nur wenig diskutiert. Bei Männern (Mudali u. Dobs 2004; Rolf et al. 2002; Snyder et al. 1999a, 1999b, 2000, 2001; Wang et al. 2004) und Frauen (Arlt 2006; Basaria u. Dobs 2004; Davis et al. 2000; Dobs et al. 2002; Floter et al. 2005; Goldstat et al. 2003) führen Testosterongaben zu einer Zunahme der Knochendichte und Muskelmasse sowie zur gleichzeitigen Abnahme der Fettmasse, was eine Verbesserung der Muskel-Fett-Relation (Body Composition) bewirkt. Unter den metabolischen Veränderungen sind insbesondere ein Anstieg des Hämoglobins und Hämatokrits in Normalbereiche hinein sowie eine verbesserte Insulinsensitivität herauszustellen. Von den alterstypischen degenerativen Organveränderungen lassen sich also durch Testosteron belegtermaßen eine

Sarkopenie, Osteopenie und eine Verschlechterung der Body Composition günstig beeinflussen.

Bei postmenopausalen Frauen konnte im Vergleich zu einer alleinigen Estrogengabe mit einer Estrogen-Testosteron-Kombination der signifikante Zusatznutzen an mehreren Organsystemen und zahlreichen psychologischen Scores eindrucksvoll belegt werden. Zu den günstigen mentalen und statistisch signifikanten Veränderungen zählen Vitalitätssteigerung, Libidozunahme und Verbesserungen zahlreicher Subskalen der Sexualität sowie Abnahme depressiver Verstimmungen.

Darreichung zur Substitution

Orale, sublinguale, bukkale und subkutane Anwendungen stehen wegen meist ungünstiger Pharmakokinetik oder mangels eingeführter Präparate derzeit nicht als erste Wahl zur Verfügung. Für Männer sind transdermale bzw. intramuskuläre Darreichungsformen zur täglichen bzw. monatlichen oder vierteljährlichen Anwendung eingeführt (Tab. 11). Für (ältere) Frauen sind noch keine individuell dosierbaren Testosteronpräparate zugelassen, Pflaster und Gele sind aber in wissenschaftlichen Studien im Einsatz; ein Testosteronpflaster soll im Herbst 2006 in Deutschland für die ovariectomierte Frau mit Androgenmangelerscheinungen eingeführt werden (Intrinsa®). Daher muss entweder als Off-Label-Anwendung eines der Gele für Männer (praktisch ist die Testim®-Tube mit kleinem Schraubverschluss, die bei Frauen etwa eine Woche reicht) verwendet oder über die Apotheke eine 0,5–1%ige Testosteron-Creme als Rezeptur hergestellt werden.

Zu beachten ist, dass bei einer transdermalen Darreichung über die in der Haut vorhandene 5 α -Reduktase weit überphysiologisch hohe Dihydrotestosteron(DHT)-Spiegel erreicht werden können, daher ist bei beiden Geschlechtern stets eine Dosiskontrolle nicht nur von T, sondern auch von DHT anzuraten (Römmler 2005b; Wang et al. 2004).

Während die monatliche Depot-Testosterongabe bei Männern aufgrund einer ungünstigen Pharmakokinetik nur noch in speziellen Fällen berücksichtigt wird, stellt das neuere dreimonatige Depotpräparat eine brauchbare Alternative dar (Nebido®). Hat sich die transdermale Testosterongabe bei einem Mann klinisch bewährt und bezüglich der Prostata nicht als nachteilig erwiesen, bietet sich bei zu hohem DHT-Spiegel oder aus Gründen einer gewünschten Bequemlichkeit ein Wechsel auf die intramuskuläre Applikation alle drei Monate an.

Tabelle 11: Aktuelle Möglichkeiten einer Testosteron-Substitution

Frauen (nicht zuge-lassen)	transdermal (Gel/Creme)	
	• Rezeptur Testosteron-Creme 0,5–1% • Testim® 50 mg Gel	0,5–1 g Creme morgens etwa 1–2 »erbs-große« Gel-Tropfen, ca. 0,4–1 g Gel
	• Intrinsa® Pflaster 300 µg (in Vorbereitung)	2 x wöchentlich
Männer	transdermal	
	• 25 und 50 mg Testosteron pro Beutel Androtop®, Testogel® • 50 mg Testosteron pro Tube Testim®	Tagesdosis morgens
	intramuskulär	
	• Testosteron-Undecanoat 1000 mg (Nebido®) • Testosteron-Enantat 250 mg (Testosteron-Depot®, Testoviron®)	anfangs nach 6 Wochen, dann 3-monatig 3–4-wöchig

Frauen benötigen zur Substitution nur etwa ein Zehntel der männlichen transdermalen Testosterondosis, streng individuell angepasst. Studiendaten sind aber meist unter Einheitsdosierungen gewonnen worden, was als Richtschnur für die Praxis untauglich erscheint. Entsprechend waren bei einem hohen Prozentsatz der Frauen überphysiologisch hohe Testosteronspiegel im Blut gemessen worden, parallel dazu auch nennenswerte Nebenwirkungsraten. Wir raten dringend – erst recht bei einer Off-Label-Therapie – zur individuellen Dosierung unter Kontrolle der Blutspiegel, des klinischen Bildes sowie einer dokumentierten Aufklärung. Ferner sollten vor Beginn einer Androgengabe erst die Estrogenspiegel ausgeglichen sein!

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Testosteron vermittelt bei beiden Geschlechtern seine biologischen Wirkungen sowohl durch sich selbst als auch durch seine Metaboliten. Zu diesen gehören vor allem 17β-Estradiol, das mit Estron im gewissen Gleichgewicht steht, und das sehr potente Androgen DHT. Hieraus leiten sich mögliche Nebenwirkungssymptome ab (Tab. 12):

- Auch bei älteren Frauen führen überphysiologisch hohe Androgenspiegel oder ein inadäquater Ausgleich durch Estrogene zu Androgenisierungen. Dazu zählen Akne, Seborrhoe und Hirsutismus, besonders auch bei postmenopausalen Frauen ein verstärktes und durchaus diffuses Effluvium. Unangenehmer Odor, Nervosität mit Schlafstörungen bis Aggressivität sowie eine Absenkung der Stimme (nicht mehr reversibel!) können ebenfalls beobachtet werden. Ungünstige Lipid- und Hämatokritverschiebungen sind bei längerer Überdosierung zu

erwarten. Auswirkungen auf das Mammagewebe sind noch nicht restlos geklärt: Zu hohe Spiegel könnten lokal zur ungünstigen Estrogenanreicherung führen, ansonsten werden physiologische Androgenspiegel bzw. sogar eine Testosteronsubstitution eher als protektiv für ein Mammakarzinom angesehen (Dimitrakakis et al. 2004; Labrie et al. 2003; Zhou et al. 2000).

- Bei Männern mit schon vorab (!) höheren Estrogenspiegeln können sich diese unter Testosterongaben verstärken, was über eine LH-Suppression zum Abfall restlicher endogener T-Spiegel, zu Libidoproblemen, Ödemen sowie einer Gynäkomastie führen kann. Zu den androgenbedingten Nebenwirkungen bei überphysiologischen Spiegeln zählen Nervosität, Aggressivität, Odor, Muskelhypertrophie, Polyglobulie, androgenetisches Effluvium und vor allem nachteilige Prostataeffekte.

Tabelle 12: Besonderheiten und mögliche Nebenwirkungen bei transdermaler Testosteron-Darreichung

Frauen	Testosteron-bedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Überaktivität, Unruhe, Aggressivität • DHT-Anstieg (via 5α-Reduktase)
	DHT-bedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Effluvium/Alopezie • Hirsutismus • Akne • Odor • Stimmveränderungen
Männer	Testosteron-bedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Überaktivität, Unruhe, Aggressivität • Estrogenanstieg (via Aromatase) • DHT-Anstieg (via 5α-Reduktase)
	DHT-bedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Effluvium • Zunahme Körperbehaarung • PSA-Anstieg • Prostata Volumenzunahme
Konsequenzen		<ul style="list-style-type: none"> • Gonadensuppression (via LH, FSH) • Testes Volumenabnahme • endogener Testosteronabfall
		<ul style="list-style-type: none"> • individuell (submaximal) dosieren • Blutkontrollen Männer: LH, T, DHT, Estradiol Frauen: T, DHT, Estradiol

DHT: Dihydrotestosteron; T: Testosteron; LH: Lutropin;
PSA: prostataspezifisches Antigen

Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen gelten bei beiden Geschlechtern hormonabhängige Malignome, speziell die Existenz oder der Verdacht auf ein Mamma- bzw. Prostatakarzinom (Tab. 13, S. 28). Auch eine galenische Überempfindlichkeit darf nicht bestehen. Somit sind sorgfältige

Vorsorgeuntersuchungen nach dem jeweils aktuellen Kenntnisstand, ggf. unter Einschluss von Tumormarkern obligat: bei Männern beispielsweise digitale und sonographische Prostatauntersuchung, Kontrollen von PSA (prostata-spezifisches Antigen) und Blutbild sowie Ausschluss eines Hyperestrogenismus; bei Frauen gynäkologische Kontrollen und Blutbild. Polyglobulie und Schlafapnoe werden zu den relativen Kontraindikationen gezählt, ebenso die schwere obstruktive Hyperplasie der Prostata sowie schon bestehende Androgenisierungen bei der Frau, erst recht virilisierende Stimmveränderungen.

Tabelle 13: Kontraindikationen einer Testosteron/Anabolika-Substitution

Relative K.	<ul style="list-style-type: none"> • Polyglobulie • Schlafapnoe • Androgenisierungen • schwere obstruktive Prostatahyperplasie
Absolute K.	<ul style="list-style-type: none"> • galenische Überempfindlichkeit • hormonabhängige Tumoren z. B. Mammakarzinom, Prostatakarzinom (jeweils bekannt oder verdächtig)

DHEA (Dehydroepiandrosteron)

Die Blutspiegel des vorwiegend adrenalen DHEA und seines Sulfats (DHEAS, DS) zeigen ausgeprägte altersabhängige Veränderungen. Sie steigen mit der Adrenarche bis Mitte der zwanziger Lebensjahre deutlich an, um sich dann mit fortschreitender Adrenopause bis zum 50. Lebensjahr etwa zu halbieren und zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr auf meist nur noch 10–20 Prozent der Gipfelwerte einzupendeln (Römmler 2002, 2003). Dieser drastische Hormonabfall wird mit vielen Alterserscheinungen und Erkrankungen assoziiert. Die reduzierten Blutspiegel an sich sowie die verminderte Metabolisierung zu potenten Androgenen und Estrogenen sollen erheblich zum Alterskatabolismus beitragen (Nawata et al. 2002; Römmler 2006b; Saad et al. 2005).

Klinische Wirkungen

Bei älteren Männern und Frauen sind plazebokontrolliert hochsignifikante kardioprotektive Wirkungen schon innerhalb weniger Wochen belegt (Tab. 14): So wirkt sich beispielsweise eine verbesserte Gefäßdilatation unter Belastungen (Stimulation der NO-Synthetase) günstig auf die Durchblutung von Haut, Herz und weiteren Organen aus (Kawano et al. 2003; Villareal u. Holloszy 2004; Williams et al. 2002, 2004). Gleichzeitig soll es – so legen die Humanstudien bei älteren Männern und Frauen nahe – durch Absenken des PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) und weiterer Risikomarker auch vor Thrombosen schützen und zusätzlich durch eine nachgewiesene verbesserte

Glukoseutilisation antidiabetisch wirken (Adamkiewicz et al. 1998; Beer et al. 1996; Dhatariya et al. 2005; Hinson u. Khan 2004; Ishihara et al. 1992; Kawano et al. 2003; Lasco et al. 2001). Der antidiabetische Effekt des DHEA wird teilweise durch das Fettgewebe induziert, wobei der transmembrane Glukosetransport, die Glukoseverbrennung sowie die Kortisonwirkungen durch DHEA günstig beeinflusst werden (Apostolova et al. 2005; De Pergola 2000; Kajita et al. 2003; Perrini et al. 2004).

Tabelle 14: Klinische Bereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA

- Kardioprotektion
- Schutz vor Insulinresistenz (antidiabetisch)
- Hautprotektion
- Gelenk- und Knochenprotektion (Osteoporose)
- Fettmobilisation (Body Composition, Muskel/Fett-Relation)
- Immunmodulation
- Neuromodulation (Stress, Stimmung, Gedächtnis), Neuroprotektion
- Climacterium virile

Ebenfalls sind für beide Geschlechter zahlreiche positive Wirkungen auf ZNS-Funktionen wie Stimmung, Stressbelastbarkeit und Vitalität im Alter belegt (Genazzani et al. 2003, 2004; Johansson et al. 2002; Schmidt et al. 2005), was teilweise durch hochsignifikante Anstiege von Allopregnanolon und β -Endorphin unter DHEA vermittelt wird. Seine anabolen und weiteren Wirkungen mögen die Verbesserung vieler Hautparameter wie Dicke, Fett- und Wassergehalt, Elastizität (Baulieu et al. 2000; Johansson et al. 2002; Shin et al. 2005) sowie wichtiger Marker des Knochenturnovers und Anstiege der Knochendichte, Muskelmasse und Abnahme der Fettmasse mit vermitteln. Solche organischen Veränderungen benötigen meist sechsmonatige Interventionszeiten, bis sie signifikant werden (Baulieu et al. 2000; Genazzani et al. 2004; Labrie et al. 1997; Morales et al. 1994; Sun et al. 2002; Villareal et al. 2000, 2004). Auch Patienten unter Kortikoidtherapie mit dadurch bedingter Suppression der endogenen DHEA-Spiegel profitieren von einer begleitenden DHEA-Substitution durch Abschwächung mancher kortikoidbedingter Nebenwirkungen (Mease et al. 2005; Minetto et al. 2004; Ohmori et al. 2003). Als interessanter Nebenbefund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch das Scheidenepithel (Vaginalzytologie) wieder auf den Zustand wie bei fertilen Frauen normalisieren und damit »verjüngen«. Hierbei blieb das Endometrium – ohne Estrogenzusatz – atrophisch, was einen günstigen selektiven Estrogeneffekt des DHEA im Sinne eines SERM (selektiver Estrogenrezeptor-Modulator) bedeutet (Genazzani et al. 2003; Labrie et al. 1997).

Darreichung

Seit 1974 ist DHEA in Kombination mit Estradiol als Monats-spritze (Gynodian-Depot®) in Deutschland und in über 40 weiteren Ländern zur Substitution postmenopausaler Frauen eingeführt. Zur Endometriumprotektion wird zusätzlich ein Gestagen gegeben.

Wer mit DHEA bei Männern und Frauen individuell und unabhängig vom Estrogen substituieren möchte, muss auf nicht zugelassene Präparate zurückgreifen, die heute in einwandfreier Qualität und preiswert angeboten werden. Eine sorgfältige Aufklärung der Patienten über den Einsatz solcher nicht zugelassener Präparate ist schriftlich zu dokumentieren. Auch beim Einsatz von DHEA gilt die grundsätzliche endokrinologische Regel, stets indiziert und dosiskontrolliert zu substituieren. Hierbei sind DHEAS, Testosteron, Estradiol und Estron zu prüfen, aus pharmakokinetischen Gründen etwa drei bis fünf Stunden nach der morgendlichen oralen Einnahme (Arlt et al. 1999; Römmler 2002, 2003), anschließend fallen die Spiegel wieder ab. Wer das nicht beachtet, wird kaum eine korrekte, individuelle Dosierung durchführen können, was oft eine mangelnde Wirksamkeit oder Nebenwirkungen erklärt. Transdermale DHEA-Applikationen sind ebenfalls am Vaginalepithel und am Knochen effektiv (Labrie et al. 1997), andere Wirkungen sowie die gewünschten zentralen Effekte sind jedoch durch diese Darreichungsart nicht ausreichend belegt.

Dosierungen

Bei einer hormonellen Substitutionstherapie sollen maximal physiologische Blutspiegel junger Erwachsener erreicht, aber nicht überschritten werden. Beim DHEAS kann man als obere Grenzbereiche die Blutspiegel von gesunden Frauen (2–2,8 µg/ml) und Männern (4–5 µg/ml) zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr heranziehen. Sie können bei Älteren unter DHEA-Substitution kurzfristig, d. h. nach der maximalen Resorption, als Zielzone betrachtet werden, im Tagesdurchschnitt liegen sie deutlich niedriger. Die individuelle Erstdosis richtet sich – wie es sich bei einer L-Thyroxinsubstitution auch bewährt hat – nach dem Ausgangswert, dem Gewicht und Alter (d. h. den Fähigkeiten der Resorption und Metabolisierung) des Patienten.

Bei Frauen in der Adrenopause werden somit DHEA-Dosierungen meist zwischen 5 und 20 mg/d und bei Männern zwischen 15 und 100 mg/d peroral morgens zum Einsatz kommen (Römmler 2002, 2003) (Tab. 15). Nach einer Kontrolle nach drei bis sechs Wochen ist nur noch in wenigen Fällen eine Dosisadjustierung erforderlich.

Es gibt auch ernsthafte Erkrankungen (z. B. der systemische Lupus erythematodes), bei denen sich eine hochdosierte Pharmakotherapie mit beispielsweise 200 mg/d DHEA als hilfreich erwiesen hat, vermutlich durch dessen immunmodulierende Wirkungen (Mease et al. 2005; Petri et al. 2004). Solche nicht substitutiven Indikationen sind vergleichbar mit Kortisongaben bei rheumatischen Erkrankungen im Gegensatz zur Substitution bei einer adrenalen Insuffizienz, d. h. hier sind therapiebedingt nennenswerte Nebenwirkungen zu erwarten.

Table 15: Individuell adjustierte perorale DHEA-Substitution bei Adrenopause*: Häufigkeitsverteilung einer täglichen DHEA-Dosis (nach Römmler 2003)

DHEA-Dosis (mg/d)	5	10	15	25	50	75	100
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 DHEAS-Blutspiegel von 2–2,8 µg/ml bei Frauen und 4–5 µg/ml bei Männern, jeweils 3–5 Stunden nach DHEA-Einnahme.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Vor einer DHEA-Gabe gilt es, die von einer Estrogensubstitution her bekannten sowie die oben im Abschnitt »Testosteron« aufgeführten Kriterien zu beachten und insbesondere den Ausschluss von hormonabhängigen Malignomen sowie die etablierten Vorsorgeuntersuchungen einzuhalten.

Überdosierungen sind – abgesehen von kurzfristigen Überdosierungen bei der Dosisfindung – vermeidbar; damit eigentlich auch die Nebenwirkungen, soweit bekannt (Tab. 16, S. 30). Bei Frauen stehen Androgenisierungen im Vordergrund, wie es den Gynäkologen von jungen Frauen mit Hyperandrogenämie vertraut ist. Auch Odor oder Müdigkeit können auftreten, Letzteres ist über mitochondriale Energiespareffekte erklärbar. Männer können zu hohe Estrogenspiegel entwickeln, besonders bei vorab schon hohen Blutkonzentrationen bzw. vermehrtem adipösen Gewebe, was sich primär in Gewichtszunahme bzw. Wassereinlagerungen bemerkbar machen kann. Daher ist bei Männern vor Beginn einer DHEA-Gabe auch stets der Estrogenspiegel zu bestimmen und dann bei der Dosisfestlegung zu beachten. Ein signifikanter Anstieg des PSA ist ernst zu nehmen: Eine leichte Erhöhung (meist »hinter dem Komma«) klingt nach wenigen Wochen und Monaten wieder ab und unterschreitet sogar oft die Ausgangswerte, ein deutlicher Anstieg kann aber ein früher Hinweis auf ein Prostatakarzinom sein, besonders, wenn er sich fortsetzt. Weitere fachspezifische Maßnahmen sind dann erforderlich.

Tabelle 16: Nebenwirkungen durch überdosierte DHEA-Substitution

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

Weitere Hormone im Alter

Neben Estrogen, Progesteron und den Androgenen sind weitere Hormone physiologischerweise für die Gesunderhaltung mentaler und somatischer Funktionen vorgesehen. Altersbedingte Abweichungen solcher Hormone können ebenfalls mit Störungen assoziiert sein und dann therapeutisch beeinflusst werden. Dazu zählen schon lange Dysbalancen der Schilddrüsenhormone im Alter, deren Prävalenz sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch bei hospitalisierten Patienten recht hoch ist (Diez et al. 2003; Seck et al. 1997), oder neuerdings auch Wachstumshormon bzw. dessen lokaler Vermittler IGF-1, durch die manche anabolen Wirkungen der Androgene wesentlich ergänzt werden (Munzer et al. 2001; Römmler 2006a). Ebenso ist Kortisol zu beachten, dessen Blutspiegel zwar keinen wesentlichen Altersrückgang aufweisen, das aber bei chronischen Stressbelastungen sowie dem Burnout-Syndrom signifikant vermindert sein und zu Störungen des Wohlbefindens (z. B. Leistungsknick) sowie der Gesundheit führen kann. Schließlich spielen funktionelle Abweichungen bei Neurotransmittern wie Serotonin und Melatonin auch im Alter bei affektiven Störungen, Beeinträchtigungen der Schlafarchitektur und vielen weiteren zentralen und peripheren Funktionen eine wichtige Rolle. Sie können nach richtiger Diagnosestellung gut behandelt werden (Römmler 2005a).

Schlussfolgerungen

Der Überblick lässt erkennen, dass auch endokrine Defizite und Dysbalancen zu Altersveränderungen und deren nachteiligen Folgen für die Gesundheit und Lebenserwartung beitragen. Die medizinischen Abläufe ähneln denen, die von jungen Erwachsenen mit insuffizienten Endokrinopathien bekannt sind. Solche Patienten werden – was heute etabliert ist – entsprechend mit Sexualhormonen, Wachstumshormon, Schilddrüsenhormonen und mehr erfolgreich substituiert, gegebenenfalls lebenslang. Die wissenschaftliche Datenlage lässt erwarten, dass vergleichbare Behandlungserfolge auch bei altersbedingten Endokrinopathien zu erzielen sind. Dabei macht es wenig Sinn, eine

risikoarme Hormonsubstitution schon nach kurzer Zeit wieder zu beenden, denn mit einer spontanen Regeneration altersbedingter Hormondefizite ist nicht mehr zu rechnen. Geeignete Darreichungsformen für die einzelnen Hormone, sinnvolle Dosierungen, mögliche Kombinationen und erforderliche Überwachungsmaßnahmen werden derzeit intensiv und weltweit für die Altersendokrinologie erarbeitet. Auch wenn mit fertigen Konzepten nicht allzu schnell zu rechnen ist, wie das Beispiel der menopausebedingten Hormongaben zeigt, werden sie doch ständig verbessert. Dem ratsuchenden Patienten ist vom informierten Arzt das heute schon Mögliche darzustellen, damit er als mündiger Patient unter Abwägung von Nutzen und Risiko mitentscheiden kann.

Literatur

Erhältlich unter www.akademos.de/gyn



Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler
Gynäkologische Praxisklinik
Hormonzentrum München
Westendstraße 193–195
80686 München

Priv.-Doz. Dr. Römmler war nach dem Studium der Humanmedizin im Bereich der Biologischen Chemie und Endokrinologie der Schering AG in Berlin sowie an der Cornell University in New York tätig. Nach der Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie mit den Schwerpunkten Endokrinologie, Sterilität und Andrologie an der Freien Universität Berlin folgten 1981 die Habilitation und die Ernennung zum Privatdozenten und Assistenzprofessor. Seit 1981 legt Priv.-Doz. Dr. Römmler in einer Münchner Praxisklinik (Hormonzentrum) den Schwerpunkt in die Bereiche der Gynäkologischen Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologischen Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin. Er wurde durch zahlreiche Publikationen, Bücher und Buchartikel, Vorträge und Spezialseminare bekannt und ist langjähriges Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften im In- und Ausland, wie z. B. der »American Academy of Anti-Aging Medicine« und der »International Society for the Study of the Aging Male«; darüber hinaus ist er Gründungsmitglied und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin (GSAAM e. V.).

Der Autor versichert, den Artikel unbeeinflusst von industriellen Interessen angefertigt zu haben und dass eventuell in der Vergangenheit erfolgte materielle oder finanzielle Unterstützungen in keinem Zusammenhang mit Inhalten des Artikels stehen bzw. von Inhalten abhängig sind.

Abstract

Normal aging is recognized increasingly as unhealthy and as an important cause for degenerative diseases in older adults. Efforts are taken to delay its onset and progression, well before the manifestation of clinical endpoints (preventive and anti-aging medicine). Scientific-based interventions include hormone replacement strategies, such as thyroxine (in hypothyroidism), estrogen and progesterone (in menopause), testosterone (in andropause), and recently dehydroepiandrosterone (in adrenopause) and growth hormone (in somatopause) as well as some neurotransmitters. However, many of their aspects remain controversial, and have not been uniformly proven to be safe and of benefit. New study data and low-risk basic application rules for some hormones are represented in the overview, which can support the decision making process.

Keywords

Hormone replacement, estrogen, progesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA)

CME-Fortbildung

Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin

Frage 1

Welche Aussage trifft zu?

Physiologische Altersveränderungen und deren Folgeerkrankungen sind

- als natürliche Vorgänge nicht behandlungsbedürftig,
- erst im akuten Krankheitsfall symptomatisch zu behandeln,
- allein durch gesunde Lebensweise zu vermeiden,
- frühzeitig durch Maßnahmen zur Gesunderhaltung und frühen Risikoerkennung (Präventionsmedizin) günstig zu beeinflussen,
- von geschäftstüchtigen Ärzten und Pharmafirmen erfundene Erkrankungen.

Frage 2

Welche Aussage trifft zu?

Zu den häufigen alterstypischen Krankheiten gehören:

- Herzinfarkt, Schlaganfall, osteoporotische Frakturen, Diabetes mell. Typ 2, Demenz
- Herzinfarkt, osteoporotische Frakturen, Malignome, PCO-Syndrom (polyzystische Ovarien)
- Aneurysmen, Arthrose, Anämie, Insomnie, erektile Dysfunktion
- androgenetische Alopezie, Sarkopenie, Depression, Hyperthyreose
- Müdigkeit, Burnout-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom, Schlaganfall

Frage 3

Eine individuell angepasste Estrogensubstitution ist zur Behandlung klimakterischer Beschwerden sowie zur Prävention menopausebedingter Folgeerkrankungen prinzipiell geeignet. Zu den Voraussetzungen einer risikoarmen Anwendung gehören *nicht*:

- gynäkologische Vorsorgeuntersuchung mit Malignomabklärung
- Vermeidung von Bewegungsarmut, Alkoholabusus und Übergewicht
- bei familiären oder persönlichen Dispositionen zu thromboembolischen Ereignissen die Bevorzugung einer transdermalen statt oralen Darreichungsform des Estrogens
- zur Reduktion eines ansteigenden Brustkrebsrisikos bei längerer Einnahmedauer die Progestagene in üblicher oraler Anwendung zu meiden und eher das physiologische Progesteron zu bevorzugen
- eine risikoarme Estrogenanwendung zur Prävention schon nach kurzer Zeit zu beenden

Frage 4

Orale Estrogengaben beeinflussen zahlreiche hepatische Funktionen und Marker mit günstigen und ungünstigen gesundheitlichen Auswirkungen. Dazu gehören:

- Absenken der hepatischen Transaminasen und der Triglyzeride
- Absenken des IGF-1 (insulin-like growth factor) und des LDL-Cholesterins
- Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP), Angiotensinogens, SHBG und DHEAS
- Anstieg von Östron, prothrombotischen Gerinnungsfaktoren und Absenken des HDL-Cholesterins
- Abfall der Triglyzeride, Zunahme der biliären Belastungen

Frage 5

Gestagene lassen sich in (physiologisches) Progesteron und (synthetische, nicht körperidentische) Progestagene unterteilen. Welche Aussage trifft zu?

- Werden sie adäquat dosiert, wirken Progesteron und Progestagene am Endometrium gleichermaßen protektiv.
- Werden sie adäquat dosiert, wirken Progesteron und die meisten der Progestagene am Mammapithel gleichermaßen protektiv bei einer Hormonersatztherapie.
- Progesteron reichert sich bei vaginaler Applikation vorwiegend in der Leber an (hepatischer First-Pass-Effekt).
- Bei der vaginalen und transdermalen Darreichung von Progesteron entstehen gegenüber der oralen Gabe gleichermaßen Metabolite wie Allopregnanolon, die im ZNS günstige Wirkungen entfalten können.
- Progestagene führen – ausreichend dosiert – zu einer guten Zykluskontrolle sowie Hemmung der Follikelreifung und Ovulation; Progesteron hat in der Perimenopause die gleichen Eigenschaften.

Frage 6

Dem physiologischen Progesteron werden in der Präventionsmedizin nicht nur genitale, sondern zahlreiche systemische (extragenitale) Eigenschaften zugesprochen. Zu den belegten Wirkungen gehören:

- Hemmung der Matrix-Metalloproteasen mit Schutz vor Hautalterung, vollständige Ruhigstellung des Ovars
- Synthese und Reparatur von Myelinscheiden
- über GABA_A-Rezeptoren im ZNS beruhigende, angstlösende und wachheitsfördernde Effekte
- Blutdrucksteigerung und Wasseransammlung
- leichte Senkung der Körpertemperatur, damit energiesparender Effekt

Frage 7

Welche Aussage trifft zu?

Zu den Leitsymptomen eines Androgendefizits im Alter gehören:

- a. vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche
- b. bei Männern eine erektile Dysfunktion ohne Beeinträchtigung der Libido
- c. Vitalitätsmangel (Leistungsknick), Muskelatrophie bis zur Sarkopenie, Akkumulation von Fettgewebe, nachlassende Körperbehaarung, Libidoreduktion
- d. Depressionen, Anämie, brüchige Fingernägel, Schlafstörungen
- e. reduzierte Stresstoleranz, Arthrose, Immundefizit, Ausfall der seitlichen Augenbrauen, Kurzsichtigkeit

Frage 8

Eine sinnvolle, knappe Labordiagnostik bei Verdacht auf Androgenmangel erfasst in einer ersten und dann differenzierenden zweiten Stufe die folgenden Parameter:

- a. Estradiol, Ferritin, Gesamt-Testosteron, Kortisol
- b. Testosteron (freies bzw. Androgenindex mit SHBG), DHEAS; LH (FSH) bei Männern und FSH (LH) bei Frauen, Kortisol
- c. Testosteron, DHEA, Prolaktin, Estron, Wachstumshormon
- d. LH, FSH, Androstendion, DHEA, Kortisol, TSH
- e. Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, DHEAS

Frage 9

Über klinische Auswirkungen einer Testosteronsubstitution bei älteren Männern und Frauen gibt es bereits zahlreiche kontrollierte Studien. Zu den belegten Verbesserungen unter einer längeren Substitution gehören *nicht*:

- a. Anstieg der Muskelmasse (Magermasse) und Abnahme der Fettmasse
- b. Verbesserungen von Markern des Knochenturnovers mit Zunahme der Knochendichte
- c. Verbesserungen von Scores über Depressionen und psychosexuelle Parameter
- d. Anstieg des Hämoglobins und Hämatokrits
- e. Verbesserung der Schlafarchitektur

Frage 10

Zur Substitution einer Adrenopause kann DHEA bei Frauen als zugelassenes intramuskuläres Präparat oder bei beiden Geschlechtern als orale Kapsel/Tablette als nicht zugelassene Substanz eingesetzt werden. Will man unter oraler Darreichung die individuell erforderliche Dosis kontrollieren, ist ein optimales Zeitintervall zwischen DHEA-Einnahme und Blutprobe erforderlich. Dieses beträgt bei beiden Geschlechtern etwa

- a. 24 Stunden,
- b. 6 bis 24 Stunden,
- c. 3 bis 5 Stunden,
- d. 0,5 bis 1 Stunde,
- e. keines, die Blutprobe wird direkt vor der DHEA-Einnahme abgenommen.